

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Qarziba 4,5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename mililitre koncentrato yra 4,5 mg dinutuksimabo beta.

Kiekviename flakone 4,5 ml vaistinio preparato yra 20 mg dinutuksimabo beta.

Dinutuksimabas beta yra chimerinis pelės ir žmogaus monokloninis IgG1 antikūnas, pagamintas žinduolių ląstelių linijoje rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Bespalvis, šiek tiek gelsvas skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Qarziba skirtas gydyti didelės rizikos neuroblastoma sergančius 12 mėnesių ir vyresnius pacientus, kuriems anksčiau taikyta indukcinė chemoterapija ir nustatytas bent dalinis atsakas į gydymą, o vėliau taikyta mieloabiacinė terapija ir kamieninių ląstelių transplantacija, taip pat pacientus, kuriems praityje diagnozuota recidyvavusi arba refrakterinė neuroblastoma su liekamąja liga arba be jos. Prieš pradėdant gydyti recidyvavusią neuroblastomą, aktyviai progresuojančią ligą reikia stabilizuoti kitomis tinkamomis priemonėmis.

Pacientams, kuriems praityje diagnozuota recidyvavusi arba refrakterinė liga, ir pacientams, kuriems nepavyko pasiekti visiško atsako į gydymą po pirmos eilės gydymo, Qarziba reikia skirti kartu su interleukinu-2 (IL-2).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Qarziba skirtas vartoti tik ligoninėse ir turi būti lašinamas į veną prižiūrint gydytojui, turinčiam gydymo onkologiniais vaistais patirties. Vaistą į veną turi lašinti sveikatos priežiūros specialistas, pasirengęs suvaldyti sunkias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją, aplinkoje, kurioje būtų galima nedelsiant panaudoti visas gaivinimo priemones.

Dozavimas

Gydymas Qarziba atliekamas taikant 5 gydymo kursus iš eilės, kurių kiekvienas trunka 35 dienas. Individuali dozė nustatoma pagal paciento kūno paviršiaus plotą, ir bendra dozė turėtų būti 100 mg/m² per vieną kursą.

Vaistą galima lašinti į veną dviem būdais:

- pirmas 10 kiekvieno gydymo kurso dienų nuolatinės infuzijos į veną būdu (iš viso 240 valandų), per parą sulašinant po 10 mg/m²,
- arba per pirmas 5 kiekvieno gydymo kurso dienas atlikti penkias kasdienes infuzijas, per 8 valandas sulašinant po 20 mg/m².

Kai IL-2 derinamas su Qarziba, jį reikia švirkšti po oda po 6×10⁶ TV/m² per parą, 2 kartus po 5 dienas iš eilės, iš viso per vieną gydymo kursą suleidžiant 60×10⁶ TV/m². Pirmąjį 5-ių dienų IL-2 injekcijų kursą reikia pradėti likus 7 dienoms iki pirmosios dinutuksimabo beta infuzijos, o antrąjį 5-ių dienų kursą – tuo pat metu kaip ir dinutuksimabo beta infuziją (1–5-ąją kiekvieno dinutuksimabo beta kurso dieną).

Prieš pradėdant kiekvieną gydymo kursą, reikia įvertinti toliau nurodytus klinikinius rodiklius ir gydymo nepradėti, kol nebus pasiektos šios vertės:

- pulso oksimetrija > 94 proc. kambario temperatūroje;
- pakankamai gera kaulų čiulpų funkcija: absoliutus neutrofilų skaičius ≥ 500/μl, trombocitų skaičius ≥ 20 000/μl, hemoglobinas > 8,0 g/dl;
- pakankamai gera kepenų veikla: alanino aminotransferazės (ALT) / aspartato aminotransferazės (AST) koncentracija < 5 kartus didesnė už viršutinę normos ribą (VNR);
- pakankamai gera inkstų veikla: kreatinino klirensas arba glomerulų filtracijos greitis (GFG) > 60 ml/min./1,73 m².

Dinutuksimabo beta dozės koregavimas

Gydytojui įvertinus nepageidaujamų reakcijų į dinutuksimabą beta sunkumą, pacientui paskirta vaisto dozė gali būti sumažinta 50 proc. arba infuzija gali būti laikinai nutraukta. Dėl šios priežasties gali pailgėti infuzijos trukmė arba, jeigu pacientas gerai toleruoja vaistą, infuzijos greitį galima padidinti iki 3 ml/val. (nepertraukiama infuzija), kad būtų sulašinta visa vaisto dozė.

Rekomenduojamas dinutuksimabo beta dozės koregavimas

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Gydymo koregavimas
Bet kuri	1–2-ojo laipsnio	Sumažinti infuzijos greitį iki 50 proc. Nepageidaujamai reakcijai išnykus, vėl pradėti lašinti vaistinį preparatą pirminiu greičiu.
Padidėjusio jautrumo reakcija	pvz., hipotenzija	Nutraukti infuziją ir taikyti pagalbines priemones. Nepageidaujamai reakcijai išnykus, vėl pradėti lašinti vaistinį preparatą pirminiu greičiu.
Išsiplėtę vyzdžiai, kurie vangiai reaguoja į šviesą +/- fotofobija.		Nutraukti infuziją. Nepageidaujamai reakcijai išnykus, vėl pradėti lašinti vaistinį preparatą 50 proc. mažesniu greičiu.
Bet kuri	≥ 3-iojo laipsnio	Nutraukti infuziją ir taikyti pagalbines priemones. Nepageidaujamai reakcijai į vaistą (NRV) išnykus arba palengvėjus iki 1–2-ojo laipsnio, vėl pradėti lašinti vaistą 50 proc. mažesniu greičiu. Nepageidaujamai reakcijai išnykus, padidinti infuzijos greitį iki pirminio greičio.
	Pasikartojanti	Nutraukti infuziją. NRV išnykus, vėl pradėti lašinti vaistą kitą dieną.

Padidėjusio jautrumo reakcija	pvz., bronchų spazmas, angioneurozinė edema.	Nedelsiant nutraukti infuziją ir gydyti atitinkamomis priemonėmis (žr. 4.4 skyrių). Atnaujinti gydymą, tęsiant tolesnius gydymo kursus.
Kapiliarų pralaidumo sindromas		Nutraukti infuziją ir taikyti pagalbines priemones. NRV išnykus arba palengvėjęs iki 1-2-ojo laipsnio, vėl pradėti lašinti vaistą 50 proc. mažesniu greičiu.
Toksinis poveikis centrinei nervų sistemai		Nedelsiant nutraukti infuziją, atmesti kitų įtakojančių veiksnių galimybę ir gydyti atitinkamomis priemonėmis. Duomenų apie gydymo atnaujinimą nepakanka, rekomendacijų pateikti negalima.

Gydymą dinutuksimabu beta reikia visam laikui nutraukti, jeigu pasireiškia toliau nurodytas toksinis poveikis:

- 3-iojo arba 4-ojo laipsnio anafilaksija;
- ilgai trunkanti 2-ojo laipsnio periferinė motorinė neuropatija;
- 3-iojo laipsnio periferinė neuropatija;
- 3-iojo laipsnio toksinis poveikis akims;
- 4-ojo laipsnio hiponatremija (<120 mEq/l), nepaisant tinkamo gydymo intraveniniais tirpalais;
- pasikartojantis arba 4-ojo laipsnio kapiliarų pralaidumo sindromas (reikalinga pagalbinė plaučių ventiliacija);
- sunkus toksinis poveikis centrinei nervų sistemai, kuris apima 3-iojo arba 4-ojo laipsnio poveikį su sunkiu ilgalaikiu neurologiniu nepakankamumu be aiškios priežasties, pasikartojantį 1-3-iojo laipsnio neurotoksinį poveikį ir ilgalaikį neurologinį nepakankamumą;
- visų laipsnių užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas ir skersinis mielitas.

Sutrikusi inkstų ir kepenų veikla

Duomenų apie vaisto skyrimą pacientams, kurių inkstų ir kepenų veikla sutrikusi, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Qarziba saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 mėnesių dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Qarziba skirtas lašinti į veną. Tirpalas turi būti lašinamas per periferinę arba centrinę intraveninę sistemą. Kiti į veną tuo pat metu leidžiami vaistai turi būti lašinami per atskirą infuzijos sistemą (žr. 6.6 skyrių).

Atliekant nepertraukiamas infuzijas, tirpalas leidžiamas 2 ml per val. (48 ml per parą) greičiu, naudojant infuzinę pompą.

