

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum 4,5 mg dinutuximab bétát tartalmaz milliliterenként.

20 mg dinutuximab bétát tartalmaz 4,5 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A dinutuximab béta emlős sejtvonalban (kínaihörcsög-ovarium, CHO), rekombináns DNS-technológiával előállított humán/egér kiméra monoklonális IgG1 antitest.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

Szintelen vagy enyhén sárgás folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Qarziba olyan, 12 hónapos kort betöltött, magas kockázatú neuroblastomás betegek kezelésére javallott, akik korábban indukciós kemoterápiában részesültek, és legalább részleges terápiás választ mutattak, amelyet myeloablatív terápia és őssejt-transzplantáció követett, valamint olyan betegek kezelésére is javallott, akiknek anamnézisében kiújult vagy kezelésre nem reagáló neuroblastoma szerepel, reziduális betegséggel vagy anélkül. A kiújult neuroblastoma kezelése előtt az esetleges aktívan progrediáló betegséget más, megfelelő intézkedésekkel stabilizálni kell.

Azoknál a betegeknél, akiknek anamnézisében kiújult/kezelésre nem reagáló betegség szerepel, illetve az elsővonalbeli kezelés után nem értek el teljes remissziót, a Qarziba-t interleukin-2-vel (IL-2) kombinációban kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Qarziba alkalmazása kizárólag kórházi felhasználásra korlátozott, és alkalmazásának az onkológiai kezelésekből jártas orvos felügyelete alatt kell történnie. Beadását olyan egészségügyi szakembernek kell végeznie, aki felkészült a súlyos allergiás reakciók kezelésére, beleértve az anaphylaxiás reakciót is, és olyan helyen, ahol az újraélesztéshez szükséges összes eszköz azonnal rendelkezésre áll.

Adagolás

A Qarziba-val végzett kezelés 5 egymást követő, egyenként 35 napos kezelési ciklusból áll. Az egyéni dózis a testfelszín alapján kerül meghatározásra, és ciklusonként összesen 100 mg/m²-nek kell lennie.

Két alkalmazási mód lehetséges:

- az egyes ciklusok első 10 napján folyamatos infúzió (összesen 240 óra), 10 mg/m² napi dózisban
- vagy öt különálló, naponta 8 órán át beadott infúzió, 20 mg/m² dózisban, az egyes ciklusok első 5 napján.

A Qarziba IL-2-vel kombinációban történő alkalmazása esetén az IL-2-t 6×10^6 NE/m²/nap dózisban, subcutan injekcióként kell alkalmazni, 2, egyenként 5 egymást követő nappal álló időszakban, így a teljes dózis ciklusonként 60×10^6 NE/m². Az első 5 napos ciklusnak 7 nappal a dinutuximab béta első infúziója előtt kell indulnia, a második 5 napos ciklust pedig a dinutuximab béta-infúziókkal egyidejűleg kell elindítani (minden dinutuximab béta ciklus 1–5. napja).

Az egyes kezelési ciklusok megkezdése előtt az alábbi klinikai paramétereket kell értékelni, és a kezelést ezeknek az értékeknek az eléréséig kell halasztani:

- pulzoximetria >94% szobalevegőn
- megfelelő csontvelőfunkció: abszolút neutrophil-szám $\geq 500/\mu\text{l}$, vérlemezkeszám $\geq 20\,000/\mu\text{l}$, hemoglobin > 8,0 g/dl
- megfelelő májfunkció: a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) és a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) szintje a normál érték felső határának (ULN) ötszöröse alatt
- megfelelő vesefunkció: a kreatinin-clearance vagy a glomerulusfiltrációs ráta (GFR) > 60 ml/perc/1,73 m²

A dinutuximab béta dózisának módosítása

A dinutuximab béta miatt jelentkező mellékhatások súlyosságának orvos általi értékelése alapján a betegek dózisa 50%-kal csökkenthető, vagy az infúzió beadása átmenetileg megszakítható. Ennek következtében a teljes dózis beadása érdekében vagy meghosszabbodik az infúziós kezelés időszaka, vagy – ha a beteg tolerálja – az infúzió sebessége 3 ml/óra értékig növelhető (folyamatos infúzió).

A dinutuximab béta esetén ajánlott dózismódosítások

Mellékhatás	Súlyosság	Kezelés módosítása
Bármilyen mellékhatás	1–2. fokozat	Csökkentse az infúzió sebességét 50%-ra. A mellékhatás megszűnése után folytassa az infúzió beadását az eredeti sebességgel.
Túlérzékenységi reakció	pl. alacsony vérnyomás	Szakítsa meg az infúzió beadását, és alkalmazzon szupportív kezelést. A mellékhatás megszűnése után folytassa az infúzió beadását az eredeti sebességgel.
Tág pupillák, renyhe fényreflexszel +/- photophobia		Szakítsa meg az infúzió beadását. A mellékhatás megszűnése után folytassa az infúzió beadását 50%-os sebességgel.
Bármely mellékhatás	Legalább 3. fokú	Szakítsa meg az infúzió beadását, és alkalmazzon szupportív kezelést. 50%-os sebességgel folytassa az infúzió beadását, ha a mellékhatás megszűnik vagy 1–2. fokúra enyhül. A mellékhatás megszűnése után növelje a sebességet az eredeti értékre.
	Kiújulás	Állítsa le az infúzió alkalmazását. Folytassa a kezelést a következő napon, ha a mellékhatás megszűnik.

Túlérzékenységi reakció	pl. bronchospasmus, angiooedema	Azonnal szakítsa meg az infúzió beadását és alkalmazzon megfelelő kezelést (lásd 4.4 pont). A kezelést a következő ciklusokkal folytassa.
Kapilláriszivárgás-szindróma		Szakítsa meg az infúzió beadását és alkalmazzon szupportív kezelést. 50%-os sebességgel folytassa az infúzió beadását, ha a mellékhatás megszűnik vagy 1–2. fokúra enyhül.
Centrális neurotoxicitás		Azonnal szakítsa meg az infúzió beadását, zárja ki az egyéb befolyásoló tényezőket, és alkalmazzon megfelelő kezelést. A kezelés folytatásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, ezért nem adható ajánlás.

A dinutuximab bétával végzett kezelést végleg le kell állítani, ha az alábbi toxicitások jelentkeznek:

- 3. vagy 4. fokú anaphylaxia
- elhúzódó 2. fokú perifériás motoros neuropathia
- 3. fokú perifériás neuropathia
- 3. fokú, látást érintő szemészeti toxicitás
- 4. fokú hyponatraemia (<120 mEq/l) a megfelelő folyadékkezelés ellenére
- kiújuló vagy 4. fokú kapilláriszivárgás-szindróma (légzéstámogatást igényel)
- súlyos centrális neurotoxicitás, amely magában foglalja a kimutatható ok nélkül jelentkező, jelentős, elhúzódó neurológiai deficiettel járó 3. vagy 4. fokú centrális neurotoxicitást, a visszatérő 1–3. fokú neurotoxicitást és a maradandó neurológiai deficitet
- bármilyen fokú posterior reverzibilis encephalopathia szindróma vagy myelitis transversa .

Vese- és májkárosodás

Vese- és májkárosodásban szenvedő betegekről nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.2 pont).

Gyermekek

A Qarziba biztonságosságát és hatásosságát 12 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Qarziba-t intravénás infúzióban kell beadni. Az oldatot perifériás vagy centrális vénás kanülön keresztül kell beadni. Az egyidejűleg alkalmazott, más intravénás készítményeket külön infúziós kanülön át kell beadni (lásd 6.6 pont).

