

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih informacija o sigurnosti primjene. Od zdravstvenih se radnika traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata sadrži 4,5 mg dinutuksimaba beta.
Jedna bočica sadrži 20 mg dinutuksimaba beta u 4,5 ml.

Dinutuksimab beta je kimerično ljudsko/mišje IgG1 monoklonsko protutijelo proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA u staničnoj liniji sisavaca (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju
Bezbojna do blago žućkasta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Qarziba indiciran je za liječenje bolesnika s neuroblastomom visokog rizika u dobi od 12 mjeseci i starijih, koji su prethodno primali indukcijsku kemoterapiju i postigli barem djelomični odgovor, nakon čega su slijedile mijeloablacijska terapija i transplantacija matičnih stanica te bolesnika koji imaju povijest recidiva neuroblastoma ili refraktornog neuroblastoma, sa ili bez rezidualne bolesti. Prije liječenja recidiva neuroblastoma svaku bolest koja aktivno napreduje potrebno je stabilizirati primjenom drugih odgovarajućih mjera.

U bolesnika koji imaju povijest recidiva neuroblastoma/refraktornog neuroblastoma te bolesnika koji nisu postigli potpun odgovor nakon prve linije terapije, lijek Qarziba potrebno je kombinirati s interleukinom-2 (IL-2).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Qarziba ograničen je samo na bolničku primjenu i mora se primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni onkoloških terapija. Mora ga primjenjivati zdravstveni radnik pripremljen za liječenje teških alergijskih reakcija uključujući anafilaksiju, u okruženju u kojemu je odmah dostupna sva oprema za oživljavanje.

Doziranje

Liječenje lijekom Qarziba sastoji se od 5 uzastopnih ciklusa, od kojih svaki traje 35 dana. Pojedinačna doza određuje se na temelju tjelesne površine, a trebala bi iznositi ukupno 100 mg/m² po pojedinom ciklusu.

Moguća su dva načina primjene:

- kontinuirana infuzija tijekom prvih 10 dana svakog ciklusa (ukupno 240 sati) s dnevnom dozom od 10 mg/m² ili
- pet dnevnih infuzija od 20 mg/m² koje se primjenjuju tijekom 8 sati, prvih 5 dana svakog ciklusa.

Kada se IL-2 kombinira s lijekom Qarziba, potrebno ga je primjenjivati u obliku supkutanih injekcija od 6 x 10⁶ IU/m² dnevno, tijekom 2 razdoblja od 5 uzastopnih dana, što u konačnici daje cjelokupnu dozu od 60 x 10⁶ IU/m² po pojedinom ciklusu. Prvo petodnevno razdoblje trebalo bi započeti 7 dana prije primjene prve infuzije dinutuksimaba beta, a drugo petodnevno razdoblje trebalo bi započeti istodobno s primjenom infuzije dinutuksimaba beta (dani 1. – 5. svakog ciklusa liječenja dinutuksimabom beta).

Prije početka svakog ciklusa liječenja potrebno je ocijeniti sljedeće kliničke parametre, a liječenje je potrebno odgoditi dok se ne postignu sljedeće vrijednosti:

- pulsna oksimetrija > 94 % pri sobnom zraku
- odgovarajuća funkcija koštane srži: apsolutni broj neutrofila ≥ 500/μl, broj trombocita ≥ 20 000/μl, hemoglobin > 8,0 g/dl
- odgovarajuća funkcija jetre: alanin aminotransferaza (ALT) / aspartat aminotransferaza (AST) < 5-erostruke vrijednosti gornje granice normale (GGN)
- odgovarajuća funkcija bubrega: klirens kreatinina ili brzina glomerularne filtracije (GRF) > 60 ml/min/1,73 m²

Prilagodba doze dinutuksimaba beta

Na temelju liječničke procjene težine nuspojava dinutuksimaba beta bolesnicima je moguće smanjiti dozu za 50 % ili privremeno prekinuti davanje infuzije. Posljedično se produljuje razdoblje davanja infuzije ili je, ako to bolesnik podnosi, moguće povećati brzinu infuzije do 3 ml/h (kontinuirana infuzija) kako bi se primijenila cjelokupna doza.

Preporučene prilagodbe doze za dinutuksimab beta

Nuspojava	Težina	Prilagodba liječenja
Bilo koja	stupanj 1 – 2	Smanjiti brzinu infuzije na 50 %. Nakon nestanka nuspojava ponovno primijeniti izvornu brzinu infuzije.
Reakcija preosjetljivosti	npr. hipotenzija	Prekinuti davanje infuzije i primijeniti suportivne mjere. Nakon nestanka nuspojava ponovno primijeniti izvornu brzinu infuzije.
Raširene zjenice s tromim svjetlosnim refleksom +/- fotofobija		Prekinuti davanje infuzije. Nakon nestanka nuspojava ponovno primijeniti infuziju uz 50 % manju brzinu.
Bilo koja	stupanj ≥ 3	Prekinuti davanje infuzije i primijeniti suportivne mjere. Ponovno primijeniti infuziju uz 50 % manju brzinu ako nuspojava nestane ili se smanji na 1. – 2. stupanj. Nakon nestanka nuspojava povećati na izvornu brzinu.
	Opetovano pojavljivanje nuspojava	Prekinuti davanje infuzije. Ponovno primijeniti sljedeći dan ako nuspojave nestanu.

Reakcija preosjetljivosti	npr. bronhospazam, angioedem	Odmah prekinuti davanje infuzije i odgovarajuće liječiti (vidjeti dio 4.4). Nastaviti liječenje u sljedećim ciklusima.
Sindrom kapilarnog curenja		Prekinuti davanje infuzije i primijeniti suportivne mjere. Ponovno primijeniti uz 50 % manju brzinu ako nuspojava nestane ili se smanji na 1. – 2. stupanj.
Neurotoksičnost u SŽS-u		Odmah prekinuti davanje infuzije, isključiti utjecaj drugih čimbenika i odgovarajuće liječiti. O nastavku liječenja nije moguće dati preporuke jer su podaci o istom ograničeni.

Liječenje dinutuksimabom beta potrebno je trajno prekinuti ako se pojave sljedeće toksičnosti:

- anafilaksija 3. ili 4. stupnja
- dugotrajna periferna motorna neuropatija 2. stupnja
- periferna neuropatija 3. stupnja
- toksičnost za vid 3. stupnja
- hiponatrijemija 4. stupnja (< 120 mEq/l) unatoč odgovarajućoj kontroli tekućina
- sindrom kapilarnog curenja koji se opetovano pojavljuje ili je 4. stupnja (potrebna je podrška primjenom respiratora)
- teška neurotoksičnost u SŽS-u koja uključuje neurotoksičnost 3. ili 4. stupnja sa značajnim produljenim neurološkim deficitom bez prepoznatljivog uzroka, rekurentna neurotoksičnost 1. do 3. stupnja i trajni neurološki deficit
- svi stupnjevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije i transverznog mijelitisa.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nisu dostupni podaci u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Qarziba u djece mlađe od 12 mjeseci nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Qarziba namijenjen je za intravensku infuziju. Otopinu je potrebno primjenjivati putem perifernog ili centralnog venskog katetera. Ostala sredstva koja se istodobno primjenjuju intravenski potrebno je dati u zasebnoj infuzijskoj liniji (vidjeti dio 6.6).