Atliekant 8 valandų trukmės kasdienes infuzijas, tirpalas leidžiamas maždaug 13 ml per val. greičiu.

Prieš pradėdant kiekvieną infuziją, visada reikia apsvarstyti galimybę taikyti premedikaciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Ūminė 3-iojo arba 4-ojo laipsnio arba išplitusi lėtinė transplantato prieš šeiminką liga (TPŠL).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Skausmas

Neuropatinis skausmas paprastai pasireiškia gydymo pradžioje, todėl prieš kiekvieną dinutuksimabo beta infuziją būtina premedikacija analgetikais, įskaitant intraveninius opioidus. Skausmui malšinti rekomenduojama triguba terapija, apimanti neopioidinius analgetikus (pagal PSO gaires), gabapentiną ir opioidus. Kiekvienam pacientui skiriama dozė gali labai skirtis.

Neopioidiniai analgetikai

Gydymo laikotarpiu neopioidiniai analgetikai, pvz., paracetamolis arba ibuprofenas, turi būti vartojami nuolatos.

Gabapentinas

Likus 3 dienoms iki dinutuksimabo beta infuzijos, pacientui pirmiausiai turi būti skirta 10 mg/kg per parą gabapentino dozė. Kitą dieną geriamojo gabapentino paros dozė didinama iki 2x10 mg/kg per parą, o dieną prieš pradėdant dinutuksimabo beta infuziją ir vėliau – ją reikia padidinti iki 3x10 mg/kg per parą. Didžiausia vienkartinė gabapentino dozė yra 300 mg. Šio dozavimo grafiko reikia laikytis tol, kol to reikia pacientui.

Geriamojo gabapentino dozę reikia laipsniškai mažinti po to, kai palaipsniui nutraukiama intraveninė morfino infuzija, vėliausiai, kai baigiama dinutuksimabo beta infuzinė terapija.

Opioidai

Taikant gydymą dinutuksimabu beta, gydymas opioidais yra standartinė praktika. Pirmąją infuzijos dieną ir per pirmąjį gydymo kursą paprastai reikia didesnės dozės, nei tolesnėmis dienomis ir per vėlesnius gydymo kursus.

- Prieš pradėdant nepertraukiamą intraveninę morfino infuziją, likus 2 valandoms iki dinutuksimabo beta infuzijos, reikia pradėti boliusinę 0,02–0,05 mg/kg per val. morfino infuziją.
- Vėliau, tuo pat metu, kai lašinamas dinutuksimabas beta, morfiną rekomenduojama lašinti 0,03 mg/kg per valandą greičiu.
- Atliekant kasdienes dinutuksimabo beta infuzijas, morfino infuzijas reikia tęsti mažesniu greičiu (pvz., 0,01 mg/kg per val.) 4 valandas nuo dinutuksimabo beta infuzijos pabaigos.
- Atliekant nepertraukiamą infuziją, atsižvelgiant į paciento skausmo suvokimą, gali pavykti per 5 dienas palaipsniui nutraukti morfino infuziją, laipsniškai mažinant jo lašinimo greitį (pvz., iki 0,02 mg/kg per val., 0,01 mg/kg per val., 0,005 mg/kg per val.).
- Jeigu nepertraukiamos morfino infuzijos reikia ilgiau kaip 5 dienas, jo dozę po paskutinės dinutuksimabo beta infuzijos dienos reikia laipsniškai mažinti po 20 proc. per parą.

Palaipsniui nutraukus intraveninę morfino infuziją, esant stipriam neuropatiniam skausmui, pagal poreikį galima skirti geriamąjį morfino sulfatą (0,2–0,4 mg/kg kas 4–6 valandas). Esant vidutinio stiprumo neuropatiniam skausmui, galima skirti geriamąjį tramadolį.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Nepaisant premedikacijos, gali pasireikšti sunkios su infuzija susijusios reakcijos, įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą (CIS), anafilaksines ir padidėjusio jautrumo reakcijas. Pasireiškus sunkiai su infuzija susijusiai reakcijai (įskaitant CIS), būtina nedelsiant nutraukti gydymą dinutuksimabu beta ir pacientui suteikti skubią medicininę pagalbą.

Citokinų išsiskyrimo sindromas neretai pasireiškia praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų nuo pirmosios infuzijos pradžios ir pasireiškia tokiais sisteminiais simptomais, kaip karščiavimas, hipotenzija ir dilgėlinė.

Anafilaksinės reakcijos gali pasireikšti praėjus vos kelioms minutėms nuo pirmosios dinutuksimabo beta infuzijos pradžios ir paprastai jos siejamos su bronchų spazmais ir dilgėline.

Premedikacija

Premedikacija antihistamininiu preparatu (pvz., difenhidraminu) atliekama vaistą sušvirkščiant į veną, likus maždaug 20 minučių iki kiekvienos dinutuksimabo beta infuzijos pradžios. Antihistamininio preparato injekcijas rekomenduojama kartoti pagal poreikį kas 4–6 valandas, kol atliekama dinutuksimabo beta infuzija.

Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nesivysto anafilaksinės ir alerginės reakcijos, ypač per pirmąjį ir antrąjį gydymo kursus.

Padidėjusio jautrumo reakcijų gydymas

Atliekant dinutuksimabo beta infuziją, prie paciento turėtų būti paruošto naudoti intraveninio antihistamininio preparato, epinefrino (adrenalino) ir į veną švirkščiamo prednizolono, kad būtų galima suvaldyti grėsmę gyvybei keliančias reakcijas. Tokias reakcijas rekomenduojama slopinti intraveniniu prednizolono boliusu ir intraveniniu epinefrino boliusu, esant būtinybei sušvirkščiant juos kas 3–5 minutes, atsižvelgiant į klinikinį atsaką. Pasireiškus bronchų ir (arba) plaučių padidėjusio jautrumo reakcijai, rekomenduojama epinefrino (adrenalino) inhaliacija, kurią reikia kartoti kas 2 valandas, atsižvelgiant į klinikinį atsaką.

Kapiliarų pralaidumo sindromas (KPS)

KPS pasireiškia sumažėjusiu kraujagyslių tonusu ir plazmos baltymų bei skysčio ekstravazacija į ekstravaskulinę ertmę. KPS paprastai išsivysto per kelias valandas nuo gydymo pradžios, o klinikiniai simptomai (t. y. hipotenzija, tachikardija) pasireiškia po 2–12 valandų. Būtina atidžiai stebėti kraujotakos ir kvėpavimo sistemų veiklą.

Akių neurologiniai sutrikimai

Kadangi dinutuksimabas beta jungiasi prie regos nervo ląstelių, gali pasireikšti akių sutrikimai. Esant regėjimo akomodacijos sutrikimui, kurį galima koreguoti naudojant akinius, ir jeigu manoma, kad šis sutrikimas toleruotinas, kurį laiką vaisto dozės koreguoti nebūtina.

Jeigu pasireiškia 3-iojo laipsnio toksinis poveikis regėjimui (t. y. pagal toksiškumo skalę pacientas netenka beveik viso regėjimo), gydymą būtina nutraukti. Pasireiškus bet kokiems akių negalavimams, pacientą reikia skubiai nusiųsti pas oftalmologą.

Periferinė neuropatija

Taikant gydymą Qarziba, gaunama pranešimų apie retkarčiais pasitaikančius periferinės neuropatijos atvejus. Ilgiau kaip 4 dienas trunkančios motorinės arba sensorinės neuropatijos atvejus būtina įvertinti ir reikia atmesti tokių neuždegiminių priežasčių, kaip ligos progresavimas, infekcijos, metaboliniai sindromai ir tuo pat metu vartojamo kito vaisto sukelta reakcija, galimybę.

Pasireiškus akivaizdžiam su dinutuksimabo beta vartojimu siejamam ilgalaikiam raumenų silpnumui, gydymą reikia visiškai nutraukti. Pasireiškus vidutinio sunkumo (2-ojo laipsnio) neuropatijai (motorinei neuropatijai su sensorine neuropatija arba be jos), gydymą reikia laikinai nutraukti, o neurologiniams simptomams išnykus – gydymą galima atnaujinti.

Toksinis poveikis centrinei nervų sistemai

Buvo pranešta apie toksinį poveikį centrinei nervų sistemai po gydymo Qarziba. Jeigu pasireiškė toksinis poveikis centrinei nervų sistemai, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir simptomiškai gydyti pacientą, reikia atmesti kitų įtakančių veiksnių, pvz., aktyvios infekcijos, neuroblastomos metastazių išplitimo į CNS, neurotoksinių vaistinių preparatų vartojimo kartu, galimybę.