Folyamatos infúziók esetében az oldatot 2 ml/óra sebességgel (48 ml/nap) kell beadni, infúziós pumpával.

A 8 órás, napi infúziók esetében az oldatot körülbelül 13 ml/óra sebességgel kell beadni.

A premedikációt minden infúzió megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd 4.4 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Akut, 3. vagy 4. fokú vagy extenzív krónikus graft-versus-host betegség (GvHD)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Fájdalom

Neuropathiás fájdalom rendszerint a kezelés elején jelentkezik, és minden egyes dinutuximab béta-infúzió előtt fájdalomcsillapítókkal – az intravénás opioidokat beleértve – végzett premedikáció szükséges. A fájdalom kezelésére hármas terápia javasolt, amely nem opioid típusú fájdalomcsillapítókból (a WHO ajánlásai szerint), gabapentinből és opioidokból áll. Az egyéni dózisok nagyban eltérhetnek.

Nem opioid típusú fájdalomcsillapítók

A kezelés ideje alatt állandó jelleggel nem opioid típusú fájdalomcsillapítókat, például paracetamolt vagy ibuprofént kell alkalmazni.

Gabapentin

A betegnél a dinutuximab béta-infúzió előtt 3 nappal kezdve 10 mg/ttkg/nap indító dózist kell alkalmazni. A gabapentin napi dózisát a következő napon napi 2×10 mg/ttkg-ra kell növelni, szájon át adva, majd a dinutuximab béta-infúzió megkezdése előtti napon és ezt követően napi 3×10 mg/ttkg dózist kell kapnia, szájon át. A gabapentin maximális egyszeri dózisa 300 mg. Ezt az adagolási rendet addig kell fenntartani, amíg a beteg igényli.

Az intravénás morfin-infúzió alkalmazásának abbahagyása után a szájon át adott gabapentin dózisát fokozatosan csökkenteni kell, legkésőbb a dinutuximab béta-infúziókkal végzett kezelés leállítását követően.

Opioidok

Az opioidokkal végzett kezelés standard eljárás a dinutuximab béta esetén. Az első infúziós nap és ciklus során általában nagyobb dózis szükséges, mint a későbbi napokban és ciklusokban.

- Mielőtt a folyamatos intravénás morfin-infúziót elindítanák, 2 órával a dinutuximab béta-infúzió előtt 0,02–0,05 mg/ttkg/óra dózisban morfint kell adni, bolus infúzióként.
- Ezt követően 0,03 mg/ttkg/óra adagolási sebesség javasolt a dinutuximab béta-infúzióval párhuzamosan.
- Napi dinutuximab béta-infúziók esetén a morfin-infúziót a dinutuximab béta-infúzió vége után 4 órán át csökkentett sebességgel (pl. 0,01 mg/ttkg/óra) kell folytatni.
- Folyamatos infúzió esetén a beteg fájdalomérzetétől függően 5 nap alatt lehet abbahagyni a morfin alkalmazását, az adagolás sebességének fokozatos csökkentésével (pl. 0,02 mg/ttkg/óra, 0,01 mg/ttkg/óra, 0,005 mg/ttkg/óra értékre csökkentve).
- Ha 5 napnál hosszabb ideig szükséges folyamatos morfin-infúzió, a kezelést a dinutuximab béta-infúzió utolsó napja után fokozatosan, napi 20%-kal kell csökkenteni.

Ha az intravénás morfin alkalmazásának abbahagyása után súlyos neuropathiás fájdalom jelentkezik, szükség szerint morfin-szulfát adható szájon át (0,2–0,4 mg/ttkg 4–6 óránként). Közepesen erős neuropathiás fájdalom esetén szájon át adott tramadol alkalmazható.

Túlérzékenységi reakciók

Premedikáció alkalmazása ellenére is előfordulhatnak súlyos, infúzióval összefüggő reakciók, beleértve a citokin-felszabadulási szindrómát (*cytokine release syndrome*, CRS), valamint az anaphylaxiás és túlérzékenységi reakciókat. A súlyos, infúzióval összefüggő reakció (ezen belül a CRS) előfordulása esetén a dinutuximab béta-terápiát azonnal le kell állítani, és sürgősségi kezelésre lehet szükség.

A citokin-felszabadulási szindróma gyakran az első infúzió indítása után néhány percen vagy néhány órán belül jelentkezik, és szisztémás tünetek, például láz, alacsony vérnyomás és csalánkiütés jellemzi.

Anaphylaxiás reakciók már a dinutuximab béta első infúzióját követő néhány percen is jelentkezhetnek, és gyakran bronchospasmussal és csalánkiütéssel járnak.

Premedikáció

Minden egyes dinutuximab béta-infúzió indítása előtt körülbelül 20 perccel antihisztamin premedikációt (pl. difenhidramint) kell alkalmazni, intravénás injekció formájában. A dinutuximab béta-infúzió adása alatt az antihisztamin gyógyszer alkalmazását szükség szerint 4–6 óránként ajánlott ismételni.

A betegeknek gondosan figyelni kell az anaphylaxiás és allergiás reakciók jelentkezését, különösen az első és a második kezelési ciklus alatt.

A túlérzékenységi reakciók kezelése

A dinutuximab béta adása során intravénásan alkalmazható antihisztaminnak, adrenalinnek (epinefrinnek) és prednizolonnak azonnal elérhetőnek kell lennie a betegágy mellett az életveszélyes allergiás reakciók kezelése céljából. Az ilyen reakciók kezelésének részeként ajánlott a prednizolon alkalmazása intravénás bolus formájában, és az adrenalin alkalmazása intravénás bolus formájában, szükség szerint 3-5 percenként, a klinikai válasznak megfelelően. Bronchialis és/vagy pulmonalis túlérzékenységi reakció esetén adrenalin inhalációja javasolt, és a klinikai válasznak megfelelően 2 óránként kell ismételni.

Kapilláriszivárgás-szindróma (CLS)

A CLS jellemzője az értónus csökkenése, valamint a plazmafehérjék és folyadék kilépése az extravasalis térbe. A CLS rendszerint a kezelés megkezdése után órákon belül kialakul, ugyanakkor klinikai tünetek (azaz alacsony vérnyomás, tachycardia) kialakulását 2–12 óra elteltével jelentették. A keringési és a légzésfunkció gondos monitorozása szükséges.

A szem neurológiai betegségei

Szemproblémák előfordulhatnak, mivel a dinutuximab béta a látóideg sejtjeihez kötődik. A dózis módosítása nem szükséges az akkomodáció szemüveggel korrigálható romlása esetén, amennyiben ezt tolerálhatónak ítélik.

A kezelést a látást érintő 3. fokú toxicitást tapasztaló betegeknek meg kell szakítani (pl. a toxicitási skála szerinti szubtotális látásvesztés). A betegeket bármilyen szemprobléma esetén azonnal szemész szakorvoshoz kell utalni.

Perifériás neuropathia

A Qarziba alkalmazása során esetenként perifériás neuropathia előfordulását jelentették. A motoros vagy szenzoros neuropathia 4 napnál tovább fennálló eseteit ki kell vizsgálni, és a nem gyulladós okokat – például a betegség progressziója, fertőzések, metabolikus szindrómák és egyidejű gyógyszeres kezelés – ki kell zárni.