Pri davanju kontinuiranih infuzija otopina se primjenjuje brzinom od 2 ml po satu (48 ml na dan) pomoću infuzijske pumpe.

Pri davanju 8-satnih dnevnih infuzija otopina se primjenjuje brzinom od otprilike 13 ml po satu.

Prije početka svake infuzije uvijek treba uzeti u obzir premedikaciju (vidjeti dio 4.4).

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Akutni GvHD 3. ili 4. stupnja, ili opsežni kronični GvHD (engl. *graft-versus-host disease*, reakcija presatka protiv primatelja)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Bol

Neuropatska bol obično se javlja na početku liječenja, a potrebna je premedikacija analgeticima, uključujući intravenske opioide prije svake infuzije dinutuksimaba beta. Za liječenje boli preporučuje se trostruka terapija, uključujući neopioidne analgetike (prema smjernicama SZO-a), gabapentin i opioide. Individualna doza može se znatno razlikovati.

Neopioidni analgetici

Neopioidne analgetike, na primjer paracetamol ili ibuprofen, potrebno je trajno primjenjivati tijekom liječenja.

Gabapentin

Bolesnika je potrebno pripremiti davanjem doze od 10 mg/kg/dan, počevši 3 dana prije početka davanja infuzije dinutuksimaba beta. Dnevna doza gabapentina povećava se sljedeći dan na 2×10 mg/kg/dan peroralno, a dan prije početka primjene infuzije dinutuksimaba beta i nakon toga na 3×10 mg/kg/dan. Najviša pojedinačna doza gabapentina iznosi 300 mg. Taj raspored doziranja potrebno je održati dokle god je to potrebno bolesniku.

Gabapentin koji se primjenjuje peroralno potrebno je postupno prestati davati nakon postupnog ukidanja intravenske infuzije morfina, najkasnije nakon što se prekine infuzija dinutuksimaba beta.

Opioidi

Liječenje opioidima standardno je uz primjenu dinutuksimaba beta. Prvi dan infuzije i ciklusa obično zahtijeva veću dozu u odnosu na sljedeće dane i cikluse.

- Prije početka davanja kontinuirane intravenske infuzije morfina potrebno je primijeniti bolusnu infuziju od 0,02 do 0,05 mg/kg/sat morfina 2 sata prije infuzije dinutuksimaba beta.
- Zatim, brzina doziranja od 0,03 mg/kg/sat preporučuje se istodobno s primjenom infuzije dinutuksimaba beta.
- Uz dnevne infuzije dinutuksimaba beta potrebno je nastaviti primjenjivati infuziju morfina pri smanjenoj brzini (npr. 0,01 mg/kg/sat) tijekom 4 sata nakon prestanka davanja infuzije dinutuksimaba beta.
- Uz kontinuirane infuzije, kao odgovor na doživljaj boli bolesnika, moglo bi biti moguće postupno ukinuti primjenu morfina tijekom 5 dana progresivnim smanjivanjem brzine njegova doziranja (npr. na 0,02 mg/kg/sat, 0,01 mg/kg/sat, 0,005 mg/kg/sat).
- Ako je potrebno primjenjivati kontinuiranu infuziju morfina dulje od 5 dana, liječenje je potrebno postupno smanjivati za 20 % na dan nakon posljednjeg dana davanja infuzije dinutuksimaba beta.

Nakon postupnog ukidanja intravenskog morfina, u slučaju teške neuropatske boli prema potrebi je moguće primijeniti peroralni morfinsulfat (0,2 do 0,4 mg/kg svaka 4 do 6 sati). Za ublažavanje umjerene neuropatske boli može se primijeniti peroralni tramadol.

Reakcije preosjetljivosti

Teške reakcije povezane s infuzijom, uključujući sindrom otpuštanja citokina, anafilaktičke reakcije i reakcije preosjetljivosti, mogu se pojaviti unatoč primjeni premedikacije. Pojava teških reakcija povezanih s infuzijom (uključujući sindrom otpuštanja citokina) zahtijeva trenutčan prekid davanja terapije dinutuksimabom beta i možda će zahtijevati hitno liječenje.

Sindrom otpuštanja citokina često se manifestira u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon početka primjene prve infuzije, a karakteriziraju ga sistemski simptomi kao što su vrućica, hipotenzija i urtikarija.

Anafilaktičke reakcije mogu se javiti već nekoliko minuta nakon prve infuzije lijeka dinutuksimaba beta, a često su povezane s bronhospazmom i urtikarijom.

Premedikacija

Premedikaciju antihistaminikom (npr. difenhidramin) potrebno je primijeniti intravenskom injekcijom otprilike 20 minuta prije početka svake infuzije dinutuksimaba beta. Preporučuje se ponavljanje primjene antihistaminika svakih 4 do 6 sati po potrebi tijekom infuzije dinutuksimaba.

Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti kako bi se uočili simptomi anafilaksije i alergijskih reakcija, osobito tijekom prvog i drugog ciklusa liječenja.

Liječenje reakcija preosjetljivosti

Intravenski antihistaminik, epinefrin (adrenalin) i prednizolon za intravensku primjenu trebaju biti trenutačno dostupni uz krevet bolesnika tijekom primjene dinutuksimaba beta radi zbrinjavanja alergijskih reakcija opasnih po život. Preporučuje se da liječenje takvih reakcija uključuje prednizolon primijenjen intravenskim bolusom i epinefrin primijenjen intravenskim bolusom svakih 3 do 5 minuta po potrebi, u skladu s kliničkim odgovorom. U slučaju reakcije preosjetljivosti bronha ili pluća preporučuje se davanje inhalacije epinefrina (adrenalina), koju je potrebno ponavljati svaka 2 sata, u skladu s kliničkim odgovorom.

Sindrom kapilarnog curenja

Sindrom kapilarnog curenja karakterizira gubitak vaskularnog tonusa i ekstravazacija proteina i tekućine plazme u ekstravaskularni prostor. Sindrom kapilarnog curenja obično se razvija u roku od nekoliko sati nakon početka liječenja, a klinički simptomi (tj. hipotenzija, tahikardija) javljaju se nakon 2 do 12 sati. Potrebno je pažljivo praćenje cirkulatorne i respiratorne funkcije.

Neurološki poremećaji oka

Poremećaji oka mogu se pojaviti jer se dinutuksimab beta veže za stanice optičkog živca. U slučaju smanjene akomodacije oka koju je moguće ispraviti naočalama nije potrebna prilagodba doze, dokle god bolesnik smatra da je podnosi.

Liječenje se mora prekinuti u bolesnika u kojih se javlja toksičnost za vid 3. stupnja (tj. nepotpun gubitak vida prema ljestvici toksičnosti). U slučaju pojave bilo kakvih problema s očima bolesnike je potrebno odmah uputiti specijalistu oftalmologu.

Periferna neuropatija

U liječenju lijekom Qarziba zabilježene su povremene pojave periferne neuropatije. Slučajevе motorne ili senzorne neuropatije koja traje dulje od 4 dana potrebno je ocijeniti i isključiti neupalne uzroke kao što su napredovanje bolesti, infekcije, metabolički sindromi i istodobna primjena drugih lijekova.

Liječenje je potrebno trajno prekinuti u bolesnika koji osjećaju bilo kakvu objektivnu dugotrajnu slabost koja se pripisuje primjeni dinutuksimaba beta. U bolesnika s umjerenom (2. stupanj) neuropatijom (motorna neuropatija koja uključuje ili ne uključuje senzornu) liječenje je potrebno prekinuti, a moguće ga je ponovno nastaviti nakon nestanka neuroloških simptoma.