Gydymą dinutuksimabu beta reikia visam laikui nutraukti, jeigu pasireiškia sunkus neurotoksinis poveikis, kuris apima 3-iojo arba 4-ojo laipsnio toksinį poveikį centrinei nervų sistemai su sunkiu ilgalaikiu neurologiniu nepakankamumu be aiškios priežasties, pasikartojantį 1-3-iojo laipsnio

neurotoksinį poveikį ir (arba) ilgalaikį neurologinį nepakankamumą bei visų laipsnių užpakalinės grįžtamios encefalopatijos sindromą ir skersinį mielitą.

Sisteminės infekcijos

Tikėtina, kad dėl anksčiau taikyto gydymo pacientų imunitetas bus nusilpęs. Kadangi paprastai šiems pacientams į centrinę veną būna įvestas kateteris, jiems kyla sisteminės infekcijos pavojus. Reikia įsitikinti, kad pacientui nepasireiškia jokie sisteminės infekcijos požymiai, o nustačius infekciją, prieš pradėdant skirti gydymą, ją reikia kontroliuoti.

Toksinis poveikis kraujodarai

Taikant gydymą Qarziba, gaunama pranešimų apie toksinio poveikio kraujodarai, kaip antai eritropenijos, trombocitopenijos ar neutropenijos, atvejus. Jeigu iki kito gydymo kurso 4-ojo laipsnio toksinį poveikį kraujodarai pavyksta sumažinti iki bent 2-ojo laipsnio arba iki gydymo pradžios rodiklių, vaisto dozės koreguoti nereikia.

Laboratorinių tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos

Rekomenduojama nuolat tikrinti kepenų veiklą ir stebėti elektrolitų balansą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Negalima atmesti netiesioginio CYP aktyvumo slopinimo dėl didesnės naviko nekrozės faktoriaus- α (NMF- α) ir IL-6 koncentracijos, o todėl ir sąveikos su kartu vartojamais vaistiniais preparatais pavojus.

Kortikosteroidai

Dėl imunosupresinio kortikosteroidų poveikio nerekomenduojama dvi savaites iki pirmojo gydymo dinutuksimabu beta kurso, gydymo šiuo vaistu laikotarpiu ir vieną savaitę po paskutiniojo gydymo šiuo vaistu kurso pabaigos tuo pat metu skirti kortikosteroidų, išskyrus atvejus, kai sergama grėsme gyvybei keliančiomis ligomis.

Skiepijimas

Skiriant gydymą dinutuksimabu beta ir iki 10-osios savaitės po paskutiniojo gydymo šiuo vaistu kurso pabaigos reikia vengti skiepų, nes dinutuksimabas beta stimuliuoja imuninę sistemą ir gali kilti retų toksinio poveikio nervų sistemai reiškinių pavojus.

Intraveninis imunoglobulinas

Nerekomenduojama tuo pat metu skirti intraveninių imunoglobulinų, nes jie gali sutrikdyti nuo dinutuksimabo beta poveikio priklausomą ląstelinį citotoksiškumą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie vaisto vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atliktų teratogeninio poveikio arba toksinio poveikio embrionams tyrimų duomenų nėra. Dinutuksimabo beta taikinys (GD2) ekspresuojamas neuroniniuose audiniuose, ypač embriono ir vaisiaus vystymosi laikotarpiu, o vaistas gali prasiskverbti pro placentą, todėl nėščiosioms skiriamas Qarziba gali pakenkti vaisiui.

Qarziba negalima vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Duomenų apie vaisto vartojimą žindymo laikotarpiu nėra. Nežinoma, ar dinutuksimabas beta išsiskiria į motinos pieną. Gydymo Qarziba laikotarpiu ir 6 mėnesius po paskutinės dozės sulašinimo žindyti negalima.

Vaisingumas

Dinutuksimabo beta poveikis žmonių vaisingumui nežinomas. Specialių vaisingumo tyrimų su gyvūnais neatlikta, bet, atlikus toksiškumo tyrimus su jūrų kiaulytėmis ir krabaėdėmis makakomis, nepageidaujamo poveikio reprodukciniam organams nenustatyta.

Qarziba negalima vartoti vaisingumo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių. Vaisingo amžiaus moterims rekomenduojama kontracepcijos priemonės naudoti 6 mėnesius po gydymo dinutuksimabu beta pabaigos.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dinutuksimabas beta stipriai veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Gydymo dinutuksimabu beta laikotarpiu pacientams negalima vairuoti ir valdyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Dinutuksimabo beta saugumas buvo tiriamas su 628 pacientų, kuriems diagnozuota didelės rizikos ir recidyvavusi arba refrakterinė neuroblastoma ir kuriems buvo atliekama nepertraukiama infuzija (212) arba pakartotinės kasdienės infuzijos (416). Daugumai pacientų tuo pat metu buvo skirta 13-cis retinoinė rūgštis (13-cis-RR), o 307 pacientams – IL-2.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo karščiavimas (88 proc.) ir skausmas (77 proc.), kuris pasireiškė nepaisant gydymo analgetikais. Kitos dažnos nepageidaujamos reakcijos buvo padidėjęs jautrumas (74,1 proc.), vėmimas (57 proc.), viduriavimas (51 proc.), kapiliarų pralaidumo sindromas (40 proc.), anemija (72,3 proc.), neutropenija (52 proc.), trombocitopenija (49,6 proc.) ir hipotenzija (42,2 proc.).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klasę ir dažnį bei apibendrintos toliau pateiktoje lentelėje. Šios nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnį. Nepageidaujamų reakcijų dažnio kategorijos apibrėžiamos taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos mažėjančio sunkumo tvarka. Po vaistinio preparato pateikimo į rinką nustatytos tokio pat tipo nepageidaujamos reakcijos kaip klinikinių tyrimų metu.

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Infekcijos ir infestacijos	infekcija (įskaitant pneumoniją, odos infekciją, <i>herpes</i> viruso infekciją, mielitą, encefalomyelitą), su prietaisais susijusi infekcija	sepsis	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	anemija, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija	limfopenija	diseminuota intravaskulinė koaguliacija, eozinofilija
Imuninės sistemos sutrikimai	padidėjęs jautrumas, citokinų išsiskyrimo sindromas	anafilaksinė reakcija	seruminė liga
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	skysčių kaupimasis	sumažėjęs apetitas, hypoalbuminemija, hiponatremija, hipokalemija, hipofosfatemija, hipomagnezemija, hipokalcemija, dehidratacija	
Psichikos sutrikimai		ažitacija, nerimas	
Nervų sistemos sutrikimai	galvos skausmas	periferinė neuropatija, traukuliai, parestezija, galvos svaigimas, tremoras	padidėjęs intrakranijinis spaudimas, užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas
Akių sutrikimai	midriazė, pupilotonija, akių edema (akių vokų patinimas, patinimas apie akiduobes)	oftalmoplegija, papiloedema, akomodacijos sutrikimas, neryškus matymas, fotofobija	
Širdies sutrikimai	tachikardija	širdies nepakankamumas, kairiojo skilvelio disfunkcija, skysčių susikaupimas perikardo ertmėje	
Kraujagyslių sutrikimai	hipotenzija, kapiliarų pralaidumo sindromas	hipertenzija	hipovoleminis šokas, venų okliuzinė liga
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	hipoksija, kosulys	bronchų spazmas, dispnėja, kvėpavimo nepakankamumas, plaučių infiltracija, plaučių edema, skysčių susikaupimas pleuros ertmėje, tachipnėja, gerklų spazmas	

Virškinimo trakto sutrikimai	vėmimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, stomatitas	pykinimas, lūpų edema, ascitas, pilvo pūtimas, žarnų nepraeinamumas, lūpų džiūvimas	enterokolitas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai			hepatoceliulinis pažeidimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	niežulys, bėrimas, dilgėlinė	dermatitas (įskaitant eksfoliacinį), eritema, išsausėjusi oda, hiperhidrozė, petechijos, jautrumo šviesai reakcija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		raumenų spazmai	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		oligurija, šlapimo susilaikymas, hiperfosfaturija, hematurija, proteinurija	inkstų nepakankamumas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	karščiavimas, šaltkrėtis, skausmas*, periferinė edema, veido edema	reakcija injekcijos vietoje	
Tyrimai	svorio padidėjimas, padidėjęs transaminazių aktyvumas, padidėjęs gama-gliutamilttransferazės aktyvumas, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	svorio sumažėjimas, sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis, hipertrigliceridemija, pailgėjęs dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas, pailgėjęs protrombino laikas, pailgėjęs trombino laikas	

*Apima pilvo skausmą, galūnių skausmą, burnos ir ryklės skausmą bei nugaros skausmą, nustatytą > 10 proc. pacientų. Taip pat dažnai nustatytas kitų tipų skausmas: artralgija, skausmas injekcijos vietoje, raumenų ir skeleto skausmas, kaulų skausmas, krūtinės skausmas ir kaklo skausmas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs jautrumas

Dažniausios padidėjusio jautrumo reakcijos buvo hipotenzija (42,2 proc.), dilgėlinė (15 proc.) ir bronchų spazmas (5,3 proc.). Taip pat 32 proc. pacientų nustatytas citokinų išsiskyrimo sindromas. Sunkios anafilaksinės reakcijos pasireiškė 3,5 proc. pacientų.

