

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml koncentrāta satur 4,5 mg bēta-dinutuksimaba
Viens flakons ar 4,5 ml koncentrāta satur 20 mg bēta-dinutuksimaba.

Bēta-dinutuksimabs ir himēriska peles/cilvēka monoklonāla IgG1 klases antiViela, kas sintezēta zīdītāju (ĶKO) šūnu līnijā ar rekombinanto DNS tehnoloģijas palīdzību.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Bezkrāsains līdz gaiši dzeltenas krāsas šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Qarziba ir indicētas augsta riska neiroblastomas ārstēšanai pacientiem vecumā no 12 mēnešiem, kuri iepriekš saņēmuši indukcijas ķīmijterapiju un sasnieguši vismaz daļēju atbildes reakciju, pēc kuras veikta mieloablātīvā terapija un cilmes šūnu transplantācija, kā arī pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru neiroblastomu anamnēzē, ar vai bez paliekošām slimības sekām. Jebkura aktīvi progresējoša slimība pirms recidivējošas neiroblastomas terapijas jāstabilizē ar citiem piemērotiem pasākumiem.

Pacientiem ar recidivējošu/refraktāru slimību anamnēzē un pacientiem, kuri nav sasnieguši pilnu atbildes reakciju pēc pirmās izvēles terapijas, Qarziba jālieto kombinācijā ar interleikīnu-2 (IL-2).

4.2. Devas un lietošanas veids

Qarziba ir paredzētas lietošanai tikai slimnīcās, un tās ievada tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze onkoloģisko terapiju lietošanā. Zāles ir jāievada veselības aprūpes speciālistam, kurš ir gatavs smagu alerģisku reakciju, tai skaitā anafilakses, ārstēšanai vietā, kur nekavējoties ir pieejami visi līdzekļi reanimācijai.

Devas

Terapija ar Qarziba sastāv no 5 secīgiem kursiem, no kuriem katrs ilgst 35 dienas. Individuālo devu nosaka, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu, un kopējai devai viena kursa laikā jābūt 100 mg/m².

Devu var ievadīt divos veidos:

- nepārtrauktas infūzijas veidā katra terapijas kursa pirmo 10 dienu laikā (kopā 240 stundas), ievadot dienas devu 10 mg/m²;
- vai piecu dienu ilgas infūzijas veidā katra terapijas kursa pirmajās 5 dienās, ievadot dienas devu 20 mg/m² 8 stundu laikā.

Ja IL-2 kombinē ar Qarziba, deva jāievada 2 periodos 5 dienas pēc kārtas 6×10^6 SV/m²/dienā subkutānas injekcijas veidā, viena terapijas kursa laikā ievadot kopējo devu 60×10^6 SV/m². Pirmo 5 dienu terapijas kursu uzsāk 7 dienas pirms pirmās bēta-dinutuksimaba infūzijas, un otro 5 dienu terapijas kursu uzsāk vienlaikus ar bēta-dinutuksimaba infūziju (no bēta-dinutuksimaba terapijas kursa 1. dienas līdz 5. dienai).

Pirms katra terapijas kursa uzsākšanas jāizvērtē šādi klīniskie rādītāji un ārstēšana jāatliek līdz brīdim, kamēr netiek sasniegtas šādas vērtības:

- pulsa oksimetrija > 94 % telpas gaisā;
- adekvāta kaulu smadzeņu darbība: absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $\geq 500/\mu\text{l}$, trombocītu skaits $\geq 20\,000/\mu\text{l}$, hemoglobīns > 8,0 g/dl;
- atbilstoša aknu darbība: alanīnaminotransferāze (ALAT)/aspartātaminotransferāze (ASAT) < 5 reizes virs normas augšējās robežas (NAR);
- atbilstoša nieru darbība: kreatinīna klīrenss vai glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ) > 60 ml/min/1,73 m².