Neurotoksičnost u SŽS-u

Nakon liječenja lijekom Qarziba zabilježena je neurotoksičnost u SŽS-u. Ako dođe do pojave neurotoksičnosti u SŽS-u, potrebno je odmah prekinuti primjenu infuzije, simptomatski liječiti bolesnika i isključiti utjecaj drugih čimbenika kao što su aktivna infekcija, metastatsko širenje neuroblastoma u SŽS, istodobna primjena neurotoksičnih lijekova.

Liječenje dinutuksimabom beta treba trajno prekinuti nakon pojave teške neurotoksičnosti koja uključuje neurotoksičnost u SŽS-u 3. ili 4. stupnja sa značajnim produljenim neurološkim deficitom bez prepoznatljivog uzroka, rekurentne neurotoksičnosti 1. - 3. stupnja i/ili trajnog neurološkog deficita i sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije svih stupnjeva i transverzalnog mijelitisa.

Sistemske infekcije

Postoji vjerojatnost da će bolesnici biti imunokomprimirani, što je posljedica prethodnog liječenja. Budući da bolesnici uobičajeno imaju postavljen centralni venski kateter in situ, postoji rizik od razvoja sistemske infekcije. U bolesnika ne smije biti nikakvih dokaza sistemske infekcije, a prije početka terapije svaka utvrđena infekcija trebala bi biti pod kontrolom.

Hematološke toksičnosti

Prijavljena je pojava hematoloških toksičnosti tijekom liječenja lijekom Qarziba, kao što su eritropenija, trombocitopenija ili neutropenija. Hematološke toksičnosti 4. stupnja, koje se poboljšaju najmanje do 2. stupnja ili početnih vrijednosti do početka sljedećeg ciklusa liječenja, ne zahtijevaju prilagodbu doze.

Odstupanja laboratorijskih parametara

Preporučuje se redovito praćenje funkcije jetre i elektrolita.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Nije moguće isključiti rizik od neizravnog smanjenja aktivnosti enzima CYP zbog povišenih razina TNF- α i IL-6, te stoga ni od interakcija s lijekovima koji se istodobno primjenjuju.

Kortikosteroidi

Zbog imunosupresivnog djelovanja, istodobno liječenje kortikosteroidima ne preporučuje se od 2 tjedna prije prvog ciklusa liječenja do isteka 1 tjedna nakon zadnjeg ciklusa liječenja dinutuksimabom beta, osim u slučaju bolesti opasnih po život.

Cijepljenja

Cijepljenja je potrebno izbjegavati tijekom primjene dinutuksimaba beta te 10 tjedana nakon završetka zadnjeg ciklusa liječenja zbog imunostimulacije dinutuksimabom beta i mogućeg rizika od pojave rijetkih neuroloških toksičnosti.

Intravenski imunoglobulin

Ne preporučuje se istodobna primjena intravenskih imunoglobulina jer oni mogu utjecati na staničnu citotoksičnost ovisnu o dinutuksimabu beta.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni u trudnica. Nema podataka o teratogenosti ili embriotoksičnosti u životinja. Ciljno mjesto dinutuksimaba beta (GD2) izraženo je na neuronima, posebno tijekom embriofetalnog razvoja, a on može prijeći posteljicu, stoga Qarziba može oštetiti plod kada se primjenjuje u trudnica.

Lijek Qarziba ne smije se primjenjivati u trudnica.

Dojenje

Nema podataka o primjeni u dojilja. Nije poznato izlučuje li se dinutuksimab beta u majčino mlijeko. Tijekom liječenja lijekom Qarziba i 6 mjeseci nakon primanja zadnje doze potrebno je prekinuti dojenje.

Plodnost

Učinci dinutuksimaba beta na plodnost u ljudi nisu poznati. Nisu provedena posebna ispitivanja plodnosti na životinjama, no u ispitivanjima toksičnosti u zamoraca i makaki majmuna nisu primijećeni štetni učinci na reproduktivne organe.

Qarziba ne smiju koristiti žene u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju. Preporučuje se da žene reproduktivne dobi koriste kontracepciju 6 mjeseci nakon prekida liječenja dinutuksimabom beta.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dinutuksimab beta značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja dinutuksimabom beta bolesnici ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost dinutuksimaba beta ocijenjena je u 628 bolesnika s neuroblastomom visokog rizika i s recidivom neuroblastoma / refraktornim neuroblastomom, koji su ga primili u obliku kontinuirane infuzije (212) ili u obliku ponavljajućih dnevnih infuzija (416). Kombiniran je s 13-cis retinoičnom kiselinom u većine bolesnika te s IL-2 u 307 bolesnika.

Najčešće nuspojave bile su pireksija (88 %) i bol (77 %), koje su se pojavile unatoč liječenju analgeticima. Ostale česte nuspojave bile su preosjetljivost (74,1 %), povraćanje (57 %), proljev (51 %), sindrom kapilarnog curenja (40 %), anemija (72,3 %), neutropenija (52 %), trombocitopenija (49,6 %) i hipotenzija (42,2 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti i sažete u tablici u nastavku. Prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Vrste nuspojava zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet u skladu su s onima zabilježenim u kliničkim ispitivanjima.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije	infekcija (uključujući upalu pluća, kožne infekcije, infekciju virusom herpesa, mijelitis, encefalomijelitis), infekcija vezana uz kateter	sepsa	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija	limfopenija	diseminirana intravaskularna koagulacija, eozinofilija
Poremećaji imunskog sustava	preosjetljivost, sindrom otpuštanja citokina	anafilački reakcija	serumska bolest
Poremećaji metabolizma i prehrane	zadržavanje tekućine	smanjen apetit, hipoalbuminemija, hiponatrijemija, hipokalijemija, hipofosfatemija, hipomagnezijemija, hipokalcijemija, dehidracija	
Psihijatrijski poremećaji		agitacija, anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	periferna neuropatija, napadaj, parestezija, omaglica, tremor	povišen intrakranijalni tlak, sindrom posteriorne

			reverzibilne encefalopatije
Poremećaji oka	midrijaza, pupilotonija, edem oka (kapak, periorbitalni)	oftalmoplegija, papiloedem, poremećaj akomodacije, zamućen vid, fotofobija	
Srčani poremećaji	tahikardija	zatajenje srca, disfunkcija lijeve klijetke, perikardijalni izljev	
Krvožilni poremećaji	hipotenzija, sindrom kapilarnog curenja	hipertenzija	hipovolemijski šok, venookluzivna bolest
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	hipoksija, kašalj	bronhospazam, dispneja, zatajenje disanja, plućna infiltracija, edem pluća, pleuralni izljev, tahipneja, laringospazam	
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje, proljev, konstipacija, stomatitis	mučnina, edem usne, ascites, abdominalna distenzija, ileus, suhe usne	enterokolitis
Poremećaji jetre i žuči			hepatocelularno oštećenje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež, osip, urtikarija	dermatitis (uključujući ekfolijativni), eritem, suha koža, hiperhidroza, petehije, reakcija fotoosjetljivosti	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		grčevi u mišićima	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		oligurija, retencija urina, hiperfosfaturija, hematurija, proteinurija	zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija, zimica, bol*, periferni edem, edem lica	reakcija na mjestu injekcije	
Pretrage	povećana tjelesna težina, povišene transaminaze, povišena gamaglutamiltransferaza, povišen bilirubin u krvi, povišen kreatinin u krvi	smanjena tjelesna težina, smanjena brzina glomerularne filtracije, hipertrigliceridemija, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, produljeno protrombinsko vrijeme, produljeno trombinsko vrijeme	

* Uključuje bol u abdomenu, bol u ekstremitetima, orofaringealni bol i bol u leđima, što je zabilježeno u > 10 % bolesnika. Osim toga, druge česte vrste bola bile su artralgijski bol, bol na mjestu primjene injekcije, mišićno-koštani bol, bol u kostima, bol u prsnoj koži i bol u vratu.