A kezelést végleg le kell állítani, ha a betegnél bármilyen objektív, elhúzódó gyengeség jelentkezik, amely a dinutuximab béta alkalmazásának tulajdonítható. Közepesen súlyos (2. fokú) neuropathia (motoros, szenzoros érintettséggel vagy anélkül) esetén a beteg kezelését meg kell szakítani, és az a neurológiai tünetek rendeződése után indítható újra.

Centrális neurotoxicitás

A Qarziba-kezelést követően centrális neurotoxicitást jelentettek. Centrális neurotoxicitás fellépése esetén az infúzió beadását azonnal meg kell szakítani, és a beteget tüneti kezelésben kell részesíteni, valamint ki kell zárni az egyéb befolyásoló tényezőket, például az aktív fertőzést, a neuroblastoma metasztatikus áttérjedését a központi idegrendszerre és neurotoxikus gyógyszerek egyidejű alkalmazását.

A dinutuximab béta-kezelést végleg le kell állítani, ha súlyos neurotoxicitás – amely magában foglalja a kimutatható ok nélkül jelentkező, jelentős, elhúzódó neurológiai deficittel járó 3. vagy 4. fokú centrális neurotoxicitást, a visszatérő 1–3. fokú neurotoxicitást és/vagy a maradandó neurológiai deficitet –, vagy bármilyen fokú posterior reverzibilis encephalopathia szindróma vagy myelitis transversa alakul ki.

Szisztémás fertőzések

A betegeknél a korábbi terápiák miatt valószínűleg immunszuppresszió áll fenn. Mivel jellemzően centrális vénás katéterrel rendelkeznek, fennáll a szisztémás fertőzés kockázata. A betegeknek nem lehet bizonyított szisztémás fertőzésük, és minden azonosított fertőzést a kezelés megkezdése előtt kontrollálni kell.

Vérképzőszervi toxicitások

A Qarziba alkalmazása kapcsán vérképzőszervi toxicitásokról, például erythropeniáról, thrombocytopeniáról és neutropeniáról számoltak be. Ha egy 4. fokú vérképzőszervi toxicitás a következő kezelési ciklus indításáig legalább 2. fokúra vagy a kiindulási értékre javul, nincs szükség dózismódosításra.

Laboratóriumi eltérések

A májfunkció és az elektrolitszintek rendszeres ellenőrzése ajánlott.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A TNF- α és az IL-6 magasabb szintje miatt a CYP-aktivitás indirekt csökkenésének, és következésképpen az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel fellépő interakcióknak a kockázata nem zárható ki.

Kortikoszteroidok

Immunszuppresszív aktivitásuk miatt a kortikoszteroidokkal végzett egyidejű kezelés a dinutuximab béta első kezelési ciklusa előtti 2 hétben és egészen az utolsó kezelési ciklust követő 1 hét elteltéig nem ajánlott, az életveszélyes állapotok esetét kivéve.

Védőoltások

A dinutuximab béta révén megvalósuló immunstimuláció és a ritka neurológiai toxicitások lehetséges kockázata miatt a védőoltások dinutuximab béta alkalmazása alatti adása, egészen az utolsó kezelési ciklust követő 10 hét elteltéig kerülendő.

Intravénás immunglobulin

Az immunglobulinok egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mivel megzavarhatják a dinutuximab béta-függő celluláris citotoxicitást.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A terhes nőknél történő alkalmazás tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A teratogén és embriotoxikus hatásokról nem állnak rendelkezésre állatkísérletekből nyert adatok. A dinutuximab béta célpontja (GD2) a neuronális szöveteken expresszálódik, különösen az embrionális-magzati fejlődés során, és átjuthat a méhlepényen. A Qarziba ezért magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknél alkalmazzák.

A Qarziba-t nem szabad terhesség alatt alkalmazni.

Szoptatás

Szoptató nőkre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. Nem ismert, hogy a dinutuximab béta kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A szoptatást a Qarziba-val végzett kezelés idejére és az utolsó dózist követő 6 hónapra fel kell függeszteni.

Termékenység

A dinutuximab béta fertilitásra gyakorolt hatása emberi alkalmazás esetén nem ismert. Állatokkal célzott fertilitási vizsgálatokat nem végeztek, azonban tengerimalacokkal és közönséges makákókkal végzett toxicitási vizsgálatokban nem észleltek nemkívánatos hatásokat a reproduktív szervekben.

A Qarziba-t nem szabad alkalmazni olyan fogamzóképes korú nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Fogamzóképes korban lévő nőknek javasolt hatékony fogamzásgátlást alkalmazniuk a dinutuximab bétával végzett kezelés befejeződése után még 6 hónapig.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A dinutuximab béta nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek a dinutuximab bétával végzett kezelés ideje alatt nem vezethetnek gépjárművet és nem kezelhetnek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A dinutuximab béta biztonságosságát 628, olyan, nagy kockázatú és kiújult/kezelésre nem reagáló neuroblastomában szenvedő betegnél értékelték, akik folyamatos infúzióként (212) vagy ismétlődő napi infúziók formájában (416) kapták a készítményt. A betegek túlnyomó részénél 13-cisz-retinsavval és 307 betegnél IL-2-vel kombinációban alkalmazták.

A leggyakoribb mellékhatás a láz (88%) és a fájdalomcsillapító kezelés ellenére jelentkező fájdalom (77%) volt. További gyakori mellékhatás volt a túlérzékenység (74,1%), a hányás (57%), a hasmenés (51%), a kapilláriszivárgás-szindróma (40%), az anaemia (72,3%), a neutropenia (52%), a thrombocytopenia (49,6%) és az alacsony vérnyomás (42,2%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatásokat szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint az alábbi táblázat foglalja össze. Ezek a mellékhatások MedDRA szervrendszerek és gyakoriság szerint kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások típusai összhangban vannak a klinikai vizsgálatokban tapasztalt mellékhatásokkal.

Szervrendszer-kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	fertőzés (ezen belül pneumonia, bőrfertőzés, herpeszvírus-fertőzés, myelitis, encephalomyelitis), eszközzel kapcsolatos fertőzés	sepsis	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	anaemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia	lymphopenia	disszeminált intravasculáris koaguláció, eosinophilia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	túlérzékenység, citokin-felszabadulási szindróma	anaphylaxiás reakció	szérumbetegség
Anyagcsere- és táplálkozási	folyadék-visszatartás	étvágycsökkenés, hypalbuminaemia, hyponatraemia,	

betegségek és tünetek		hypokalaemia, hypophosphataemia, hypomagnesaemia, hypocalcaemia, dehidráltság	
Pszichiátriai kórképek		izgatottság, szorongás	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	perifériás neuropathia, görcsroham, paraesthesia, szédülés, remegés	megnövekedett intracranialis nyomás, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma
Szembetegségek és szemészeti tünetek	mydriasis, pupillonia, szemoedema (szemhéj, periorbitalis)	ophthalmoplegia, papillaoedema, akkomodációs zavar, homályos látás, photophobia	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	tachycardia	szívelégtelenség, bal kamrai dysfunctio, pericardialis folyadékgyülem	
Érbetegségek és tünetek	alacsony vérnyomás, kapilláriszívárgás-szindróma	magas vérnyomás	hypovolaemiás sokk, vénás occlusiv betegség
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	hypoxia, köhögés	bronchospasmus, dyspnoe, légzési elégtelenség, tüdőinfiltratio, tüdőoedema, pleuralis folyadékgyülem, tachypnoe, laryngospasmus	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányás, hasmenés, székrekedés, stomatitis	hányinger, ajakoedema, ascites, haspuffadás, ileus, ajakszárazság	enterocolitis
Máj és epebetegségek, illetve tünetek			hepatocellularis károsodás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	viszketés, bőrkiütés, csalánkiütés	dermatitis (exfoliativ is), erythema, bőrszárazság, hyperhidrosis, petechia, fényérzékenységi reakció	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		izomgörcsök	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		oliguria, vizelet-visszatartás, hyperphosphaturia, haematuria, proteinuria	veseelégtelenség