Skausmas

Paprastai skausmas pasireiškia atliekant pirmąją dinutksimabo beta infuziją ir tęsiant gydymo kursą jis mažėja. Dažniausiai pacientams pasireiškė pilvo, galūnių, nugaros, krūtinės skausmas arba artralgija.

Kapiliarų pralaidumo sindromas (KPS)

Iš viso 10 proc. KPS atvejų buvo sunkūs (3–4-ojo laipsnio), bet tęsiant gydymo kursą, jų dažnis mažėjo.

Akių sutrikimai

Tai buvo sutrikusi regėjimo akomodacija, kurią galima koreguoti skiriant nešioti akinius, taip pat midriazė (10,7 proc.), periorbitalinė edema ir akių vokų edema (7,1 proc.), neryškus matymas (3 proc.) arba fotofobija (3 proc.); paprastai, nutraukus gydymą, šie sutrikimai išnykdavo. Taip pat gauta pranešimų apie sunkius akių sutrikimus, įskaitant oftalmoplegiją (2 proc.) ir regos nervo atrofiją.

Periferinė neuropatija

Gauta pranešimų tiek apie motorinės, tiek apie sensorinės periferinės neuropatijos atvejus; iš viso ji pasireiškė 9 proc. pacientų. Dauguma reiškinių buvo 1–2-ojo laipsnio ir vėliau išnyko.

Toksinis poveikis centrinei nervų sistemai

Gauta pranešimų apie toksinį poveikį centrinei nervų sistemai ir sunkų neurotoksinį poveikį, įskaitant užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromą (0,7 %) ir traukulius (1,7 %).

Saugumo charakteristikos (skiriant kartu su IL-2 ir be jo)

Kai Qarziba skiriamas kartu su IL-2, nepageidaujamų reakcijų į vaistą rizika yra didesnė nei Qarziba vartojant be IL-2, ypač vertinant atitinkamai karščiavimo (92 proc., lyginant su 79 proc.), KPS (50 proc., lyginant su 25 proc.), su dinutuksimabu beta susijusio skausmo (75 proc., lyginant su 63 proc.), hipotenzijos (43 proc., lyginant su 26 proc.) ir periferinės neuropatijos (14 proc., lyginant su 7 proc.) pasireiškimą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie dinutuksimabo beta perdozavimo atvejus negauta.

Perdozavus vaisto, reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymiai ir simptomai, ir prireikus taikyti pagalbines priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai vaistai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01FX06

Veikimo mechanizmas

Dinutuksimabas beta yra chimerinis monokloninis IgG1 antikūnas, specifiskai nukreiptas prieš disialogangliozido-2 (GD2), kuris pernelyg stipriai ekspresuojamas neuroblastomos ląstelėse, angliavandenio dalį.

Farmakodinaminis poveikis

Įrodyta, kad dinutuksimabas beta *in vitro* jungiasi prie neuroblastomos ląstelių linijų, kuriose ekspresuojamas GD2, ir sukelia tiek nuo komplemento priklausomą citotoksiškumą, tiek nuo antikūnų priklausomą ląstelinį citotoksiškumą. Nustatyta, kad esant žmogaus efektorinėms ląstelėms, įskaitant periferinio kraujo branduolines ląsteles ir granulocitus iš sveikų žmonių donorų, dinutuksimabas beta sukelia žmogaus neuroblastomos ir melanomos ląstelių linijų lizę ir šis poveikis priklauso nuo jo dozės. Be to, atlikus *in vivo* tyrimus, nustatyta, kad dinutuksimabas beta gali slopinti metastazes kepenyse singeniniame kepenų metastazių pelių modelyje.

Su dinutuksimabu beta siejamą neurotoksiškumą veikiausiai lemia skatinama mechaninė alodinija, kurią galbūt sukelia dinutuksimabo beta reaktyvumas su periferinių nervų skaidulų ir mielino paviršiuje esančiu GD2 antigenu.

Klinikinis veiksmingumas

Dinutuksimabo beta veiksmingumas buvo vertinamas atliekant atsitiktinių imčių kontroliuojamą tyrimą, kurio metu buvo lyginamas kartu su IL-2 ir be jo vartojamo dinutuksimabo beta poveikis, taikant pirmos eilės gydymą pacientams, kuriems diagnozuota didelės rizikos neuroblastoma, taip pat atliekant du vienos atšakos tyrimus su pacientais, kuriems diagnozuota recidyvavusi arba refrakterinė liga.

Recidyvavusi ir refrakterinė neuroblastoma

Vykdamas vilties vaistinių preparatų naudojimo programą (1-asis tyrimas), 54 pacientams dinutuksimabas beta buvo lašinamas po 10 mg/m² per parą, atliekant nepertraukiamą 10 dienų trukmės intraveninę infuziją, taikant 5-ių savaičių trukmės gydymo kursą, tuo pat metu po oda švirkščiant IL-2 (6x10⁶ TV/m² per parą, vaistą leidžiant 1–5-ą ir 8–12-ą kiekvieno gydymo kurso dieną), ir vėliau vartojant geriamąją 13-cis-RR (po 160 mg/m² per parą po 14 dienų per vieną kursą). Toks pat gydymo režimas buvo taikomas atliekant II fazės tyrimą (2-ąjį tyrimą), į kurį buvo įtraukti 44 pacientai.

Visiems šiems 98 pacientams buvo diagnozuota pirminė refrakterinė neuroblastoma (40) arba recidyvavusi neuroblastoma (49), dar 9 pacientai buvo įtraukti į tyrimus po pirmos eilės terapijos. Tai buvo 61 berniukas (vaikinas) ir 37 mergaitės (merginos) nuo 1 iki 26 metų (amžiaus mediana – 5 metai). Daugumos pacientų pirminė diagnozė buvo 4-osios stadijos pagal tarptautinę neuroblastomos stadijų sistemą (TNSS) liga be MYCN amplifikacijos (16 proc. tiriamųjų diagnozuoti navikai su MYCN amplifikacija, 14 proc. pacientų atveju šios informacijos nebuvo). Dauguma pacientų, kurių liga recidyvavo, buvo įtraukti į tyrimus po pirmojo recidyvo, ir laiko nuo diagnozės nustatymo iki pirmojo recidyvo mediana buvo maždaug 14 mėnesių. Prieš skiriant imunoterapiją, pacientams buvo taikoma intensyvi chemoterapija, po kurios atlikta autologinių kamieninių ląstelių transplantacija, taikyta radioterapija ir atlikta operacija. Tyrimų pradžioje 72 pacientams buvo diagnozuoti išmatuojami navikiniai dariniai, o 26 pacientams navikinių darinių neaptikta.

Išgyvenamumo rodikliai (išgyvenimo be reiškinų trukmė, bendra išgyvenimo trukmė) pagal ligos tipą pateikti 1 lentelėje. Bendras atsako į gydymą rodiklis (visiškas atsakas ir dalinis atsakas) pacientų, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta ligos požymių, grupėje buvo 36 proc. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI): 25–48) ir pacientų, kuriems buvo diagnozuota refrakterinė liga, grupėje jis buvo palankesnis (41 proc.; 95 proc. PI: 23–57) nei pacientų, kurių liga recidyvavo, grupėje (29 proc.; 95 proc. PI: 15–46).

1 lentelė. Pacientų, kuriems diagnozuota recidyvavusi ir refrakterinė liga, išgyvenimo be reiškinų trukmė (IBRT) ir bendra išgyvenimo trukmė (BIT).