Bēta-dinutuksimaba devas mainīšana

Atkarībā no bēta-dinutuksimaba izraisīto blakusparādību smaguma pakāpes, ko izvērtē ārsts, pacienta devu var samazināt par 50 % vai īslaicīgi pārtraukt infūziju. Līdz ar to, lai ievadītu kopējo devu, tiek pagarināts infūzijas ilgums vai, ja pacientam ir panesība, palielināts infūzijas ātrums līdz 3 ml/h (nepārtrauktas infūzijas veidā).

Ieteicamās bēta-dinutuksimaba devas modifikācijas

Nevēlamā blakusparādība	Smagums	Terapijas mainīšana
Jebkura	1.—2. pakāpe	Samazināt infūzijas ātrumu par 50 % Pēc simptomu izzušanas atsākt infūziju ar sākotnējo ātrumu
Paaugstinātas jutības reakcija	piemēram, hipotensija	Pārtraukt infūziju, veikt uzturošos pasākumus Pēc simptomu izzušanas atsākt infūziju ar sākotnējo ātrumu
Zīlītes paplašināšanās ar pavājinātu gaismas refleksu \pm /– fotofobija		Pārtraukt infūziju Pēc simptomu izzušanas atsākt infūziju ar 50 % ātrumu
Jebkura	≥ 3 pakāpe	Pārtraukt infūziju, veikt uzturošos pasākumus Ja NBP pāriet vai smaguma pakāpe samazinās līdz 1.—2., atsākt infūziju ar 50 % ātrumu Pēc simptomu izzušanas atsākt infūziju ar sākotnējo ātrumu
	Simptomu atkārtošanās	Pārtraukt infūziju Ja NBP pāriet, atsākt nākošajā dienā
Paaugstinātas jutības reakcija	piemēram, bronhu spazmas, angioedēma	Pārtraukt infūziju nekavējoties un uzsākt attiecīgu terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu) Atsākt terapiju turpmākajosursos
Kapilāru caurlaidības sindroms		Pārtraukt infūziju, veikt uzturošos pasākumus Ja NBP pāriet vai smaguma pakāpe samazinās līdz 1.—2., atsākt infūziju ar 50 % ātrumu

Centrālās nervu sistēmas neirotoksicitāte	Pārtraukt infūziju nekavējoties, izslēgt citus ietekmējošos faktorus un uzsākt attiecīgu terapiju. Ir pieejami ierobežoti dati par ārstēšanas atsākšanu, un ieteikumus sniegt nav iespējams.
---	--

Ja rodas šādi toksicitātes simptomi, ārstēšana ar bēta-dinutuksimabu pilnībā jāpārtrauc:

- 3. vai 4. pakāpes anafilakse;
- ieilgusi 2. pakāpes perifērā motora neiropātija;
- 3. pakāpes perifērā neiropātija;
- 3. pakāpes acu toksicitāte;
- 4. pakāpes hiponatriēmija (<120 mEq/l), neskatoties uz pietiekamu šķidruma ievadīšanu;
- simptomu atkārtotāšanās vai 4. pakāpes kapilāru caurlaidības sindroms (nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija);
- smaga centrālās nervu sistēmas neirotoksicitāte, kas ietver 3. vai 4. pakāpi ar ievērojamu ilgstošu neiroloģisku deficītu bez jebkāda nosakāma iemesla, recidivējošu 1.–3. pakāpes neirotoksicitāti un pastāvīgu neiroloģisku deficītu;
- jebkādas pakāpes mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms un transversāls mielīts.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Datu par pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem nav (skatīt 5.2. apakšpunktu)

Pediatriskā populācija

Qarziba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 mēnešiem, līdz šim nav pierādīti.

Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Qarziba ievada intravenozas infūzijas veidā. Šķīdums ir jāievada perifērā vai centrālā vēnā, izmantojot intravenozo sistēmu. Citu intravenozi vienlaicīgi ievadāmo aģentu ievadīšanai jāizmanto atsevišķa infūzijas sistēma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Šķīdumu nepārtrauktas infūzijas veidā ievada ar ātrumu 2 ml stundā (48 ml dienā) ar infūzijas sūkni.