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz, hidegrázás, fájdalom*, perifériás oedema, arcoedema	a tű beszúrásának helyén fellépő reakció	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	testtömeg-gyarapodás, a transzaminázok szintjének emelkedése, a gamma-glutamil-transzferáz szintjének emelkedése, a vér bilirubinszintjének emelkedése, a vér kreatininszintjének emelkedése	testtömegcsökkenés, csökkent glomerulusfiltrációs ráta, hypertriglyceridaemia, az aktivált parciális tromboplasztin idő meghosszabbodása, a protrombinidő meghosszabbodása, a trombinidő meghosszabbodása	

*ideértendő a hasi fájdalom, a végtagfájdalom, az oropharyngealis fájdalom és a hátfájdalom, amelyekről a betegek >10%-ánál számoltak be. Emellett az egyéb, gyakori fájdalomtípusok, amelyekről beszámoltak, az ízületi fájdalom, a tű beszúrásának helyén jelentkező fájdalom, a musculoskeletalis fájdalom, a csontfájdalom, a mellkasi fájdalom és a nyaki fájdalom voltak.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Túlérzékenység

A leggyakoribb túlérzékenységi reakciók között az alacsony vérnyomás (42,2%), a csalánkiütés (15%) és a bronchospasmus (5,3%) szerepelt. Citokin-fel szabadulási szindrómát a betegek 32%-ánál jelentettek. Súlyos anaphylaxiás reakciók a betegek 3,5%-ánál fordultak elő

Fájdalom

Fájdalom jellemzően a dinutuximab béta első infúziója alatt jelentkezik, és a kezelési ciklusok során csökken. A betegek hasi fájdalomról, végtagfájdalomról, hátfájásról, mellkasi fájdalomról vagy ízületi fájdalomról számoltak be leggyakrabban.

Kapilláriszivárgás-szindróma (CLS)

Összességében a CLS-esetek 10%-a volt súlyos (3–4. fokú), gyakoriságuk pedig a kezelési ciklusok során csökkent.

Szemproblémák

Ezek közé tartozott az akkomodáció szemüveggel korrigálható romlása, valamint a mydriasis (10,7%), a periorbitalis oedema és a szemhéj oedema (7,1%), a homályos látás (3%), illetve a photophobia (3%). Ezek a kezelés leállítását után rendszerint visszafordíthatóak voltak. Súlyos szemproblémákat is jelentettek, ezen belül ophthalmoplegiát (2%) és látóideg-atrophiát.

Perifériás neuropathia

Motoros és szenzoros perifériás neuropathiáról egyaránt beszámoltak, összesen a betegek 9%-ánál. Az események zöme 1–2. fokú volt és rendeződött.

Centrális neurotoxicitás

Centrális neurotoxicitás és súlyos neurotoxicitás eseteit jelentették, beleértve a posterior reverzibilis encephalopathia szindrómát (0,7%) és a görcsrohamokat (1,7%).

Biztonságossági profil IL-2-vel kombinációban és anélkül végzett alkalmazás esetén

Ha a Qarziba-t IL-2-vel kombinációban alkalmazzák, ez az IL-2 nélkül adott Qarziba-hoz képest növeli a gyógyszer mellékhatások kockázatát, különösen a láz (92%, illetve 79%), a CLS (50%, illetve 25%), a dinutuximab bétához köthető fájdalom (75%, illetve 63%), az alacsony vérnyomás (43%, illetve 26%) és a perifériás neuropathia (14%, illetve 7%) tekintetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A dinutuximab béta túladagolásáról nem számoltak be.

Túladagolás esetén a betegeket gondosan meg kell figyelni a mellékhatások okozta jelek és tünetek tekintetében, és szükség esetén szupportív kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoklonális antitestek, ATC-kód: L01FX06

Hatásmechanizmus

A dinutuximab béta egy kiméra monoklonális IGG1 antitest, amely kifejezetten a neuroblastomás sejteken overexpressziót mutató diszialo-gangliozid 2 (GD2) szénhidrát komponensét célozza.

Farmakodinámiás hatások

A dinutuximab bétáról *in vitro* kimutatták, hogy kötődik azokhoz a neuroblastoma sejtvonalakhoz, amelyek ismertén GD2-t expresszálnak, és mind a komplementfüggő citotoxicitást (CDC), mind az antitestfüggő sejtmediált citotoxicitást (ADCC) indukálja. A dinutuximab bétáról megállapították, hogy humán effektor sejtek – ezen belül a perifériás vér mononukleáris sejtjei (PBMC) és a normál humán donorokból származó granulocyták – jelenlétében dózisfüggő módon mediálja a humán neuroblastoma- és melanoma-sejtvonalak lízisét. Ezenfelül *in vivo* vizsgálatok igazolták, hogy a dinutuximab béta egy egér szingénikus májmetastasis modellben szupprimálhatja a májmetastasisokat.

A dinutuximab bétával összefüggő neurotoxicitás valószínűleg a mechanikus allodynia indukciójának tudható be, amelyet feltehetőleg a dinutuximab béta és a perifériás idegrostok és myelin felszínén található GD2 antigén közötti reaktivitás mediál.

Klinikai hatásosság

A dinutuximab béta hatásosságát egy randomizált, kontrollos vizsgálatban értékelték, amelyben a dinutuximab béta IL-2-vel együtt vagy anélkül végzett alkalmazását hasonlították össze nagy kockázatú neuroblastomában szenvedő betegek elsővonalbeli kezelése terén, valamint két, egykaros vizsgálatban, amelyekben kiújult/kezelésre nem reagáló neuroblastomás betegek vettek részt.

Kiújult és kezelésre nem reagáló neuroblastomás betegek

Egy engedélyezés előtti alkalmazási programban (1. vizsgálat) 54 beteg kapott dinutuximab bétát 10 mg/m²/nap dózisban, folyamatos 10 napos intravénás infúzióval, 5 hetes kezelési ciklusban, subcutan IL-2 egyidejű alkalmazásával (6×10⁶ NE/m²/nap, minden ciklus 1–5. és 8–12. napján), ezt követően szájon át adott 13-cisz-RA kezeléssel (160 mg/m²/nap 14 napon át minden ciklus esetén). Egy 44 beteg részvételével zajló, II. fázisú vizsgálatban (2. vizsgálat) ugyanezt a kezelési rendet alkalmazták.

Összességében a fenti 98 betegnél primer, kezelésre nem reagáló neuroblastoma (40) vagy kiújult neuroblastoma (49) állt fenn, további 9 beteget pedig az elsővonalbeli kezelés után vontak be a vizsgálatba. A betegek közül 61 fiú/férfi és 37 leány/nő volt, életkoruk 1 és 26 év között volt (medián: 5 év). Legtöbbjük diagnózisa INSS szerinti 4. stádium volt, MYCN-amplifikáció nélkül (a betegek 16%-ának volt MYCN-amplifikációt mutató tumora, 14%-uknál pedig hiányzott ez az információ). A kiújult betegségben szenvedő betegek többségét az első relapszus után vonták be a vizsgálatba, és a diagnózistól az első relapszusig eltelt medián időtartam körülbelül 14 hónap volt. A betegség immunterápia előtti kezelése között intenzív kemoterápia és ezt követő autológ őssejt-transzplantáció (ASCT), sugárterápia és műtét szerepelt. A vizsgálat megkezdésekor 72 betegnél állt fenn mérhető betegség, 26 betegnek pedig nem volt kimutatható betegsége.