		1 tyrimas N = 29	2 tyrimas N = 19	1 tyrimas N = 15	2 tyrimas N = 25
		Recidyvavusi liga		Refrakterinė liga	
IBRT	1 metai	45 %	42 %	58 %	60 %
	2 metai	31 %	37 %	29 %	56 %
BIT	1 metai	90 %	74 %	93 %	100 %
	2 metai	69 %	42 %	70 %	78 %

Pirmos eilės terapijos pacientai, kuriems atlikta autologinių kamieninių ląstelių transplantacija

Atliekant 3-įjį tyrimą, didelės rizikos neuroblastoma sergantys pacientai į tyrimą buvo įtraukti po to, kai buvo užbaigta indukcinė chemoterapija ir jie pasiekė bent dalinį atsaką, tada taikyta mieloabiacinė terapija ir atlikta kamieninių ląstelių transplantacija. Pacientai, kuriems diagnozuota progresuojanti liga, į tyrimą nebuvo įtraukti. Dinutuksimabas beta buvo lašinamas po 20 mg/m² per parą dozė 5 dienas iš eilės, atliekant 8 valandų trukmės intravenines infuzijas ir taikant 5-ių savaičių trukmės gydymo kursą; šis vaistas buvo derinamas su 13-cis-RR ir su po oda švirkščiamu IL-2 arba be jo, taikant tokius pat dozavimo režimus, kaip ankstesniuose tyrimuose.

Atsitiktinės atrankos būdu į tyrimą buvo įtraukta ir gydymas buvo skirtas iš viso 370 pacientų. Iš jų 64 proc. buvo vyriškosios, 36 proc. – moteriškosios lyties pacientai, kurių amžiaus mediana buvo 3 metai (svyravo nuo 0,6 iki 20 metų); 89 proc. pacientų buvo diagnozuotas 4-osios stadijos pagal TNSS navikas ir 44 proc. atvejų buvo nustatyta MYCN amplifikacija. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo 3 metų IBRT, o antrinė vertinamoji baigtis – BIT. IBRT ir BIT rodikliai pateikti 2 ir 3 lentelėse pagal ligos požymius tyrimo pradžioje.

Pacientams, kuriems tyrimo pradžioje ligos požymių nenustatyta, taikytą gydymą papildžius IL-2, jų IBRT ir BIT rodikliai nepailgėjo.

2 lentelė. Išgyvenimo be reiškinų trukmės (IBRT) ir bendros išgyvenimo trukmės (BIT) rodikliai [95 proc. pasikliautinis intervalas] pacientų, kuriems tyrimo pradžioje ligos požymių nenustatyta (pasieltas visišką atsaką į pradinį gydymą), grupėje.

Veiksmingumas	be IL2 N = 104			su IL2 N = 107		
	1 metai	2 metai	3 metai	1 metai	2 metai	3 metai
IBRT	77 % [67; 84]	67 % [57; 75]	62 % [51; 71]	73 % [63; 80]	70 % [60; 77]	66 % [56; 75]
BIT	89 % [81; 94]	78 % [68; 85]	71 % [60; 80]	89 % [81; 93]	78 % [68; 85]	72 % [61; 80]

3 lentelė. Išgyvenimo be reiškinų trukmės (IBRT) ir bendros išgyvenimo trukmės (BIT) rodikliai [95 proc. pasikliautinis intervalas] pacientų, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta ligos požymių (nepasieltas visišką atsaką į pradinį gydymą), grupėje.

Veiksmingumas	be IL2 N = 73			su IL2 N = 76		
	1 metai	2 metai	3 metai	1 metai	2 metai	3 metai
IBRT	67 % [55; 76]	58 % [45; 69]	46 % [33; 58]	72 % [60; 81]	62 % [49; 72]	54 proc. [41; 65]
BIT	83 % [72; 90]	73 % [61; 82]	54 % [40; 66]	86 % [75; 92]	71 % [58; 80]	63 % [50; 74]

Imunogeniškumas

3 klinikinių tyrimų metu antikūnų prieš vaistinį preparatą (APVP) susidarymas buvo 57,1 % (112 iš 196) tiriamiesiems, kurie buvo priskiriami APVP teigiamiesiems pagal bent vieno išmatuojamo APVP atsako buvimą viso gydymo kurso metu. 2 tyrimų metu neutralizuojančių antikūnų aktyvumas nustatytas 63,5 % (54 iš 85) APVP teigiamų tiriamųjų. Pastebėta bendra tendencija, kad kuo didesnis buvo APVP titras (mažas, vidutinis ir didelis), tuo mažesnė buvo dinutuksimabo beta koncentracija. 16,8 % tiriamųjų (33 iš 196), kurių APVP titras buvo didelis, dinutuksimabo beta koncentracijos sumažėjimas turėjo įtakos farmakodinaminiam atsakui. Remiantis turimais duomenimis, negalima nustatyti kiekybinio ryšio tarp APVP titro ir poveikio veiksmingumui.

Aiškaus ryšio tarp APVP atsako ir atitinkamų atrinktų saugumo reiškinų nenustatyta.

Veiksmingumo ir saugumo požiūriu nėra pagrindo koreguoti arba nutraukti gydymą remiantis išmatuotu APVP atsaku.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti Qarziba tyrimų su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių gydant neuroblastomą rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis.

Tai reiškia, kad dėl etinių priežasčių gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Dinutuksimabas beta buvo tiriamas naudojant trumpalaikes infuzijas (TI – aštuonių valandų 20 mg/m² per parą infuzijos penkias dienas) ir ilgalaikes infuzijas (II – nepertraukiama 100 mg/m² infuzija dešimt dienų).

Absorbcija

Dinutuksimabas beta buvo skiriamas intravenine infuzija. Didžiausia koncentracija (vidurkis (± SN)) ilgalaikės infuzijos pabaigoje buvo 11,2 (± 3,3) mg/l. Kiti vartojimo būdai neištirti.

Pasiskirstymas

Populiacijos vidutinis (± SN) centrinio pasiskirstymo tūrio įvertis buvo 2,04 (± 1,05) l, periferinio pasiskirstymo tūrio įvertis buvo 2,65 (± 1,01) l.

Biotransformacija

Dinutuksimabo beta metabolizmas neištirtas. Tikėtina, kad dinutuksimabas beta kaip baltymas bus metabolizuojamas į mažus peptidus ir atskiras aminorūgštis, veikiant visur esantiems proteoliziniams fermentams.

Eliminacija

Po II klirensas buvo 0,72 (± 0,24) l/d/m². Po 5 II kursų C_{max} kaupimasis buvo 1,13 (± 0,54) (vidurkis (± SN)). Tariamas galutinis eliminacijos laikas t_{1/2} buvo 8,7 (± 2,6) dienos (vidurkis (± SN)). Dinutuksimabo beta klirensas didėjo esant dideliems antikūnų prieš vaistinį preparatą titrams, nepriklausomai nuo neutralizuojamojo aktyvumo. (Žr. „Imunogeniškumas“ 5.1 skyriuje).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Pirmosios infuzijos dozės keitimas 2 tyrimo metu parodė dozei proporcingą ekspozicijos (AUC[∞]) didėjimą iki rekomenduojamos 100 mg/m² dozės 10 dienų kurso metu.

Ypatingos populiacijos

Pacientų amžius svyravo nuo 1 iki 27 metų (mediana – 6 metai). Kūno svoris svyravo nuo 9 iki 75 kg (mediana – 18,5 kg), kūno paviršiaus plotas svyravo nuo 0,44 iki 1,94 m² (mediana – 0,75 m²). Dviejų skyrių populiacijos FK modelis su pirmosios eilės eliminacija iš centrinio skyriaus buvo sukurtas naudojant 224 pacientų, dalyvavusių keturiuose tyrimuose (TI 30 pacientų, II 194 pacientai), duomenis. Didėjant kūno dydžiui, visų intervalų tūrio ir klirenso parametrai didėjo. Kūno svoris ir APVP titras buvo klirenso kovariantės, o kūno svoris, amžius ir IL-2 vartojimas kartu buvo pasiskirstymo tūrio kovariantės.

Amžius

Populiacijos farmakokinetikos analizės parodė panašią dinutuksimabo beta ekspoziciją visų amžiaus grupių tirtiems pacientams, skiriant 100 mg/m² dozes.