Šķīdumu vienu reizi dienā 8 stundu infūzijas veidā ievada ar ātrumu aptuveni 13 ml stundā.

Pirms katras infūzijas vienmēr jāapsver premedikācijas lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Akūta 3. vai 4. pakāpes vai ekstensīva hroniska transplantāta reakcija pret saimnieku (*GvHD*).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Sāpes

Parasti neiropātiskas sāpes parādās terapijas sākumā, un pirms katras bēta-dinutuksimaba infūzijas nepieciešama premedikācija ar pretsāpju līdzekļiem, tai skaitā opioīdu intravenoza ievadīšana. Sāpju ārstēšanai tiek ieteikta trīskāršā terapija, tai skaitā opioīdus nesaturošu pretsāpju līdzekļu (saskaņā ar

Pasaules Veselības organizācijas (PVO) vadlīnijām), gabapentīna un opioīdu lietošana. Individuālā deva var ievērojami atšķirties.

Opioīdus nesaturoši pretsāpju līdzekļi

Terapijas laikā pastāvīgi jālieto opioīdus nesaturoši pretsāpju līdzekļi, piemēram, paracetamols vai ibuprofēns.

Gabapentīns

Pacientam 3 dienas pirms bēta-dinutuksimaba infūzijas jāievada 10 mg/kg/dienā. Dienu pirms un pēc bēta-dinutuksimaba infūzijas sākuma gabapentīna perorālo dienas devu palielina līdz 2×10 mg/kg/dienā un nākošajā dienā— līdz 3×10 mg/kg/dienā. Maksimālā vienreizējā gabapentīna deva ir 300 mg. Šī devu shēma ir jāturpina tik ilgi, cik nepieciešams pacientam. Pēc atradināšanas no morfīna intravenozas infūzijas, vēlākais pēc bēta-dinutuksimaba infūzijas terapijas pārtraukšanas, pakāpeniski jāsamazina perorāli lietojamā gabapentīna deva.

Opioīdi

Ārstēšana ar opioīdiem ir standarta ārstēšana, lietojot bēta-dinutuksimabu. Infūzijas pirmajā dienā un kursā parasti ir nepieciešama lielāka deva nekā turpmākajās dienās unursos.

- Pirms nepārtrauktas intravenozās morfīna infūzijas ievadīšanas jāuzsāk 0,02–0,05 mg/kg/h morfīna bolus infūzija, ko ievada 2 stundas pirms bēta-dinutuksimaba infūzijas.
- Pēc tam vienlaicīgi ar bēta-dinutuksimaba infūziju ieteicams ievadīt 0,03 mg/kg/h dienas devu.
- Morfīna infūziju ar samazinātu ātrumu (piemēram, 0,01 mg/kg/h) turpina ievadīt 4 stundas pēc bēta-dinutuksimaba infūzijas beigām, ko ievada vienu reizi dienā.
- Reaģējot uz pacienta sāpju sajūtām, 5 dienu laikā nepārtrauktas infūzijas veidā pacientus iespējams atradināt no morfīna, pakāpeniski samazinot morfīna dienas devu (piemēram, līdz 0,02 mg/kg/h, 0,01 mg/kg/h, 0,005 mg/kg/h).
- Ja nepārtraukta morfīna infūzija jāievada ilgāk par 5 dienām, terapija pēc pēdējās bēta-dinutuksimaba infūzijas dienas pakāpeniski jāsamazina par 20 % dienā.

Stipru neiropātisko sāpju gadījumā pēc pacienta atradināšanas no intravenozās morfīna infūzijas var ordinēt perorāli morfīna sulfātu (0,2–0,4 mg/kg ik pēc 4–6 stundām). Vidēji stipru neiropātisko sāpju gadījumā var ordinēt perorāli tramadolu.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Neskatoties uz premedikāciju, pacientiem var attīstīties smagas ar infūziju saistītas reakcijas, tai skaitā citokīnu atbrīvošanās sindroms (CAS), anafilaktiskas un paaugstinātas jutības reakcijas. Ja attīstās smagas ar infūziju saistītas reakcijas (tai skaitā CAS), nekavējoties jāpārtrauc bēta-dinutuksimabaterapija un nepieciešamības gadījumā jāsniedz neatliekamā palīdzība.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms bieži parādās minūšu vai stundu laikā pēc pirmās infūzijas sākuma, un šim sindromam raksturīgi sistēmiski simptomi, piemēram, drudzis, hipotensija un nātrene.