A túlélési arányt (eseménymentes túlélés, teljes túlélés) a betegség típusa szerint az 1. táblázat szemlélteti. Az összesített válaszarány (teljes remisszió + részleges remisszió) a vizsgálat megkezdésekor bizonyítottan a betegség jeleit mutató betegeknél 36% volt (95%-os konfidencia-intervallum [25; 48]), és ez a kezelésre nem reagáló betegek körében kedvezőbb volt (41% [23; 57]), mint a kiújult betegségben szenvedő betegek esetében (29% [15; 46]).

1. táblázat: Az eseménymentes túlélés (EFS) és a teljes túlélés (OS) aránya a kiújult betegségben szenvedő és a kezelésre nem reagáló betegek körében

		1. vizsgálat: N = 29	2. vizsgálat: N = 19	1. vizsgálat: N = 15	2. vizsgálat: N = 25
		Kiújult betegségben szenvedő betegek		Kezelésre nem reagáló betegek	
EFS	1 év	45%	42%	58%	60%
	2 év	31%	37%	29%	56%
OS	1 év	90%	74%	93%	100%
	2 év	69%	42%	70%	78%

Elsővonalbeli kezelésen és autológ őssejt-transzplantáción átesett betegek

A 3. vizsgálatba nagy kockázatú neuroblastomás betegeket vontak be, azt követően, hogy indukciós kemoterápiában részesültek és legalább részleges választ értek el, és ezután myeloablatív terápián és őssejt-transzplantáción estek át. A progresszív betegséget mutató betegeket kizárták a vizsgálatból. A dinutuximab bétát 20 mg/m²/nap dózisban alkalmazták 5, egymást követő napon, 8 órás intravénás infúzióval, 5 hetes kezelési ciklusokban, és 13-cisz-RA-val, valamint kiegészítő subcutan IL-2-vel kombinációban vagy anélkül, a korábbi vizsgálatokban alkalmazottal megegyező adagolás szerint.

Összesen 370 beteget randomizáltak és kezeltek. Közülük 64% volt fiú/férfi és 36% leány/nő, életkoruk mediánja 3 év volt (0,6–20); 89%-uknak INSS szerinti 4. stádiumú tumora volt, MYCN-amplifikációt pedig az esetek 44%-ánál jelentettek. Az elsődleges hatásossági végpont a 3 éves EFS, a másodlagos végpont pedig az OS volt. Az EFS és az OS arányát a 2. és a 3. táblázat ismerteti aszerint, hogy a vizsgálat megkezdésekor bizonyítottan jelen volt-e betegség.

A vizsgálat megkezdésekor a betegség jeleit nem mutató betegeknél a kezelés IL-2-vel történő kiegészítése nem javította az EFS-t és az OS-t.

2. táblázat: Az eseménymentes túlélés (EFS) és a teljes túlélés (OS) aránya [95%-os konfidencia-intervallum] a vizsgálat megkezdésekor a betegség jeleit nem mutató betegeknél (teljes válasz a kezdeti kezelésre)

Hatásosság	IL-2 nélkül N = 104			IL-2-vel N = 107		
	1 év	2 év	3 év	1 év	2 év	3 év
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]

3. táblázat: Az eseménymentes túlélés (EFS) és a teljes túlélés (OS) aránya [95%-os konfidencia-intervallum] a vizsgálat megkezdésekor bizonyítottan a betegség jeleit mutató betegeknél (nincs teljes válasz a kezdeti kezelésre)

Hatásosság	IL-2 nélkül N = 73			IL-2-vel N = 76		
	1 év	2 év	3 év	1 év	2 év	3 év
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]

Immunogenitás

Három klinikai vizsgálatban a gyógyszer elleni antitestek (*anti-drug antibody*, ADA) megjelenése 57,1% arányú (112/196) volt azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiket ADA-pozitívnak minősítettek annak alapján, hogy esetükben a kezelés során legalább egy mérhető ADA-választ észleltek. Neutralizálóantitest-aktivitást az ADA-pozitív vizsgálati alanyok 63,5%-ánál (54/85) figyeltek meg 2 vizsgálatban. Általános tendencia volt, hogy minél magasabb volt az ADA-titer (alacsony, közepes és magas), annál alacsonyabb volt a dinutuximab béta-koncentráció. A magas ADA-titerű vizsgálati alanyok 16,8%-ánál (33/196) a dinutuximab béta koncentrációjának csökkenése befolyásolta a farmakodinamiai válaszokat. A rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg mennyiségi összefüggés az ADA-titer és a hatásosságra gyakorolt hatás között.

Nem figyeltek meg egyértelmű összefüggést az ADA-válasz és a releváns kiválasztott biztonságossági események között.

Hatásossági és biztonságossági szempontból nem indokolt a kezelés módosítása vagy leállítása a mért ADA-válaszok alapján.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetében egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Qarziba vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően neuroblastomában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték.

Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan etikai okokból nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A dinutuximab bétát rövid infúziós kúra (öt napon át napi 20 mg/m²-os adagban adott nyolcórás infúzió) és hosszú infúziós kúra (100 mg/m²-es adagban adott tíz napos folyamatos infúzió) formájában alkalmazva vizsgálták.

Felszívódás

A dinutuximab bétát intravénás infúzióban adják be. A maximális koncentráció (átlag [± SD]) a hosszú infúziós kúra végén 11,2 (± 3,3) mg/l volt. Egyéb alkalmazási módokat nem vizsgáltak.

Eloszlás

A centrális eloszlási térfogat becült populációs átlaga (± SD) 2,04 (± 1,05) l, a perifériás eloszlási térfogaté pedig 2,65 (±1,01) l.

Biotranszformáció

A dinutuximab béta metabolizmusát nem vizsgálták. Fehérje lévén, a dinutuximab béta várhatóan kis méretű peptidekké és egyedi aminosavakká metabolizálódik a mindenütt jelenlévő proteolitikus enzimek hatására.

Elimináció

A hosszú infúziós kúrát követően a clearance 0,72 (± 0,24) l/nap/m². A C_{max} esetében az akkumulációs arány 5 hosszú infúziós kúra után 1,13 (± 0,54) (átlag (± SD)). A látszólagos terminális eliminációs felezési idő 8,7 (± 2,6) nap (átlag [± SD]). A dinutuximab béta clearance-e gyógyszer elleni antitestek magas titerének jelenlétében az antitestek neutralizáló aktivitásától függetlenül megnövekedett. (Lásd az 5.1 pont „Immunogenitás” című részében).

Linearitás/nonlinearitás

A 2. vizsgálatban az első infúzió dózisának változtatásai az expozíció (AUC_∞) dózisarányos növekedését eredményezték a 10 napos kúránként adott 100 mg/m²-es ajánlott dóziséig.

Különleges betegcsoportok

A betegek életkora 1 és 27 év között volt (medián: 6 év). A testtömeg 9 és 75 kg között (medián: 18,5 kg), a testfelület pedig 0,44 és 1,94 m² között (medián: 0,75 m²) volt. Négy vizsgálat (amelyben 30 beteg rövid infúziós kúrában, 194 beteg pedig hosszú infúziós kúrában részesült) 224 betegének adatai alapján kidolgoztak egy kétkompartmentes populációs farmakokinetikai modellt, amelyben a centrális kompartmentből történő elimináció elsőrendű kinetikát mutat. A térfogat- és a clearance-paraméterek a testméret növekedésével minden tartományban emelkedtek. A testtömeg és az ADA-titer a clearance kovariánsa, míg a testtömeg, az életkor és az IL-2 együttdása az eloszlási térfogat kovariánsa volt.