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

Najčešće reakcije preosjetljivosti uključivale su hipotenziju (42,2 %), urtikariju (15 %) i bronhospazam (5,3 %). Sindrom otpuštanja citokina također je zabilježen u 32 % bolesnika. Ozbiljne anafilaktičke reakcije pojavile su se u 3,5 % bolesnika.

Bol

Bol se obično javlja tijekom prve infuzije dinutuksimaba beta, a smanjuje se tijekom ciklusa liječenja. Bolesnici su najčešće prijavili bol u abdomenu, bol u ekstremitetima, bol u leđima, bol u prsnoj koži ili artralgiu.

Sindrom kapilarnog curenja

Sveukupno je 10 % slučajeva sindroma kapilarnog curenja bilo teško (3. – 4. stupanj), a njegova se učestalost smanjila tijekom ciklusa liječenja.

Problemi s očima

Problemi s očima obuhvaćali su smanjenu akomodaciju oka koju je moguće ispraviti naočalama, midrijazu (10,7 %), periorbitalni edem i edem kapka (7,1 %), zamućen vid (3 %) ili fotofobiju (3 %), a svi navedeni problemi obično su nestali nakon prestanka liječenja. Prijavljeni su i teški poremećaji oka, uključujući oftalmoplegiju (2 %) i atrofiju vidnog živca.

Periferna neuropatija

Zabilježene su i motorna i senzorna periferna neuropatija, sveukupno u 9 % bolesnika. Većina poremećaja bila je 1. – 2. stupnja te je nestala.

Neurotoksičnost u SŽS-u

Prijavljene su neurotoksičnost u SŽS i teška neurotoksičnost, uključujući sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (0,7 %) i napadaje (1,7 %).

Sigurnosni profil s IL-2 i bez IL-2

Kombinacija lijeka Qarziba s IL-2 povećava rizik od nuspojava u usporedbi s primjenom lijeka Qarziba bez IL-2, posebno od pojave pireksije (92 % u odnosu na 79 %), sindroma kapilarnog curenja (50 % u odnosu na 25 %), boli povezane s primjenom dinutuksimaba beta (75 % u odnosu na 63 %), hipotenzije (43 % u odnosu na 26 %) i periferne neuropatije (14 % u odnosu na 7 %).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje stalno praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja dinutuksimabom beta.

U slučaju predoziranja bolesnike je potrebno pomno pratiti kako bi se pratila pojava znakova ili simptoma nuspojava te prema potrebi treba primijeniti suportivnu skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01FX06

Mehanizam djelovanja

Dinutuksimab beta je kimerično monoklonsko IgG1 protutijelo koje je specifično usmjereno na ugljikohidratni dio disialogangliosida 2 (GD2), koji je pretjerano izražen na stanicama neuroblastoma.

Farmakodinamički učinci

Pokazalo se da se dinutuksimab beta *in vitro* veže za stanične linije neuroblastoma za koje je poznato da eksprimiraju GD2 te da inducira citotoksičnost ovisnu o komplementu (CDC) i staničnu citotoksičnost ovisnu o protutijelima (ADCC). U prisutnosti ljudskih efektorskih stanica, uključujući nuklearne stanice periferne krvi i granulocite zdravih ljudskih davatelja, otkriveno je da dinutuksimab beta posreduje u lizi ljudskih staničnih linija neuroblastoma i melanoma na način ovisan o dozi. Nadalje, ispitivanjima *in vivo* u singeničnog mišjeg modela s metastazama u jetri dokazano je da bi dinutuksimab beta mogao suzbiti metastaze u jetri.

Postoji vjerojatnost pojave neurotoksičnosti povezane s dinutuksimabom beta zbog izazivanja mehaničke alodinije koja može biti posredovana reaktivnošću dinutuksimaba beta s antigenom GD2 smještenim na površini perifernih živčanih vlakana i mijelina.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost dinutuksimaba beta ocijenjena je u randomiziranom kontroliranom ispitivanju u kojem se uspoređivala primjena dinutuksimaba beta s ili bez IL-2 u prvoj liniji liječenja bolesnika s neuroblastomom visokog rizika te u dvama ispitivanjima s jednom skupinom s bolesnicima koji imaju recidiv neuroblastoma / refraktorni neuroblastom.

Bolesnici koji imaju recidiv neuroblastoma / refraktorni neuroblastom

U programu milosrdne primjene (1. ispitivanje) 54 bolesnika primila su 10 mg/m²/dan dinutuksimaba beta u kontinuiranoj desetodnevnoj intravenskoj infuziji u petotjednom ciklusu liječenja, istodobno sa supkutanom primjenom IL-2 (6 x 10⁶ IU/m²/dan na dane 1. – 5. i 8. – 12. svakog ciklusa), nakon čega je uslijedilo peroralno liječenje s 13-cis-retinoičnom kiselinom (160 mg/m²/dan 14 dana po ciklusu). Isti režim liječenja upotrijebljen je u ispitivanju faze II. (2. ispitivanje) u kojem su sudjelovala 44 bolesnika.

Sveukupno, tih 98 bolesnika imalo je primarni refraktorni neuroblastom (40) ili recidiv neuroblastoma (49), a dodatnih 9 bolesnika u ispitivanje se uključilo nakon prve linije liječenja. U ispitivanju je sudjelovao 61 dječak i 37 djevojčica u dobi između 1 i 26 godina (medijan dobi bio je 5 godina). Većina ispitanika imala je početnu dijagnozu 4. stadija bolesti prema Međunarodnom sustavu određivanja stadija neuroblastoma (engl. *International Neuroblastoma Staging System*, INSS) bez MYCN amplifikacije (16 % ispitanika imalo je tumore s amplifikacijom MYCN onkogen, a u 14 % ispitanika ta informacija nije bila dostupna). Većina bolesnika s recidivom bolesti uključila se nakon prvog recidiva, a medijan vremena između postavljanja dijagnoze do prvog recidiva iznosio je otprilike 14 mjeseci. Liječenje bolesti prije imunoterapije uključivalo je režim intenzivne kemoterapije nakon čega su uslijedile transplantacija autolognih matičnih stanica (ASCT), radioterapija i operacija. Kao početnu vrijednost 72 bolesnika imalo je mjerljivu bolest, a 26 bolesnika nije imalo bolest koju je bilo moguće otkriti.

Stope preživljenja (preživljenje bez događaja, ukupno preživljenje) predstavljene su prema vrsti bolesti u tablici 1. Stopa ukupnog odgovora (potpuni odgovor plus djelomični odgovor) u bolesnika s dokazima postojanja bolesti na početku iznosila je 36 % (95-postotni interval pouzdanosti [25; 48]), a bila je povoljnija u bolesnika s refraktornom bolešću (41 % [23; 57]) nego u bolesnika s recidivom bolesti (29 % [15; 46]).