Anafilaktiskas reakcijas var sākties dažu minūšu laikā pēc pirmās bēta-dinutuksimaba infūzijas un bieži izpaužas kā bronhu spazmas un nātrene.

Premedikācija

Antihistamīna līdzekļu premedikācija (piemēram, difenhidramīns) jāievada intravenozas injekcijas veidā apmēram 20 minūtes pirms katras bēta-dinutuksimaba infūzijas sākuma. Bēta-dinutuksimaba infūzijas laikā pēc vajadzības ieteicama atkārtota antihistamīna līdzekļu ievadīšana ik pēc 4–6 stundām.

Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas anafilakse un alerģiskas reakcijas, īpaši pirmā un otrā terapijas kursa laikā.

Paaugstinātas jutības reakciju ārstēšana

Bēta-dinutuksimaba ievadīšanas laikā dzīvībai bīstamu alerģisku reakciju ārstēšanai pie pacienta gultas jānodrošina tūlītēja intravenoza antihistamīna līdzekļu, epinefrīna (adrenalīna) un prednizolona ievadīšana. Šādu reakciju ārstēšanā ieteicams iekļaut prednizolona ievadīšanu intravenozas bolus injekcijas veidā un epinefrīna ievadīšanu intravenozas bolus injekcijas veidā, ko vajadzības gadījumā atkārti ik pēc 3–5 minūtēm atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas. Bronhu un/vai plaušu paaugstinātas jutības reakciju gadījumā ieteicama epinefrīna (adrenalīna) inhalācija, ko atkārti ik pēc 2 stundām atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas.

Kapilāru paaugstinātas caurlaidības sindroms (KCS)

KCS raksturīgās pazīmes ir asinsvadu tonusa zudums un plazmas olbaltumvielu un šķidrums izplatīšanās ekstravaskulārajā telpā. Parasti CLS attīstās dažu stundu laikā pēc terapijas uzsākšanas, bet par klīniskajiem simptomiem (piemēram, hipotensiju, tahikardiju) tiek ziņots pēc 2—12 stundām. Nepieciešama rūpīga asinsrites orgānu sistēmas un elpošanas orgānu sistēmas darbības kontrole.

Neiroloģiski acu bojājumi

Tā kā bēta-dinutuksimabs saistās pie redzes nervu šūnām, var rasties acu bojājumi. Traucētas acs akomodācijas gadījumā, ko var koriģēt ar brillēm, deva nav jāmaina, kamēr vien to uzskata par panesamu.

Terapija ir jāpārtrauc pacientiem, kuriem novēro 3. pakāpes redzes toksicitāti (t. i., subtotālu redzes zudumu, pamatojoties uz toksicitātes skalu). Ja rodas jebkādi acu bojājumi, pacienti nekavējoties jānosūta pie oftalmologa.

Centrālās nervu sistēmas neirotoksicitāte

Pēc ārstēšanas ar Qarziba ziņots par centrālās nervu sistēmas neirotoksicitāti. Ja rodas centrālās nervu sistēmas neirotoksicitāte, nekavējoties jāpārtrauc infūzija un pacients jāārstē simptomātiski, jāizslēdz citi ietekmējoši faktori, piemēram, aktīva infekcija, metastātiska neiroblastomas izplatīšanās uz CNS un vienlaicīga neirotoksisku zāļu lietošana.

Pēc smagas neirotoksicitātes, kas ietver 3. vai 4. pakāpes centrālās nervu sistēmas neirotoksicitāti ar būtisku ilgstošu neiroloģisko deficītu bez jebkāda nosakāma iemesla, recidivējošu 1.-3. pakāpes neirotoksicitāti un/vai pastāvīgu neiroloģisko deficītu un jebkādas pakāpes mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu un transversālo mielītu, ārstēšana ar bēta-dinutuksimabu ir pilnībā jāpārtrauc.