Életkor

A populációs farmakokinetikai elemzések azt igazolták, hogy 100 mg/m²-es dózis alkalmazása esetén a dinutuximab béta-expozíció minden vizsgált korosztályban hasonló.

Nem

A 89 nőbeteggel (40%) és 135 férfibeteggel (60%) végzett populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a nemnek nincs klinikailag jelentős hatása a dinutuximab béta farmakokinetikájára.

Rassz

Mivel a farmakokinetikai elemzésbe bevont populáció túlnyomórészt fehérbőrű volt (92,9%), a rasszt formálisan nem vizsgálták potenciális farmakokinetikai kovariánsként.

Testtömeg

A testfelület alapján történő adagolás egyenletes expozíciót biztosít minden populációban.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek formális vizsgálatokat. Populációs farmakokinetikai elemzésekben, amelyekbe normális veseműködésű és enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeket vontak be, a vesefunkció nem bizonyult jelentős kovariánsnak.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek formális vizsgálatokat. Az ULN háromszorosánál magasabb GPT- (ALAT)-szintű vizsgálati alanyoknál hasonló volt a farmakokinetika, mint azoknál, akiknél a GPT- (ALAT)-szint nem haladta meg az ULN 3-szorosát.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxikológia

A dinutuximab bétát fiatal hím és nőstény tengerimalacoknak, valamint fiatal hím és nőstény közönséges makákóknak adták, az ajánlott klinikai dózis feletti, ismételt adagolási rendben. A lényeges megállapítások közé tartozott a thymus tömegének megváltozása (csökkenés), valamint a csontvelő-elváltozások (a myeloid és erythroid prekursor sejtvonalakat érintő atrophia). A csontvelő-elváltozások az enyhétől a súlyosig terjedtek, és az alkalmazás leállítása után rendeződtek. A szív- és érrendszeri funkciókat (EKG, vérnyomás) érintő hatásokat majmoknál nem észleltek.

Egyéb

A dinutuximab béta karcinogén és genotoxikus potenciálját, illetve fejlődési vagy reprodukív toxicitását értékelő nem klinikai vizsgálatokat nem végeztek. A tengerimalacokkal és közönséges makákókkal végzett, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a dinutuximab béta a klinikai értékeket meghaladó expozíciós szintek mellett nem fejtett ki nemkívánatos hatásokat a reprodukív szervekre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hisztidin
szacharóz
poliszorbát 20
injekcióhoz való víz
sósav (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év

Hígított oldat (oldatos infúzió)

A felhasználásra előkészített készítmény kémiai és fizikai stabilitása 25 °C-on 48 óráig (50 ml-es fecskendő), 37 °C-on pedig 7 napig (250 ml-es infúziós zsák) igazolt, hűtőben történő, 72 órás kumulatív tárolást követően (lásd 6.6 pont).

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználás előtt a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős, amely 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Áttetsző, I-es típusú injekciós üveg (6 ml) halobutil gumidugóval és lepattintható alumínium kupakkal lezárva, ami 4,5 ml minimálisan felszívható koncentrátum oldatos infúzióhoz mennyiséget tartalmaz.

1 db injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az oldatos infúziót aseptikus körülmények között kell elkészíteni. Az oldatot tilos közvetlen napfénynek vagy hőnek kitenni.

A Qarziba egyedi napi dózisát a beteg testfelszíne alapján kell kiszámítani (lásd 4.2 pont).

A Qarziba-t aseptikus eljárással kell a beteg számára egyedileg előírt koncentrációra/dózisra hígítani 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval, amely 1% humán albumint tartalmaz (pl. 5 ml 20%-os humánalbumin-oldat 100 ml nátrium-klorid oldatban).

Folyamatos infúziókhoz az oldatos infúzió naponta, frissen készíthető, vagy legfeljebb 5 napnyi folyamatos infúzióhoz elegendő mennyiség készíthető. A napi dózis 10 mg/m². A naponta infundálandó oldat mennyisége (egy 10 egymást követő naphól álló kezelési ciklusban) 48 ml, 5 napos dózis esetén 240 ml. Ajánlott 50 ml oldatot elkészíteni egy 50 ml-es fecskendőben, vagy 250 ml-t egy infúziós zsákban, amely megfelel az alkalmazott infúziós pumpához, azaz 2 ml (fecskendő) vagy 10 ml (infúziós zsák) felesleget kell hagyni az infúziós rendszerekben maradó mennyiség figyelembevételére céljából.

Ismételt, napi 8 órás infúziók esetén a napi dózis 20 mg/m², és a kiszámított dózist 100 ml, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-koncentrációjú, 1% humán albumint tartalmazó oldatban kell hígítani.

Az oldatos infúziót perifériás vagy centrális vénás kanülön keresztül kell beadni. Az egyidejűleg alkalmazott, más intravénás készítményeket külön infúziós kanülön át kell beadni. A beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy láthatók-e részecskék a tartályban. Az infúzió alatt ajánlott 0,22 mikrométeres, szerelékbe beépített szűrőt alkalmazni.

Folyamatos infúziók esetén bármilyen orvostechikai eszköz alkalmazható, amely alkalmas a 2 ml/óra infúziós sebesség biztosítására, például fecskendő infúziós pumpák/infúzorok, elektronikus ambuláns infúziós pumpák. Megjegyzendő, hogy az elasztomerpumpák nem tekinthetők alkalmasnak a szerelékbe épített szűrővel történő együttes használatra.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1191/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. május 08.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. január 06

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK
KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Beavatkozással nem járó, forgalomba hozatal utáni biztonságossági vizsgálat (PASS): A fájdalomra és kezelésére, a perifériás és központi idegrendszerre gyakorolt hatásra, beleértve látásromlásra, hosszú távú biztonságosságra és hosszú távú hatásosságra vonatkozó adatok gyűjtése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a neuroblastoma magas kockázatának kitett betegek nyilvántartásából származó adatokon alapuló vizsgálat eredményeit.	Benyújtandó éves jelentések
A kiújult, kezelésre nem reagáló neuroblastomában szenvedő betegek körében az IL-2 kiegészítő hatásának értékelése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania az APN311-202v3 vizsgálat eredményeit.	2021. december 31.

III. MELLÉKLET:
CÍMKÉZÉS ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
dinutuximab béta

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum milliliterenként 4,5 mg dinutuximab bétát tartalmaz.
20 mg dinutuximab bétát tartalmaz 4,5 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Hisztidin, szacharóz, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz, sósav.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg
20 mg/4,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1191/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Qarziba

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
dinutuximab béta
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

20 mg/4,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz dinutuximab béta

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Qarziba és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Qarziba alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Qarziba-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Qarziba-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Qarziba és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Qarziba dinutuximab bétát tartalmaz, amely a gyógyszerek „monoklonális ellenanyagok” nevű csoportjába tartozik. Ezek olyan fehérjék, amelyek a szervezetben célzottan felismernek más, egyedi fehérjéket, és azokhoz kötődnek. A dinutuximab béta a diszialo-gangliozid 2 (GD2) nevű molekulához kötődik, amely a daganatsejteken van jelen, és ez aktiválja az immunrendszert, hogy megtámadja a daganatsejteket.