Tablica 1.: Stope preživljenja bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS) i ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) u bolesnika s refraktornom bolešću i s recidivom bolesti

		1. ispitivanje N = 29	2. ispitivanje N = 19	1. ispitivanje N = 15	2. ispitivanje N = 25
		Bolesnici s recidivom bolesti		Bolesnici s refraktornom bolešću	
EFS	1 godina	45 %	42 %	58 %	60 %
	2 godine	31 %	37 %	29 %	56 %
OS	1 godina	90 %	74 %	93 %	100 %
	2 godine	69 %	42 %	70 %	78 %

Bolesnici koji su prošli prvu liniju liječenja i primili transplantaciju autolognih matičnih stanica

U 3. ispitivanju bolesnici s neuroblastomom visokog rizika bili su uključeni nakon što su primili indukcijsku kemoterapiju i postigli barem djelomični odgovor, nakon čega su slijedile mijeloablacijska terapija i transplantacija matičnih stanica. Bolesnici s progresivnom bolešću bili su isključeni. Dinutuksimab beta primijenjen je u dozi od 20 mg/m²/dan 5 uzastopnih dana u obliku 8-satne intravenske infuzije u 5-tjednom ciklusu liječenja, a kombiniran je s 13-cis-retinoičnom kiselinom s ili bez dodatnog IL-2 koji se primjenjivao supkutano u istom doziranju kao u prijašnjim ispitivanjima.

Randomizirano je ukupno 370 bolesnika koji su primili terapiju. Ta brojka uključivala je 64 % muških i 36 % ženskih bolesnika, čiji je medijan dobi iznosio 3 godine (0,6 do 20); 89 % ispitanika imalo je INSS 4. stadij bolesti, a MYCN amplifikacija zabilježena je u 44 % slučajeva. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je EFS nakon 3 godine, a sekundarna mjera ishoda bio je OS. Stope EFS-a i OS-a navedene su u tablicama 2. i 3. u skladu s dokazima o bolesti na početku.

U pogledu bolesnika bez dokaza o bolesti na početku, dodavanje IL-2 nije poboljšalo EFS ni OS.

Tablica 2.: Stope preživljenja bez događaja (EFS) i ukupnog preživljenja (OS) [95-postotni interval pouzdanosti] u bolesnika bez dokaza o bolesti na početku (potpun odgovor na početno liječenje)

Djelotvornost	bez IL2 N = 104			s IL2 N = 107		
	1 godina	2 godine	3 godine	1 godina	2 godine	3 godine
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]

Tablica 3.: Stope preživljenja bez događaja (EFS) i ukupnog preživljenja (OS) [95-postotni interval pouzdanosti] u bolesnika s dokazom o bolesti na početku (bez potpunog odgovora na početno liječenje)

Djelotvornost	bez IL2 N = 73			s IL2 N = 76		
	1 godina	2 godine	3 godine	1 godina	2 godine	3 godine
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]

Imunogenost

U 3 klinička ispitivanja protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibody*, ADA) razvila su se u 57,1 % (112/196) ispitanika koji su svrstani u ADA pozitivne bolesnike na temelju najmanje jednog mjerljivog odgovora za ADA tijekom ciklusa liječenja. Aktivnost neutralizirajućih protutijela opažena je u 63,5 % (54/85) ADA pozitivnih ispitanika u 2 ispitivanja. Zabilježen je opći trend nižih koncentracija dinutuksimaba beta s povećanjem titra ADA (nizak, umjeren i visok). U 16,8 % ispitanika (33/196) s visokim ADA titrom, smanjenje koncentracije dinutuksimaba beta utjecalo je na farmakodinamički odgovor. Na temelju dostupnih podataka nije moguće odrediti kvantitativnu povezanost između ADA titra i utjecaja na djelotvornost.

Nije opažena jasna povezanost između ADA odgovora i odabranih događaja važnih za sigurnost primjene lijeka.

S gledišta djelotvornosti i sigurnosti ne postoje razlozi za prilagodbu ili prekid liječenja na temelju izmjerenih ADA odgovora.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Qarziba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje neuroblastoma (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek odobren je po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”.

To znači da zbog etičkih razloga nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Dinutuksimab beta ispitan je primjenom kratkotrajnih infuzija (KTI – pet dana osmosatnih infuzija od 20 mg/m² na dan) i dugotrajnih infuzija (DTI – deset dana kontinuirane infuzije od 100 mg/m²).

Apsorpcija

Dinutuksimab beta primjenjivan je kao intravenska infuzija. Maksimalna koncentracija (srednja vrijednost (±SD)) na kraju dugotrajne infuzije iznosila je 11,2 (±3,3) mg/l. Drugi putevi primjene nisu bili ispitani.

Distribucija

Populacijska srednja vrijednost (±SD) procjene volumena distribucije iznosila je za središnji odjeljak 2,04 (±1,05) l, a za periferni odjeljak 2,65 (±1,01) l.

Biotransformacija

Metabolizam dinutuksimaba beta nije ispitan. Budući da je dinutuksimab beta protein, očekuje se da će se metabolizirati do malih peptida i pojedinačnih aminokiselina posredstvom ubikvitarnih proteolitičkih enzima.

Eliminacija

Nakon dugotrajne infuzije (DTI) klirens je iznosio 0,72 (±0,24) l/d/m². Omjer akumulacije bio je za C_{max} 1,13 (±0,54) nakon 5 ciklusa dugotrajne infuzije (srednja vrijednost (±SD)). Pravidni terminalni poluvijek eliminacije t_{1/2} iznosio je 8,7 (±2,6) dana (srednja vrijednost (±SD)). Klirens dinutuksimaba beta povećao se u prisutnosti visokog titra protutijela na lijek bez obzira na neutralizirajuću aktivnost. (Vidjeti pod naslovom Imunogeničnost u dijelu 5.1).

Linearnost/nelinearnost

Variranje doze pri prvoj infuziji u ispitivanju 2 pokazalo je dozi proporcionalno povećanje izloženosti (AUC_∞) do preporučene doze od 100 mg/m² po ciklusu tijekom 10 dana.

Posebne populacije

Bolesnici su bili u dobi od 1 do 27 godina (medijan 6 godina). Tjelesna težina bila je u rasponu od 9 do 75 kg (medijan 18,5 kg), a tjelesna površina u rasponu od 0,44 do 1,94 m² (medijan 0,75 m²). Model populacijske farmakokinetike od dva odjeljka s eliminacijom prvoga reda iz središnjeg odjeljka izrađen je na temelju podataka 224 bolesnika u četiri ispitivanja (KTI 30 bolesnika, DTI 194 bolesnika). Parametri volumena i klirensa povećavali su se s povećanjem tjelesne površine. Tjelesna težina i ADA titar bile su kovarijate za klirens, a tjelesna težina, dob i istodobna primjena IL-2 kovarijate za volumen distribucije.

Dob

Analize populacijske farmakokinetike pokazale su da je izloženost dinutuksimabu beta pri dozi od 100 mg/m² usporediva u bolesnika svih dobi.

Spol

Analize populacijske farmakokinetike provedene za 89 bolesnica (40%) i 135 bolesnika (60%) nisu pokazale klinički značajan učinak spola na farmakokinetiku dinutuksimaba beta.