Perifēra neiropātija

Lietojot Qarziba, dažreiz ir ziņots par perifēras neiropātijas rašanos. Motorās vai sensorās neiropātijas gadījumi, kas ilgst vairāk nekā 4 dienas, ir jāizvērtē un jāizslēdz neiekaisīgas dabas cēloņi, piemēram, slimības progresēšana, infekcija, metaboliskais sindroms un vienlaicīga citu zāļu lietošana.

Terapija pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar ilgstošu objektīvu vājumu, kas saistīts ar bēta-dinutuksimaba ievadīšanu. Pacientiem ar vidēji izteiktu (2. pakāpes) neiropātiju (motoro ar vai bez sensorās) terapija ir jāpārtrauc, un to var atsākt, tiklīdz izzuduši neiroloģiskie simptomi.

Sistēmiskas infekcijas

Pacientiem iepriekšējo terapiju dēļ visticamāk ir novājināta imūnā sistēma. Parasti pacientiem terapijas laikā ir centrālais venozais katetrs *in situ*, tāpēc pastāv sistēmisku infekciju attīstības risks. Pirms terapijas uzsākšanas pacientiem nedrīkst būt sistēmiskas infekcijas pazīmju un ir jāveic jebkuras konstatētās infekcijas kontrole.

Hematoloģiska toksicitāte

Lietojot Qarziba, ir ziņots par hematoloģiskas toksicitātes, piemēram, eritropēnijas, trombocitopēnijas vai neutropēnijas rašanos. Deva nav jāmaina 4. pakāpes hematoloģiskas toksicitātes gadījumā, kas, uzsākot nākamo ārstēšanas kursu, samazinās vismaz līdz 2. pakāpei vai sākotnējā stāvokļa rādītājiem.

Laboratorisko izmeklējumu rezultātu novirzes

Ieteicama regulāra aknu darbības un elektrolītu rādītāju kontrole.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Netiešas CYP aktivitātes pavājināšanās risku paaugstinātu TNF- α un IL-6 līmeņu dēļ un līdz ar to arī mijiedarbību ar citām zālēm nevar izslēgt.

Kortikosteroīdi

Sakarā ar kortikosteroīdu imunosupresīvo aktivitāti vienlaicīga kortikosteroīdu terapija nav ieteicama 2 nedēļas pirms pirmā terapijas kursa līdz 1 nedēļai pēc pēdējā terapijas kursa ar bēta-dinutuksimabu, izņemot dzīvībai bīstamās situācijās.

Vakcinācijas

Sakarā ar imūnās sistēmas stimulāciju ar bēta-dinutuksimabu un iespējamu retas neiroloģiskas toksicitātes risku, bēta-dinutuksimaba ievadīšanas laikā un 10 nedēļas pēc pēdējā terapijas kursa beigām nav jāveic vakcinācijas.

Intravenoza imūnglobulīna ievadīšana

Vienlaicīga intravenoza imūnglobulīna ievadīšana nav ieteicama, jo imūnglobulīni var ietekmēt no bēta-dinutuksimaba atkarīgo šūnu citotoksicitāti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par lietošanu grūtniecības laikā nav. Datu par teratogenitāti vai embriotoksicitāti dzīvniekiem nav. Bēta-dinutuksimaba mērķa receptors (GD2) ir ekspresēts neironu audos, jo īpaši embrija attīstības laikā, un tas var šķērsot placentu. Tāpēc, ievadot bēta-dinutuksimabu grūtniecēm, tas var kaitēt auglim.

Qarziba nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Datu par sievietēm zīdīšanas periodā nav. Nav zināms, vai bēta-dinutuksimabs izdalās cilvēka pienā. Terapijas laikā ar Qarziba un 6 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas barošanu ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Bēta-dinutuksimaba ietekme uz cilvēku fertilitāti nav zināma. Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti, tomēr toksicitātes pētījumos ar jūrascūciņām un *Cynomolgus* pērtiķiem netika konstatēta nevēlama ietekme uz reproduktīvās sistēmas orgāniem.