Lytis

Populiacijos farmakokinetikos analizė, į kurią buvo įtrauktos 89 moterys (40 %) ir 135 vyrai (60 %), kliniškai reikšmingo lyties poveikio dinutuksimabo beta farmakokinetikai neparodė.

Rasė

Kadangi FK analizės populiacija daugiausiai buvo europidų (92,9 %), rasė oficialiai nebuvo iširta kaip potenciali FK kovariantė.

Svoris

Dozuojant pagal kūno paviršiaus plotą, užtikrinama panaši ekspozicija visoms populiacijoms.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Oficialių tyrimų pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Inkstų funkcija nebuvo kliniškai reikšminga kovariantė populiacijos farmakokinetikos analizėse, į kurias buvo įtraukti pacientai, kurių inkstų funkcija buvo normali ir kuriems buvo lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Oficialių tyrimų su pacientais, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Tiriamieji, kurių ALT > 3x VNR, farmakokinetika buvo panaši į tiriamųjų, kurių ALT ≤ 3x VNR.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendroji toksikologija

Dinutuksimabas beta buvo leidžiamas lytiškai nesubrendusiems jūrų kiaulyčių patinams ir patelėms, taip pat jauniems krabaėdžių makakų patinams ir patelėms, taikant kartotinių dozių režimus, viršijant rekomenduojamą klinikinę dozę. Rezultatai, į kuriuos reikėtų atkreipti dėmesį, yra užkrūčio liaukos pokyčiai (sumažėjimas), taip pat kaulų čiulpų pokyčiai (mieloidinių ir eritroidinių ląstelių pirmtakių linijas veikianti atrofija). Kaulų čiulpų pokyčiai buvo nuo nedidelių iki sunkių; nutraukus vaisto skyrimą, jie išnyko. Poveikio krabaėdžių makakų širdies ir kraujagyslių sistemos veiklai (EKG, kraujospūdžiui) nenustatyta.

Kita

Ikiklinikinių tyrimų galimam dinutuksimabo beta kancerogeniškumui, genotoksiškumui ir toksiniam poveikiui vystymuisi bei reprodukcijai įvertinti neatlikta. Atlikus kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su jūrų kiaulytėmis ir krabaėdėmis makakomis, nepageidaujamo dinutuksimabo beta poveikio reprodukciniams organams, esant klinikinius dydžius viršijančiai ekspozicijai, nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas
Sachaozė
Polisorbatas 20
Injekcinis vanduo
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti).

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai.

Praskiestas tirpalas (infuzinis tirpalas)

Nustatyta, kad, palaikius tirpalą šaldytuve (2–8 °C) iš viso 72 val., 25 °C temperatūroje naudojamas tirpalas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus iki 48 val. (50 ml švirkštas), o 37 °C temperatūroje – iki 7 parų (250 ml infuzijos maišelis) (žr. 6.6 skyrių).

Dėl mikrobiologinių ypatumų šį vaistinį preparatą reikia sunaudoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nedelsiant nesunaudojamas, už naudojamo tirpalo laikymo laiką ir sąlygas iki jį sulašinant pacientui atsakingas naudotojas ir paprastai 2–8 °C temperatūroje šis vaistinis preparatas turėtų būti laikomas ne ilgiau kaip 24 val., nebent jis praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2–8 °C).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidrus I tipo stiklo flakonai (6 ml) su halobutilo gumos kamšteliais ir nuplėšiamu aliuminio gaubteliais, kuriame yra mažiausias ištraukiamas kiekis – 4,5 ml – koncentrato infuziniam tirpalui.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Infuzinis tirpalas turi būti ruošiamas aseptinėmis sąlygomis. Tirpalą būtina saugoti nuo tiesioginių saulės spindulių arba karščio.

Qarziba paros dozė konkrečiam pacientui apskaičiuojama pagal kūno paviršiaus plotą (žr. 4.2 skyrių). Qarziba reikia skiesti aseptiškai, atsižvelgiant į pacientui apskaičiuotą koncentraciją (dozę), naudojant infuzinį natrio chlorido (0,9 proc.) tirpalą, kuriame yra 1 proc. žmogaus albumino (pvz., 5 ml 20 proc. žmogaus albumino 100 ml natrio chlorido tirpalo).

Nepertraukiamoms infuzijoms skirtą infuzinį tirpalą galima ruošti šviežiai kiekvieną dieną arba tiek, kad jo pakaktų iki 5 dienų nepertraukiamos infuzijos. Paros dozė yra 10 mg/m². Per parą (taikant 10 dienų iš eilės gydymo kursą) reikia sulašinti 48 ml, per 5 dienas – 240 ml. Rekomenduojama paruošti 50 ml tirpalo 50 ml švirkšte arba 250 ml tirpalo infuzijos maišelyje, kuris tiktų naudojamai infuzinei pompai, t. y. papildomus 2 ml (švirkšte) arba 10 ml (infuzijos maišelyje) tuščiam infuzijos sistemų tūriui užpildyti.

Atliekant pakartotines kasdienes 8 val. trukmės infuzijas, paros dozė yra 20 mg/m²; apskaičiuotą dozę reikia praskiesti 100 ml 0,9 proc. (9 mg/ml) natrio chlorido tirpalo, kuriame yra 1 proc. žmogaus albumino.

Infuzinis tirpalas turi būti lašinamas per periferinę arba centrinę intraveninę sistemą. Kiti į veną tuo pat metu leidžiami vaistai turi būti lašinami per atskirą infuzijos sistemą. Prieš lašinant vaistą, reikia apžiūrėti, ar talpyklėje nesimato kietųjų dalelių. Rekomenduojama atliekant infuziją naudoti 0,22 mikrometro tankio infuzijos sistemos filtrą.

Atliekant nepertraukiamas infuzijas, galima naudoti bet kokį medicinos prietaisą, kuris yra tinkamas lašinti vaistą 2 ml per val. greičiu, pvz., švirkštines infuzines pompas (infuzorius), elektronines ambulatorines infuzines pompas. Įsidėmėkite, kad elastomerinės pompos netinkamos naudoti su infuzinių sistemų filtrais.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1191/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. gegužės 8 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. sausio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS
IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, ir vėliau paskelbtoje atnaujintoje informacijoje. Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 str. 8 d., registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): siekiant surinkti duomenis apie skausmą ir jo gydymą, poveikį periferinei ir centrinei nervų sistemai, įskaitant regėjimo sutrikimus, ilgalaikį vaisto saugumą ir veiksmingumą, registruotojas turi pateikti tyrimo, grindžiamo pacientų, kuriems diagnozuota didelės rizikos neuroblastoma, registro duomenimis, rezultatus.	Pateikti metines ataskaitas
Siekiant įvertinti papildomą IL-2 poveikį pacientams, sergantiems recidyvavusia ir (arba) refrakterine neuroblastoma, registruotojas pateiks tyrimo APN311-202v3 rezultatus.	2021 m. gruodžio 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Qarziba 4,5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
dinutuksimabas beta

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename mililitre koncentrato yra 4,5 mg dinutuksimabo beta.
Kiekviename 4,5 ml flakone yra 20 mg dinutuksimabo beta.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Histidinas, sacharozė, polisorbatas 20, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.
1 flakonas
20 mg/4,5 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1191/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Qarziba

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS.

Qarziba 4,5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
dinutuksimabas beta
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

20 mg/4,5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Qarziba 4,5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui dinutuksimabas beta

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Qarziba ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Qarziba
3. Kaip vartoti Qarziba
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Qarziba
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Qarziba ir kam jis vartojamas

Qarziba sudėtyje yra dinutuksimabo beta, kuris priskiriamas prie vaistų, vadinamų monokloniniais antikūnais, grupės. Tai yra baltymai, kurie specifiskai atpažįsta kitus unikalius žmogaus organizme esančius baltymus ir prie jų jungiasi. Dinutuksimabas beta jungiasi prie molekulės, vadinamos disialogangliozidu-2 (GD2), kurio yra ant vėžinių ląstelių paviršiaus; taip aktyvinama organizmo imuninė sistema, kuri pradeda pulsti vėžines ląsteles.

Qarziba yra skirtas gydyti neuroblastomai, kai po kelių gydymo kursų, įskaitant kamieninių ląstelių persodinimą imuninei sistemai atkurti, kyla didelė ligos atsinaujinimo rizika. Šiuo vaistu taip pat gydoma neuroblastoma, kuri atsinaujino (recidyvavo) arba kurios nebuvo įmanoma visiškai išgydyti taikant ankstesnį gydymą.