Rasa

Analizom populacijske farmakokinetike obuhvaćeni su pretežno bijelci (92,9%), pa se rasna pripadnost nije službeno ispitivala kao potencijalna kovarijata farmakokinetike.

Tjelesna težina

Doziranje na temelju tjelesne površine omogućava dosljednu izloženost u svim populacijskim skupinama.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena službena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Funkcija bubrega nije bila značajna kovarijata u analizama populacijske farmakokinetike koje su obuhvaćale bolesnike s normalnom funkcijom bubrega i one s blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena službena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. U ispitivanja s vrijednošću ALT > 3 x GGN farmakokinetika je bila usporediva s onom u ispitivanja s vrijednošću ALT ≤ 3 x GGN.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksikologija

Dinutuksimab beta primijenjen je u mužjaka i ženki mladunaca zamoraca te mužjaka i ženki mladih makaki majmuna u režimima ponovljene doze koje su bile veće od doze koja se klinički primjenjuje. Značajni nalazi uključivali su promjene (smanjenje) težine timusa i promjene koštane srži (atrofija koja je zahvatila stanične linije mijeloidnih i eritroidnih prekursora). Promjene koštane srži bile su u rasponu od neznatnih do teških nakon prestanka davanja doze. U majmuna nisu zabilježeni učinci na kardiovaskularne funkcije (EKG, krvni tlak).

Ostalo

Nisu provedena neklinička ispitivanja za procjenu potencijala dinutuksimaba beta za izazivanje kancerogenosti, genotoksičnosti ili razvojne i reproduktivne toksičnosti. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u zamoraca i makaki majmuna nisu zabilježeni štetni učinci dinutuksimaba beta na reproduktivnim organima pri razinama izloženosti koje su više od kliničkih razina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
saharoza
polisorbat 20
voda za injekcije
kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine

Razrijeđena otopina (otopina za infuziju)

Dokazane su kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni do 48 sati pri temperaturi od 25 °C (štrcaljka od 50 ml) te do 7 dana pri temperaturi od 37 °C (vrećica za infuziju od 250 ml), nakon sveukupnog čuvanja u hladnjaku (2 °C – 8 °C) 72 sata (vidjeti dio 6.6).

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i uobičajeno ne bi smjeli iznositi više od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se razrjeđivanje odvija u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Čuvajte bočicu u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena (tipa I) bočica (6 ml) s čepom od halobutilne gume i aluminijskim zatvaračem, koja sadrži minimalni volumen koji je moguće izvući od 4,5 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

U svakoj kutiji nalazi se jedna bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina za infuziju mora se pripremiti u aseptičkim uvjetima. Otopina se ne smije izlagati izravnoj sunčevoj svjetlosti ili toplini.

Dnevna doza lijeka Qarziba za pojedinog bolesnika izračunava se na temelju tjelesne površine (vidjeti dio 4.2).

Qarziba potrebno je aseptički razrijediti na koncentraciju/dozu prilagođenu pojedinom bolesniku pomoću otopine za infuziju natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %), koja sadrži 1 %-tni ljudski albumin (npr. 5 ml 20 %-tnog ljudskog albumina na 100 ml otopine natrijeva klorida).

Pri davanju kontinuiranih infuzija moguće je pripremiti svježju otopinu za infuziju svakoga dana ili dovoljne količine za do 5 dana primjene kontinuirane infuzije. Dnevna doza iznosi 10 mg/m². Količina

otopine koju je svakoga dana potrebno primijeniti u infuziji (unutar ciklusa liječenja od 10 uzastopnih dana) treba iznositi 48 ml, a 5-dnevna doza iznosi 240 ml. Preporučuje se priprema otopine od 50 ml u štrcaljki od 50 ml ili od 250 ml u vrećici za infuziju koja je prikladna za infuzijsku pumpu koja se koristi, to jest prepunjavanje od 2 ml (štrcaljka) ili 10 ml (vrećica za infuziju) kako bi se omogućio ukupni volumen sustava za infuziju.

Pri davanju ponovljenih 8-satnih dnevnih infuzija dnevna doza iznosi 20 mg/m², a izračunatu dozu potrebno je razrijediti u 100 ml natrijeva klorida koncentracije 9 mg/ml (0,9 %) koji sadrži 1 %-tni ljudski albumin.

Otopinu za infuziju potrebno je primjenjivati putem perifernog ili centralnog venskog katetera. Ostala sredstva koja se istodobno primjenjuju intravenski potrebno je dati putem zasebne infuzijske linije. Spremnik je potrebno pregledati prije primjene kako bi se provjerilo da nema vidljivih čestica. Tijekom infuzije preporučuje se primjena linijskog filtra veličine pora od 0,22 mikrometra.

Pri davanju kontinuiranih infuzija moguće je koristiti bilo koje medicinsko pomagalo prikladno za davanje infuzije brzine 2 ml na sat, na primjer infuzijske pumpe / infuzore sa štrcaljkom, elektroničke pokretne infuzijske pumpe. Valja napomenuti da se elastomerne pumpe ne smatraju prikladnima u kombinaciji s linijskim filtrima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1191/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. svibnja 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 06. siječnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet prvi PSUR za ovaj lijek dostavit će unutar 6 mjeseci nakon odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u modulu 1.8.2. odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;

- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi i rizika, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): U svrhu prikupljanja podataka o boli i njezinom zbrinjavanju, učinku na periferni i središnji živčani sustav, uključujući poremećaje vida, dugoročnu sigurnost primjene i dugoročnu učinkovitost, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba predati rezultate ispitivanja na temelju podataka iz registra bolesnika s neuroblastomom visokog rizika.	Godišnja izvješća koja je potrebno predati
Za ocjenu dodatnog učinka koji ima IL-2 u bolesnika s recidivom refraktornog neuroblastoma, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet podnijet će rezultate ispitivanja APN311-202v3.	31. prosinca 2021.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
dinutuksimab beta

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml koncentrata sadrži 4,5 mg dinutiksimaba beta.
Jedna bočica sadrži 20 mg dinutuksimaba beta u 4,5 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Histidin, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije, kloridna kiselina.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica
20 mg/4,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati bočicu u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1191/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Qarziba

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
dinutuksimab beta
Intravenski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

20 mg/4,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju dinutuksimab beta

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Qarziba i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete primjenjivati Qarziba
3. Kako primjenjivati Qarziba
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Qarziba
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Qarziba i za što se koristi

Qarziba sadrži dinutuksimab beta koji pripada skupini lijekova pod nazivom „monoklonska protutijela”. To su proteini koji specifično prepoznaju druge jedinstvene proteine u tijelu i vežu se za njih. Dinutuksimab beta veže se za molekulu naziva disialogangliozid 2 (GD2), koji je prisutan na stanicama raka, čime se aktivira imunوسي sustav tijela što dovodi do napada na stanice raka.

Qarziba se koristi za liječenje neuroblastoma, za koji postoji visok rizik od povrata nakon niza liječenja, koja uključuju transplantaciju matičnih stanica radi ponovne izgradnje imunog sustava. Također se koristi za liječenje neuroblastoma koji se vratio (recidiv) ili koji nije bilo moguće u potpunosti izliječiti prethodnim terapijama.

Prije liječenja neuroblastoma koji se vratio, vaš liječnik stabilizirat će svaku bolest koja aktivno napreduje primjenom drugih odgovarajućih mjera.