A Qarziba-t olyan **neuroblasztóma kezelésére** alkalmazzák, amelynél sorozatos kezelés – ezen belül az immunrendszer újrateremtését célzó összejtátültetés – után is nagy a kockázata a kiújulásnak. Olyan neuroblasztóma kezelésére alkalmazzák, amely kiújult vagy a korábbi kezelésekkkel nem volt teljesen kezelhető.

Ha aktívan súlyosbodó (progredata) betegsége van, a kiújult neuroblasztóma kezelése előtt a kezelőorvosa más, megfelelő intézkedésekkel fogja stabilizálni azt.

Kezelőorvosa eldönti továbbá, hogy daganatos betegsége kezelésére szükséges-e egy másik gyógyszer, az interleukin-2 egyidejű alkalmazása.

A neuroblasztóma egyfajta daganatos megbetegedés, amely kóros idegsejtekből fejlődik ki a szervezetben, különösen a vese feletti mirigyekben (mellékvese). Ez az egyik leggyakoribb a gyermekkori daganatos megbetegedések közül.

12 hónapos és ennél idősebb betegeknél alkalmazzák.

2. Tudnivalók a Qarziba alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Qarziba-t, ha Ön:

- **allergiás** a dinutuximab bétára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire.
- heveny, 3. vagy 4. fokú vagy kiterjedt, hosszú ideje fennálló graft-versus-host betegsége van. Ezt a betegséget olyan reakció okozza, amikor **egy átültetett szövet sejtjei megtámadják a befogadó szervezet sejtjeit.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt Qarziba-t kapna, vérvizsgálatokkal ellenőrzik a mája, a tüdeje, a veséje és a csontvelője működését.

A Qarziba első beadása után és a kezelés során a következőket észlelheti:

- **fájdalom**
A fájdalom a Qarziba egyik leggyakoribb mellékhatása. Általában az infúzió elején jelentkezik. Kezelőorvosa ezért megfelelő fájdalomcsillapító kezelést ad Önnek, amelyet 3 nappal a Qarziba alkalmazása előtt kezd el, és az alkalmazás ideje alatt is folytatja.
- **allergiás reakciók vagy más, infúzióval összefüggő reakciók**
Szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az infúzió alatt vagy után bármilyen reakciót tapasztal, mint például:
 - láz, borzongás és/vagy alacsony vérnyomás
 - légzési nehézség
 - bőrkiütés, csalánkiütés.E reakciók megelőzésére megfelelő kezelést fog kapni, és a Qarziba infúzió alatt gondosan figyelemmel kísérik az ilyen tünetek jelentkezését.
- **szívárgás a kis erekből (kapilláriszívárgás-szindróma)**
A vér alkotóelemeinek szívárgása a kis erekből a kar, a láb vagy más testrészek gyors feldagadását okozhatja. Ennek jele lehet még a vérnyomás gyors leesése, az ájulásszerű érzés és a légzési nehézség.
- **szemproblémák**
A látásának megváltozását észlelheti.
- **idegproblémák**
A kézfejében és lábfejében, a lábában vagy a karjában zsibbadást, bizsergést vagy égő érzést, csökkent érzékelést vagy mozgáskor jelentkező gyengeséget tapasztalhat
- **gerincvelői és agyi (központi idegrendszeri) problémák**
Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha bármilyen központi idegrendszeri tünete van, például nyilvánvaló ok nélkül fellépő jelentős, elhúzódó idegrendszeri eredetű (neurológiai) tünet, úgymint izomgyengeség vagy izomerő-csökkenés a lábakban (vagy karokban), illetve mozgási problémák, furcsa érzetek és zsibbadás; tartósan fennálló vagy hirtelen fellépő fejfájás, vagy a memória és a kognitív képességek fokozatos elvesztése, apróbb személyiségváltozások, koncentrációs zavar, levertség (letargia) és fokozódó tudatzavar.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha e problémák bármelyikét észleli.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést, ha a fentebb említett problémák bármelyike fennáll. Egyes esetekben a kezelés szüneteltetés után vagy lassabb ütemben újratekeshető, de néha végleg le kell állítani.

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat és esetleg szemvizsgálatot végezhet, amíg ezt a gyógyszert kapja.

Gyermekek

Ezt a gyógyszert nem szabad 12 hónaposnál fiatalabb gyermekeknek adni, mivel nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Qarziba

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Qarziba első adagját megelőző 2 héttől kezdve egészen az utolsó kezelési ciklust követő 1 hét elteltéig ne alkalmazzon olyan gyógyszereket, amelyek **elnyomják az immunrendszer működését**, kivéve, ha ezeket a kezelőorvosa írja fel Önnek. Az immunrendszer működését elnyomó gyógyszerekre példák a kortikoszteroidok, amelyeket a gyulladás csökkentésére vagy egy átültetett szerv kilökődésének megelőzésére alkalmaznak.

A Qarziba-val végzett kezelés ideje alatt és az ezt követő 10 hétben ne kapjon **semmilyen védőoltást**.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha fogamzóképes korban van, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Qarziba-t kapna. Ajánlott, hogy a Qarziba-val végzett kezelés befejeződése után még 6 hónapig fogamzásgátlást alkalmazzanak. Csak akkor kaphat Qarziba-t, ha kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy az előnyök meghaladják a magzatra gyakorolt kockázatokat.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat. A Qarziba-val végzett kezelés ideje alatt és az utolsó adagot követő 6 hónapban ne szoptasson. Nem ismert, hogy a gyógyszer átjut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Qarziba-nak több mellékhatása van, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ne végezze ezeket a tevékenységeket, ha a koncentráció és reagáló képessége érintett.

3. Hogyan kell alkalmazni a Qarziba-t?

A daganatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek alkalmazásában jártas orvos fogja felügyelni az Ön kezelését. A gyógyszert egy orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek, amíg kórházban van. Az egyik vénájába fogják beadni (intravénás infúzió), általában speciális csövek (katéterek) és egy pumpa segítségével. Az infúzió alatt és után rendszeresen ellenőrzik, hogy jelentkeznek-e Önnél infúzióval összefüggő mellékhatások.

A Qarziba-t öt, egyenként 35 napos kezelési ciklusban fogja megkapni, és az infúziós kezelés minden ciklus elején 5 vagy 10 napig fog tartani. A dinutuximab béta ajánlott adagja **kezelési ciklusonként 100 mg/négyzetméternyi testfelszín**. Az orvos az Ön magassága és testtömege alapján számítja ki a testfelszínét.

Ha kezelőorvosa interleukin-2 egyidejű alkalmazása mellett dönt, ezt két, 5 egymást követő nappól álló időszakban fogja kapni (a Qarziba-val végzett kezelés előtt és után), bőr alá adott injekcióval.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha a következő tünetek valamelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- a kar, a láb vagy más testrészek gyors feldagadása, a vérnyomás gyors esése, ájulásszerű érzés és légzési nehézség (kapilláriszívárgás-szindróma)
- a has, a torok, a mellkas, az arc, a kézfej, a lábfej, a láb, a kar, a hát, a nyak, az ízületek vagy az izmok fájdalma
- allergiás reakciók és citokin-felszabadulási szindróma, olyan tünetekkel, mint az arc vagy a torok duzzanata, a légzési nehézségek, a szédülés, a csalánkiütés, a gyors vagy érezhető szívverés, az alacsony vérnyomás, a csalánkiütés, a kiütés, a láz vagy a hányinger.