Prieš pradėdamas gydyti recidyvavusią neuroblastomą, Jus gydantis gydytojas kitomis tinkamomis priemonėmis stabilizuos aktyviai progresuojančią ligą.

Vėliau gydytojas nuspręs, ar gydant Jums diagnozuotą vėžį, nereikėtų tuo pat metu skirti gydymo antru vaistu, interleukinu-2.

Neuroblastoma – toks vėžinis darinys, kuris formuojasi iš organizme (visų pirma liaukose virš inkstų) esančių pakitusių nervinių ląstelių. Tai yra tarp kūdikių viena labiausiai paplitusių vėžio formų.

Vaistas skiriamas 12 mėnesių ir vyresniems pacientams.

2. Kas žinotina prieš vartojant Qarziba

Qarziba vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** dinutuksimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu diagnozuota ūminė 3-iojo arba 4-ojo laipsnio arba išplitusi ilgalaikė transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL).
Ši liga – tai reakcija, kurios metu **persodinto audinio ląstelės „puola“ recipiento ląsteles.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš vartojant Qarziba, Jums bus atlikti kraujo tyrimai kepenų, plaučių, inkstų ir kaulų čiulpų funkcijoms patikrinti.

Pirmą kartą lašinant Qarziba ir gydymo laikotarpiu Jums gali pasireikšti toliau nurodyti reiškiniai.

- **Skausmas**
Skausmas yra vienas dažniausių Qarziba sukeliamų šalutinių reiškinių. Paprastai jis pasireiškia pradedant lašinti vaistą. Todėl likus trimis dienoms iki gydymo Qarziba pradžios ir tęsiant gydymą šiuo vaistu, gydytojas Jums skirs atitinkamus vaistus nuo skausmo.
- **Alerginės reakcijos arba su infuzija susijusios reakcijos**
Pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui, jeigu atliekant infuziją arba ją užbaigus, Jums pasireikštų kuri nors iš šių reakcijų:
 - karščiavimas, drebulys ir (arba) sumažėjęs kraujospūdis;
 - kvėpavimo sunkumai;
 - odos bėrimas, dilgėlinė.Siekiant išvengti šių reakcijų, Jums bus skirti atitinkami vaistai, o atliekant Qarziba infuziją, bus atidžiai stebima, ar Jums nepasireiškia šie simptomai.
- **Pratekėjimas iš smulkiųjų kraujagyslių (kapiliarų pralaidumo sindromas)**
Kraujo komponentų prasisunkimas iš smulkiųjų kraujagyslių gali sukelti staigų rankų, kojų ir kitų kūno dalių patinimą. Kiti pasireiškiantys požymiai – staigiai sumažėjęs kraujospūdis, galvos svaigimas ir kvėpavimo sunkumai.
- **Akių negalavimai**
Galite pastebėti regėjimo pokyčių.
- **Nervų sutrikimai**
Galite pajusti plaštakų, pėdų, kojų ar rankų tirpulį, dilgčiojimą arba deginimo pojūtį, sumažėjusį jautrumą arba judesių silpnumą.
- **Nugaros smegenų ir smegenų sutrikimai (centrinė nervų sistema, CNS)**
Pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškė kokie nors CNS simptomai, pvz.: sunkus ilgalaikis neurologinis nepakankamumas be aiškios priežasties, pvz., raumenų silpnumas arba kojų (ar rankų) raumenų jėgos praradimas, sutrikęs judėjimas arba neįprasti pojūčiai ir tirpimas. Ilgalaikis arba staiga prasidėjęs galvos skausmas arba progresuojantis atminties ir pažinimo gebėjimų netekimas, subtilūs asmenybės pokyčiai, negebėjimas susikaupti, letargija ir progresuojantis sąmonės netekimas.

Pasireiškus bent vienam iš šių negalavimų, nedelsdami praneškite apie tai savo gydytojui.

Jeigu Jums yra bet kokių čia minėtų sutrikimų, gydytojas gali nuspręsti sustabdyti gydymą. Kai kuriais atvejais gydymą vėl galima pradėti po pertraukos arba mažesniu greičiu, bet kartais jį gali reikėti nutraukti visam laikui.

Kol Jūs vartosite šį vaistą, gydytojas tirs Jūsų kraują ir gali atlikti akių tyrimus.

Vaikams

Šiuo vaistu negalima gydyti jaunesnių nei 12 mėnesių vaikų, nes apie vaisto poveikį šioje amžiaus grupėje sukaupta nepakankamai patirties.

Kiti vaistai ir Qarziba

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Pradedant 2 savaitėmis prieš sulašinant pirmąją Qarziba dozę ir iki praėjus 1 savaitei po paskutinio gydymo šiuo vaistu kurso pabaigos negalima vartoti **imuninę sistemą slopinančių vaistų**, nebent juos paskirtų Jūsų gydytojas. Vieni iš imuninę sistemą slopinančių vaistų yra kortikosteroidai, kurie vartojami siekiant sumažinti uždegimą arba išvengti persodinto organo atmetimo.

Skiriant gydymą Qarziba ir 10 savaičių po gydymo šiuo vaistu pabaigos venkite **skiepytis**.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, prieš vartodama Qarziba, pasitarkite su savo gydytoju. Kontracepcijos priemonės rekomenduojama naudoti 6 mėnesius po gydymo Qarziba pabaigos. Qarziba galite vartoti tik jei gydytojo vertinimu gydymo šiuo vaistu nauda yra didesnė už vaisiui keliamą riziką.

Pasakykite gydytojui, jeigu šiuo metu žindote kūdikį. Gydymo Qarziba laikotarpiu ir dar 6 mėnesius po paskutinės dozės sulašinimo žindyti negalima. Nežinoma, ar šis vaistas gali išsiskirti į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Qarziba sukelia keletą šalutinių reiškinių, kurie gali pakenkti Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jeigu nebepajėgiate sutelkti dėmesio taip, kaip anksčiau, ir Jūsų reakcijos greitis sumažėjęs.

3. Kaip vartoti Qarziba

Jūsų gydymą prižiūrės gydytojas, turintis gydymo vaistais nuo vėžio patirties. Šis vaistas bus lašinamas Jums į veną lignoninėje, ir šią procedūrą atliks gydytojas arba slaugytojas. Vaistas lašinamas į vieną iš venų (atliekama intraveninė infuzija), paprastai naudojant specialius vamzdelius (kateterius) ir pompą. Atliekant infuziją ir ją užbaigus, bus nuolat tikrinama, ar Jums nepasireiškia su infuzija susijęs šalutinis poveikis.

Qarziba Jūs būsite gydomi skiriant penkis 35 dienų trukmės gydymo kursus, o infuzija bus atliekama 5 arba 10 dienų kiekvieno gydymo kurso pradžioje. Rekomenduojama dozė yra **100 mg** dinutuksimabo beta **vienam kūno paviršiaus ploto kvadratiniam metrui per vieną gydymo kursą**. Gydytojas apskaičiuos Jūsų kūno paviršiaus plotą pagal Jūsų ūgį ir svorį.

Jeigu gydytojas nuspręs tuo pat metu Jums skirti ir interleukiną-2, jis bus švirkščiamas Jums po oda du kartus, kaskart 5 dienas iš eilės (prieš pradedant gydymą ir gydymo laikotarpiu).

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu Jums pasireiškė bent vienas iš toliau nurodytų reiškinių.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- staigus rankų, kojų ir kitų kūno dalių patinimas, staigiai sumažėjęs kraujospūdis, galvos svaigimas ir kvėpavimo sunkumai (kapiliarų pralaidumo sindromas);
- pilvo, gerklės, krūtinės, veido, plaštakų, pėdų, kojų, rankų, nugaros, kaklo, sąnarių arba raumenų skausmas;
- alerginės reakcijos ir citokinų išsiskyrimo sindromas, kuris pasireiškia tokiais simptomais kaip veido ar gerklės patinimas, kvėpavimo sunkumai, galvos sukimasis, dilgėlinė, pagreitėjęs arba stipriai juntamas širdies plakimas, sumažėjęs kraujospūdis, bėrimas, karščiavimas arba pykinimas.