Vaš liječnik dodatno će odlučiti je li istodobna primjena drugog lijeka, interleukina-2, potrebna za liječenje vašeg raka.

Neuroblastom je vrsta raka koji raste iz abnormalnih živčanih stanica u tijelu, osobito u nadbubrežnim žlijezdama. Riječ je o jednoj od najčešćih vrsta raka u dojenčadi.

Koristi se za liječenje bolesnika u dobi od 12 mjeseci i starijih.

2. Što morate znati prije nego što počnete primjenjivati Qarziba

Nemojte koristiti Qarziba ako ste

- **alergični** na dinutuksimab beta ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6),
- imate reakciju presatka protiv primatelja koja je akutna 3. ili 4. stupnja, ili opsežna i dugotrajna. To je reakcija u kojoj **stanice transplantiranog tkiva napadaju stanice primatelja.**

Upozorenja i mjere opreza

Prije primanja lijeka Qarziba napravit će vam se krvne pretrage kako bi se provjerile funkcije vaše jetre, pluća, bubrega i koštane srži.

Nakon prve primjene lijeka Qarziba i tijekom liječenja mogli biste primijetiti sljedeće:

- **bol**
Bol je jedna od najčešćih nuspojava lijeka Qarziba. Uobičajeno se javlja na početku davanja infuzije. Stoga će vam liječnik dati odgovarajuću terapiju protiv bolova počevši 3 dana prije i nastaviti tijekom primjene lijeka Qarziba.
- **alergijske reakcije ili ostale reakcije povezane s infuzijom**
Recite liječniku ili medicinskoj sestri ako imate bilo kakvu vrstu reakcija tijekom ili nakon infuzije, kao na primjer:
 - vrućicu, drhtanje i/ili nizak krvni tlak
 - otežano disanje
 - kožni osip, koprivnjaču.Dobit ćete odgovarajuću terapiju kako bi se te reakcije spriječile i bit ćete pažljivo promatrani kako bi se utvrdila pojava simptoma tijekom infuzije lijeka Qarziba.
- **curenje iz malih krvnih žila (sindrom kapilarnog curenja)**
Curenje sastavnica krvi iz malih krvnih žila može prouzročiti brzo oticanje ruku, nogu i ostalih dijelova tijela. Brzi pad krvnog tlaka, ošamućenost i otežano disanje dodatni su znakovi.
- **problemi s očima**
Možda ćete primijetiti promjene koje se odnose na vaš vid.
- **problemi sa živcima**
Možda ćete primijetiti utrnulost, trnce ili osjećaj žarenja u šakama, stopalima, nogama ili rukama, smanjen osjet ili slabost pri pokretima.
- **problemi s kralježničnom moždinom i mozgom (središnjim živčanim sustavom, SŽS)**
Recite liječniku ili medicinskoj sestri ako imate bilo kakvu vrstu simptoma koji potječu od SŽS-a kao što su: značajni produljen neurološki deficit bez očiglednog razloga, kao što su mišićna slabost ili gubitak mišićne snage u nogama (ili rukama), problemi s pokretljivošću ili neobični osjeti i utrnulost. Uporna glavobolja ili nagli početak glavobolje, progresivni gubitak pamćenja i spoznajnih sposobnosti, blage promjene osobnosti, nemogućnost koncentracije, letargija i progresivni gubitak svijesti.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koji od ovih problema.

Ako imate neki od prethodno navedenih problema, liječnik će možda odlučiti zaustaviti vaše liječenje. U nekim će se slučajevima liječenje moći nastaviti nakon pauze ili sporijom brzinom, ali katkad će možda biti potrebno liječenje potpuno prekinuti.

Vaš liječnik napravit će krvne pretrage, a možda i testove vida dok uzimate ovaj lijek.

Djeca

Lijek se ne smije davati djeci mlađoj od 12 mjeseci jer ne postoji dovoljno iskustva za tu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i Qarziba

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete ili ste nedavno primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Nemojte primjenjivati **lijekove koji potiskuju imunost** počevši 2 tjedna prije prve doze lijeka Qarziba do isteka tjedan dana nakon zadnjeg ciklusa liječenja, osim ako vam je to propisao

liječnik. Primjeri lijekova koji potiskuju imunosti sustav jesu kortikosteroidi, koji se koriste za smanjenje upala ili sprečavanje odbacivanja presađenih organa.

Izbjegavajte **cijepljenja** tijekom liječenja lijekom Qarziba i 10 tjedana nakon dovršetka liječenja.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Prije primanja lijeka Qarziba recite liječniku jeste li u reproduktivnoj dobi. Preporučuje se da žene reproduktivne dobi koriste kontracepciju 6 mjeseci nakon prekida liječenja lijekom Qarziba. Qarziba smijete koristiti jedino ako vaš liječnik procijeni da koristi nadmašuju rizike za plod.

Recite svom liječniku ako dojite. Tijekom liječenja lijekom Qarziba i 6 mjeseci nakon primanja zadnje doze nemojte dojiti. Nije poznato može li lijek prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Qarziba ima nekoliko nuspojava koje mogu utjecati na vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nemojte obavljati te aktivnosti ako je narušena vaša sposobnost koncentracije i reakcije.

3. Kako primjenjivati lijek Qarziba

Liječnik s iskustvom u korištenju lijekova za liječenje raka pratit će vaše liječenje. Lijek će vam davati liječnik ili medicinska sestra tijekom vašeg boravka u bolnici. Lijek vam se daje u jednu od vena (intravenska infuzija), uobičajeno upotrebom posebnih cjevčica (kateteri) i pumpe. Tijekom i nakon infuzije redovito će vas pregledavati zbog moguće pojave nuspojava povezanih s infuzijom.

Qarziba dobivat ćete u pet ciklusa liječenja u trajanju od 35 dana, a infuzija će trajati 5 ili 10 dana na početku svakog ciklusa. Preporučena doza iznosi **100 mg** dinutuksimaba beta **po četvornom metru tjelesne površine po ciklusu liječenja**. Liječnik će izračunati vašu tjelesnu površinu na temelju vaše visine i težine.

Ako vaš liječnik razmatra istodobnu primjenu interleukina-2, dobit ćete ga dvaput, injekcijom pod kožu, svaki put 5 uzastopnih dana (prije i tijekom liječenja lijekom Qarziba).

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo što od sljedećeg:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- brzo oticanje ruku, nogu i ostalih dijelova tijela, brzi pad krvnog tlaka, ošamućenost i otežano disanje (sindrom kapilarnog curenja)
- bol u trbuhu, grlu, prsnoj koži, licu, šakama, stopalima, rukama, nogama, leđima, vratu, zglobovima ili mišićima
- alergijske reakcije i sindrom otpuštanja citokina sa simptomima kao što su oticanje lica ili grla, otežano disanje, omaglica, koprivnjača, brzi ili izraženi otkucaji srca, nizak krvni tlak, osip, vrućica ili mučnina.