Egyéb mellékhatások és ezek gyakorisága:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- láz, hidegrázás
- hányás, hasmenés, székrekedés
- a száj és az ajak gyulladása (sztomatitisz)
- köhögés
- viszketés, kiütés
- alacsony vérnyomás, szapora szívverés
- oxigénhiány
- szöveti duzzanat (arc, ajak, szemkörnyék, alsó végtagok)
- testtömeg-növekedés
- fertőzés, különösen a gyógyszer beadásához használt katéterrel összefüggő fertőzés
- fejfájás
- kitágult pupillák vagy kóros pupillareakciók
- a vérvizsgálatok és vizeletvizsgálatok kóros eredményei (vérszék és más alkotóelemek, májműködés, veseműködés)

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- életveszélyes fertőzés (szepszis)
- görcsrohamok
- izgatottság, szorongás
- idegkárosodás a karban és/vagy a lábban (kóros érzékeléssel vagy gyengeséggel), ájulásszerű érzés, remegés, izomgörcsök
- a szem izmainak bénulása, homályos látás, fényérzékenység, az ideghártya (retina) duzzanata
- magas vérnyomás
- szívelégtelenség, folyadék a szív körül
- légzési elégtelenség, folyadék a tüdőben
- a légutak hirtelen összeszűkülése (a hörgők görcse, gégegörcs), szapora légzés
- étvágycsökkenés, hányinger, haspuffadás, folyadék felhalmozódása a hasüregben
- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók, bőrproblémák, például bőrpír, száraz bőr, ekcéma, fokozott izzadás, fény hatására jelentkező reakció
- vizeletürítési képtelenség vagy csökkent mennyiségű vizelet ürítése
- testtömegcsökkenés, folyadékvesztés (kiszáradás)

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- sok a testben található folyadékmennyiség csökkenése miatt
- vérrögök kialakulása a kis véregekben (disszeminált intravaszkuláris koaguláció)
- egyfajta allergia (szérumbetegség), ami lázzal, kiütéssel, ízületi gyulladással jár
- az agy rendellenessége, amelynek jellemző tünete a fejfájás, a zavartság, a görcsrohamok és a látásvesztés (poszterior reverzibilis encefalopátia szindróma)
- bélgyulladás, májkárosodás
- veseelégtelenség
- a kis májvénák egy részének elzáródásával járó állapot (vénas okkluzív betegség)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Qarziba-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő {Felhasználható:, illetve EXP} után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A Qarziba-t felbontás után azonnal fel kell használni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Qarziba?

- A készítmény hatóanyaga a dinutuximab béta.
A koncentrátum 4,5 mg dinutuximab bétát tartalmaz milliliterenként. 20 mg dinutuximab bétát tartalmaz 4,5 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevői a hisztidin, szacharóz, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz, sósav (a pH beállításához).

Milyen a Qarziba külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Qarziba színtelen vagy enyhén sárgás folyadék, gumidugóval és alumínium kupakkal ellátott, átlátszó injekciós üvegben.

1 db injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

- **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

- **Gyártó**

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <ÉÉÉÉ. hónap>

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján: <http://www.ema.europa.eu> található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Qarziba alkalmazása kizárólag kórházi felhasználásra korlátozott, és alkalmazásának az onkológiai kezeléseknél jártas orvos felügyelete alatt kell történnie. Beadását olyan egészségügyi szakembernek kell végeznie, aki felkészült a súlyos allergiás reakciók kezelésére, beleértve az anaphylaxiás reakciót is, és olyan helyen, ahol az újraélesztéshez szükséges összes eszköz azonnal rendelkezésre áll.

Adagolás

A dinutuximab bétával végzett kezelés 5 egymást követő, egyenként 35 napos kezelési ciklusból áll. Az egyéni dózis a testfelszín alapján kerül meghatározásra, és ciklusonként összesen 100 mg/m²-nek kell lennie.

Két alkalmazási mód lehetséges:

- az egyes ciklusok első 10 napján folyamatos infúzió (összesen 240 óra), 10 mg/m² napi dózisban
- vagy öt különálló, naponta 8 órán át beadott infúzió, 20 mg/m² dózisban, az egyes ciklusok első 5 napján.

Ha a dinutuximab bétával együtt IL-2-t is alkalmaznak, az IL-2-t minden ciklusban kétszer, 5 egymást követő napon kell subcutan injekcióval beadni. Az első 5 napos kezelést 7 nappal az első dinutuximab béta-infúzió előtt kell indítani. A második 5 napos IL-2 kezelést a dinutuximab béta-infúzióval együtt kell megkezdeni (minden ciklus 1–5. napja). Az IL-2-t 6×10^6 NE/m²/nap adagban kell adni, ami 60×10^6 NE/m²/ciklus teljes adagot jelent.

Az infúzió előkészítése

Az oldatos infúziót aseptikus körülmények között kell elkészíteni. Az oldatot tilos közvetlen napfénynek vagy hőnek kitenni.

A Qarziba egyedi napi dózisát a beteg testfelszíne alapján kell kiszámítani. A Qarziba-t aseptikus eljárással kell a beteg számára egyedileg előírt koncentrációra/dózisra hígítani 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval, amely 1% humán albumint tartalmaz (pl. 5 ml 20%-os humánalbumin-oldat 100 ml nátrium-klorid oldatban).

- Folyamatos infúziókhoz az oldatos infúzió naponta, frissen készíthető, vagy legfeljebb 5 napnyi folyamatos infúzióhoz elegendő mennyiség készíthető. A napi dózis 10 mg/m². A naponta infundálandó oldat mennyisége (egy 10 egymást követő nappal álló kezelési ciklusban) 48 ml; 5 napos dózis esetén 240 ml. Ajánlott 50 ml oldatot elkészíteni egy 50 ml-es fecskendőben, vagy 250 ml-t egy infúziós zsákban, amely megfelel az alkalmazott infúziós pumpához, azaz 2 ml (fecskendő) vagy 10 ml (infúziós zsák) felesleget kell hagyni az infúziós rendszerekben maradó mennyiség figyelembevétele céljából.
- Ismételt, napi infúziók esetén a napi dózis 20 mg/m², és a kiszámított dózist 100 ml, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-koncentrációjú, 1% humán albumint tartalmazó oldatban kell hígítani.

Az infúzió beadása

Az oldatos infúziót perifériás vagy centrális vénás kanülön keresztül kell beadni. Az egyidejűleg alkalmazott, más intravénás készítményeket külön infúziós kanülön át kell beadni. A beadás előtt

szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy láthatók-e részecskék a tartályban. Az infúzió során ajánlott 0,22 mikrométeres, szerelékbe beépített szűrőt alkalmazni.

Folyamatos infúziók esetén bármilyen orvostechnikai eszköz alkalmazható, amely alkalmas a 2 ml/óra infúziós sebesség biztosítására, például fecskendő infúziós pumpák/infúzorok, elektronikus ambuláns infúziós pumpák. Megjegyzendő, hogy az elasztomerpumpák nem tekinthetők alkalmasnak a szerelékbe épített szűrővel történő együttes használatra.

A hígított oldat tárolása

A felhasználásra előkészített készítmény kémiai és fizikai stabilitása 25 °C-on 48 óráig (50 ml-es fecskendő), 37 °C-on pedig 7 napig (250 ml-es infúziós zsák) igazolt, hűtőben történő, 72 órás kumulatív tárolást követően.

Mikrobiológiai szempontból készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználás előtt a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős, amely 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.