Kiti šalutiniai reiškiniai ir jų dažnis nurodyti toliau.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- karščiavimas, šaltkrėtis;
- vėmimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas;
- burnos gleivinės ir lūpų uždegimas (stomatitas);
- kosulys;
- niežėjimas, bėrimas;
- sumažėjęs kraujospūdis, pagreitėjęs širdies plakimas;
- deguonies trūkumas;
- audinių (veido, lūpų, apie akis esančios srities, apatinių galūnių) patinimas;
- kūno svorio padidėjimas;
- infekcija, ypač infekcija, siejama su kateteriu, per kurį lašinamas vaistas;
- galvos skausmas;
- išsiplėtę vyzdžiai arba nenormalios vyzdžių reakcijos;
- kraujo arba šlapimo (kraujo ląstelių ir kitų komponentų, kepenų ir inkstų funkcijos) rodiklių nukrypimai nuo normos.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- grėsmę gyvybei kelianti infekcija (sepsis);
- traukuliai;
- ažitacija, nerimas;
- rankų ir (arba) kojų nervų sutrikimai (neįprasti pojūčiai arba silpnumas), galvos svaigimas, drebulys, raumenų spazmai;
- akių raumenų paralyžius, neryškus matymas, jautrumas šviesai, tinklainės patinimas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- širdies nepakankamumas, skysčio susikaupimas apie širdį;
- kvėpavimo nepakankamumas, skysčio susikaupimas plaučiuose;
- staigus kvėpavimo takų susitraukimas (bronchų, gerklų spazmas), padažnėjęs kvėpavimas;
- sumažėjęs apetitas, pykinimas, pilvo pūtimas, skysčio kaupimasis pilvo ertmėje;
- reakcijos injekcijos vietoje, odos sutrikimai, kaip antai paraudimas, išsausėjusi oda, egzema, gausus prakaitavimas, reakcija į šviesą;
- negalėjimas šlapintis arba sumažėjęs šlapimo kiekis;
- kūno svorio sumažėjimas, skysčių netekimas (dehidratacija).

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- sumažėjusio skysčių kiekio organizme sukeltas šokas;
- krešulių formavimasis smulkiosiose kraujagyslėse (diseminuota intravaskulinė koaguliacija);
- tam tikros rūšies alergija (seruminė liga), kuri pasireiškia kartu su karščiavimu, bėrimu, sąnarių uždegimu;

- galvos smegenų sutrikimas, kuris pasireiškia galvos skausmu, sumišimu, traukuliais arba regėjimo suprastėjimu (užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas);
- žarnyno uždegimas, kepenų pažeidimas;
- inkstų nepakankamumas;
- sutrikimas, kai užsikemša kai kurios smulkios kepenų venos (venų okliuzinė liga).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Qarziba

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Etiketėje ir ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2–8 °C). Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidarius flakoną, Qarziba būtina nedelsiant suvartoti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Qarziba sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dinutuksimabas beta.
Viename mililitre koncentrato yra 4,5 mg dinutuksimabo beta. Kiekviename flakone 4,5 ml vaistinio preparato yra 20 mg dinutuksimabo beta.
- Pagalbinės medžiagos yra histidinas, sachozė, polisorbatai 20, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti).

Qarziba išvaizda ir kiekis pakuotėje

Qarziba yra bespalvis, šiek tiek gelsvas skystis, tiekiamas skaidraus stiklo flakone su kaučiuko kamšteliu ir sandarinamuoju aliuminio gaubteliu.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonai.

- **Registruotojas**
Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Nyderlandai

- **Gamintojas**
Millmount Healthcare Ltd
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
K32 YD60
Airija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m.-{mėnesio} mėn.}>.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Qarziba skirtas vartoti tik ligoninėse ir turi būti lašinamas į veną prižiūrint gydytojui, turinčiam gydymo onkologiniais vaistais patirties. Vaistą į veną turi lašinti sveikatos priežiūros specialistas, pasirengęs suvaldyti sunkias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją, aplinkoje, kurioje būtų galima nedelsiant panaudoti visas gaivinimo priemones.

Dozavimas

Gydymas dinutuksimabu beta atliekamas taikant 5 gydymo kursus iš eilės, kurių kiekvienas trunka 35 dienas. Individuali dozė nustatoma pagal paciento kūno paviršiaus plotą, ir bendra dozė turėtų būti 100 mg/m² per vieną kursą.

Vaistą galima lašinti į veną dviem būdais:

- pirmas 10 kiekvieno gydymo kurso dienų nuolatinės infuzijos į veną būdu (iš viso 240 valandų), per parą sulašinant po 10 mg/m²,
- arba per pirmas 5 kiekvieno gydymo kurso dienas atlikti penkias kasdienes infuzijas, per 8 valandas sulašinant po 20 mg/m².

Jeigu IL-2 skiriamas kartu su dinutuksimabu beta, jį reikia švirkšti po oda 5 dienas iš eilės, du kartus per kiekvieną gydymo kursą. Pirmąjį 5-ių dienų trukmės IL-2 injekcijų kursą reikia pradėti likus 7 dienoms iki pirmosios dinutuksimabo beta infuzijos. Antrąjį 5-ių dienų trukmės IL-2 injekcijų kursą reikia pradėti tuo pat metu, kai lašinamas dinutuksimabas beta (1–5-ąją kiekvieno kurso dieną). IL-2 švirkščiamas po 6×10⁶ TV/m² per parą, o visa dozė yra 60×10⁶ TV/m² per vieną gydymo kursą.

Infuzinio tirpalo paruošimas

Infuzinis tirpalas turi būti ruošiamas aseptinėmis sąlygomis. Tirpalą būtina saugoti nuo tiesioginių saulės spindulių arba karščio.

Qarziba paros dozės konkrečiam pacientui apskaičiuojama pagal kūno paviršiaus plotą. Qarziba reikia skiesti aseptiškai, atsižvelgiant į pacientui apskaičiuotą koncentraciją (dozę), naudojant infuzinį natrio chlorido (0,9 proc.) tirpalą, kuriame yra 1 proc. žmogaus albumino (pvz., 5 ml 20 proc. žmogaus albumino 100 ml natrio chlorido tirpalo).

- Nepertraukiamoms infuzijoms skirtą infuzinį tirpalą galima ruošti šviežiai kiekvieną dieną arba tiek, kad jo pakaktų iki 5 dienų nepertraukiamos infuzijos. Paros dozė yra 10 mg/m². Per parą

(taikant 10 dienų iš eilės gydymo kursą) reikia sulašinti 48 ml, per 5 dienas – 240 ml. Rekomenduojama paruošti 50 ml tirpalo 50 ml švirkšte arba 250 ml tirpalo infuzijos maišelyje, kuris tiktų naudojamai infuzinei pompai, t. y. papildomus 2 ml (švirkšte) arba 10 ml (infuzijos maišelyje) tuščiam infuzijos sistemų tūriui užpildyti.

- Atliekant pakartotines kasdienes infuzijas, paros dozė yra 20 mg/m²; apskaičiuotą dozę reikia praskiesti 100 ml 0,9 proc. (9 mg/ml) natrio chlorido tirpalo, kuriame yra 1 proc. žmogaus albumino.

Vaisto lašinimas į veną

Infuzinis tirpalas turi būti lašinamas per periferinę arba centrinę intraveninę sistemą. Kiti į veną tuo pat metu leidžiami vaistai turi būti lašinami per atskirą infuzijos sistemą. Prieš lašinant vaistą, reikia apžiūrėti, ar talpyklėje nesimato kietųjų dalelių. Rekomenduojama atliekant infuziją naudoti 0,22 mikrometro tankio infuzijos sistemos filtrą.

Atliekant nepertraukiamas infuzijas, galima naudoti bet kokį medicinos prietaisą, kuris yra tinkamas lašinti vaistą 2 ml per val. greičiu, pvz., švirkštines infuzines pompas (infuzorius), elektronines ambulatorines infuzines pompas. Įsidėmėkite, kad elastomerinės pompos netinkamos naudoti su infuzinių sistemų filtrais.

Praskiesto tirpalo laikymas

Nustatyta, kad, palaikius tirpalą šaldytuve (2–8 °C) iš viso 72 val., 25 °C temperatūroje naudojamas tirpalas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus iki 48 val. (50 ml švirkštas), o 37 °C temperatūroje – iki 7 parų (250 ml infuzijos maišelis).

Dėl mikrobiologinių ypatumų šį vaistinių preparatą reikia sunaudoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nedelsiant nesunaudojamas, už naudojamo tirpalo laikymo laiką ir sąlygas iki jį sulašinant pacientui atsakingas naudotojas ir paprastai 2–8 °C temperatūroje šis vaistinis preparatas turėtų būti laikomas ne ilgiau kaip 24 val., nebent jis praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinių preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.