Ostale nuspojave i njihove učestalosti uključuju:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- vrućica, zimica
- povraćanje, proljev, zatvor

- upala usta i usana (stomatitis)
- kašalj
- svrbež, osip
- nizak krvni tlak, ubrzani puls
- manjak kisika
- oticanje tkiva (na licu, usnama, oko oka, u donjim ekstremitetima)
- povećanje tjelesne težine
- infekcija, osobito infekcija povezana s kateterom putem kojeg se primjenjuje lijek
- glavobolja
- proširene zjenice ili abnormalne reakcije zjenica
- abnormalne vrijednosti testova krvi ili urina (krvne stanice i ostale komponente, funkcija jetre, funkcija bubrega)

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- infekcija opasna po život (sepsa)
- napadaji
- uznemirenost, tjeskoba
- živčani poremećaj u rukama i/ili nogama (s abnormalnim osjetima ili slabosti), ošamućenost, drhtanje, grčenje mišića
- paraliza očnih mišića, zamućen vid, osjetljivost na svjetlost, oticanje mrežnice
- visok krvni tlak
- zatajenje srca, nakupljanje tekućine oko srca
- zatajenje disanja, nakupljanje tekućine u plućima
- iznenadno suženje dišnih putova (bronhospazam, laringospazam), ubrzano disanje
- smanjen apetit, mučnina, nadimanje trbuha, nakupljanje tekućine u trbušnoj šupljini
- reakcije na mjestu injekcije, problemi s kožom kao što su crvenilo, suha koža, ekcem, prekomjerno znojenje, reakcija na svjetlost
- nemogućnost mokrenja ili oskudno mokrenje
- smanjena tjelesna težina, gubitak tekućine (dehidracija)

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- šok uzrokovan smanjenjem količine tjelesne tekućine
- stvaranje krvnih ugrušaka u malim krvnim žilama (diseminirana intravaskularna koagulacija)
- vrsta alergije (serumska bolest) popraćena vrućicom, osipom, upalom zglobova
- poremećaj mozga koji karakteriziraju glavobolja, smetenost, napadaji i gubitak vida (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)
- upala crijeva, oštećenje jetre
- zatajenje bubrega
- stanje u kojem dolazi do začepljenja pojedinih malih vena u jetri (venookluzivna bolest)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, trebete obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Qarziba

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake EXP odnosno Rok valjanosti. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Čuvajte bočicu u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nakon otvaranja, Qarziba namijenjen je za trenutačnu primjenu.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Qarziba sadrži

- Djelatna tvar je dinutuksimab beta.
1 ml koncentrata sadrži 4,5 mg dinutuksimaba beta. Svaka bočica sadrži 20 mg dinutuksimaba beta u 4,5 ml.
- Drugi sastojci su histidin, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije, kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti).

Kako Qarziba izgleda i sadržaj pakiranja

Qarziba je bezbojna do blago žućkasta tekućina isporučena u prozirnoj staklenoj bočici s gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem.

U svakoj kutiji nalazi se jedna bočica.

- **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Recordati Netherlands B.V.

Beechavenue 54,

1119PW Schiphol-Rijk

Nizozemska

- **Proizvođač**

Millmount Healthcare Ltd

Block 7, City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath

K32 YD60

Irska

Patheon Italia S.P.A.

Via Morolense,

5 – 03013 Ferentino

Italija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Dostupne su i poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Qarziba ograničen je samo na bolničku primjenu i mora se primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni onkoloških terapija. Mora ga primjenjivati zdravstveni radnik pripremljen za liječenje teških alergijskih reakcija uključujući anafilaksiju, u okruženju u kojemu je odmah dostupna sva oprema za oživljavanje.

Doziranje

Liječenje lijekom Qarziba sastoji se od 5 uzastopnih ciklusa, od kojih svaki traje 35 dana. Pojedinačna doza određuje se na temelju tjelesne površine, a trebala bi iznositi ukupno 100 mg/m² po pojedinom ciklusu.

Moguća su dva načina primjene:

- kontinuirana infuzija tijekom prvih 10 dana svakog ciklusa (ukupno 240 sati) s dnevnom dozom od 10 mg/m² ili
- pet dnevnih infuzija od 20 mg/m² koje se primjenjuju tijekom 8 sati, prvih 5 dana svakog ciklusa.

Ako se IL-2 kombinira s dinutuksimabom beta, potrebno ga je primjenjivati u obliku supkutanih injekcija 5 uzastopnih dana dvaput tijekom svakog ciklusa. Prvo petodnevno liječenje trebalo bi započeti 7 dana prije prve infuzije dinutuksimaba beta. Drugo petodnevno liječenje s IL-2 trebalo bi započeti istodobno s primjenom infuzije dinutuksimaba beta (dani 1. – 5. svakog ciklusa). Ako se IL-2 primjenjuje kao 6×10^6 IU/M²/dan, dobiva se ukupna doza od 60×10^6 IU/m²/ciklus.

Priprema infuzije

Otopina za infuziju mora se pripremiti u aseptičkim uvjetima. Otopina se ne smije izlagati izravnoj sunčevoj svjetlosti ili toplini.

Dnevna doza lijeka Qarziba za pojedinog bolesnika izračunava se na temelju tjelesne površine. Qarziba potrebno je aseptički razrijediti na koncentraciju/dozu prilagođenu pojedinom bolesniku pomoću otopine za infuziju natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %), koja sadrži 1 %-tni ljudski albumin (npr. 5 ml 20 %-tnog ljudskog albumina na 100 ml otopine natrijeva klorida).

- Pri davanju kontinuiranih infuzija moguće je pripremiti svježju otopinu za infuziju svakoga dana ili dovoljne količine za do 5 dana primjene kontinuirane infuzije. Dnevna doza iznosi 10 mg/m². Količina otopine koju je svakoga dana potrebno primijeniti u infuziji (unutar ciklusa liječenja od 10 uzastopnih dana) treba iznositi 48 ml, a 5-dnevna doza iznosi 240 ml. Preporučuje se priprema otopine od 50 ml u štrcaljki od 50 ml ili od 250 ml u vrećici za infuziju koja je prikladna za infuzijsku pumpu koja se koristi, to jest prepunjavanje od 2 ml (štrcaljka) ili 10 ml (vrećica za infuziju) kako bi se omogućio ukupni volumen sustava za infuziju.
- Pri davanju ponovljenih dnevnih infuzija dnevna doza iznosi 20 mg/m², a izračunatu dozu potrebno je razrijediti u 100 ml natrijeva klorida koncentracije 9 mg/ml (0,9 %), koji sadrži 1 %-tni ljudski albumin.

Primjena infuzije

Otopinu za infuziju potrebno je primjenjivati putem perifernog ili centralnog venskog katetera. Ostala sredstva koja se istodobno primjenjuju intravenski potrebno je dati putem zasebne infuzijske linije. Spremnik je potrebno pregledati prije primjene kako bi se provjerilo da nema vidljivih čestica. Tijekom infuzije preporučuje se primjena linijskog filtra veličine pora od 0,22 mikrometra.

Pri davanju kontinuiranih infuzija moguće je koristiti bilo koje medicinsko pomagalo prikladno za davanje infuzije brzine 2 ml na sat, na primjer infuzijske pumpe / infuzore sa štrcaljkom, elektroničke pokretne infuzijske pumpe. Valja napomenuti da se elastomerne pumpe ne smatraju prikladnima u kombinaciji s linijskim filtrima.

Čuvanje razrijeđene otopine

Dokazane su kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni do 48 sati pri temperaturi od 25 °C (štrcaljka od 50 ml) te do 7 dana pri temperaturi od 37 °C (vrećica za infuziju od 250 ml), nakon sveukupnog čuvanja u hladnjaku (2 °C – 8 °C) 72 sata.

S mikrobiološkog stajališta lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i uobičajeno ne bi smjeli iznositi više od

24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se razrjeđivanje odvija u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.