Qarziba nedrīkst lietot sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepciju. Sievietēm reproduktīvā vecumā ieteicams lietot kontracepciju 6 mēnešus pēc terapijas ar bēta-dinutuksimabu pārtraukšanas.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bēta-dinutuksimabs būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Terapijas laikā ar bēta-dinutuksimabu pacienti nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Bēta-dinutuksimaba lietošanas drošums tika pētīts 628 pacientiem ar augstu neiroblastomas risku un recidivējošu/refraktāru neiroblastomu, kuriem ievadīja zāles nepārtrauktas infūzijas veidā (212) vai atkārtotas infūzijas veidā (416) vienu reizi dienā. Lielākajai daļai pacientu zāles ievadīja kombinācijā ar 13-*cis*-retīnskābi un 307 pacientiem — ar IL-2.

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija drudzis (88 %) un sāpes (77 %), kas attīstījās, neraugoties uz terapiju ar pretsāpju līdzekļiem. Citas biežas nevēlamās blakusparādības bija paaugstināta jutība

(74.1 %), vemšana (57 %), caureja (51 %), kapilāru caurlaidības sindroms (40 %), anēmija (72,3 %), neitropēnija (52 %), trombocitopēnija (49,6 %) un hipotensija (42.2 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos, ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klases un biežuma un apkopotas tabulā turpmāk. Šīs nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā. Pēcreģistrācijas periodā novēroto nevēlamo blakusparādību veids atbilst klīniskajos pētījumos novērotajām blakusparādībām.

Orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	infekcijas (tai skaitā, pneimonija, ādas infekcijas, herpes vīrusa infekcijas, mielīts un encefalomielīts), ar ierīci saistītas infekcijas	Sepse	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	anēmija, leukopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija	limfopēnija	diseminēta intravazāla koagulācija, eozinofīlija
Īmūnās sistēmas traucējumi	paaugstināta jutība, citokīnu atbrīvošanās sindroms	anafilaktiska reakcija	seruma slimība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	šķidruma aizture	samazināta ēstgriba, hipoalbuminēmija, hiponatriēmija, hipokaliēmija, hipofosfatēmija, hipomagnēmija, hipokalcēmija, dehidratācija	
Psihiskie traucējumi		uzbudinājums, nemiers	
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes	perifēra neiropātija, krampji, parestēzija, reibonis, trīce	paaugstināts intrakraniālais spiediens, atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms
Acu bojājumi	midriāze, pupilotonija, acu tūska (plakstiņu, periorbitāla tūska)	oftalmoplēģija, papilledēma, acs akomodācijas traucējumi, neskaidra redze, fotofobija	
Sirds funkcijas traucējumi	tahikardija	sirds mazspēja, kreisā kambara disfunkcija, izsvīdums perikardā	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	hipotensija, kapilāru caurlaidības sindroms	hipertensija	hipovolēmisks šoks, venookluzīva slimība
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu	hipoksija, klepus	bronhu spazmas, aizdusa, elpošanas	

kurvja un videnes slimības		mazspēja, plaušu infiltrācija, plaušu tūska, izsvīdums pleiras dobumā, tahipnoja, laringospazmas	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	vemšana, caureja, aizcietējums, stomatīts	slikta dūša, lūpu pietūkums, ascīts, vēdera uzpūšanās, ileuss, sausas lūpas	enterokolīts
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			aknu šūnu bojājumi
Ādas un zemādas audu bojājumi	nieze, izsitumi, nātrene	dermatīts (tai skaitā eksfoliatīvs), eritēma, sausa āda, hiperhidroze, petehijas, fotosensitivitātes reakcija	
Skeleta muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		muskuļu spazmas	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		oligūrija, urīna aizture, hiperfosfatūrija, hematūrija, proteinūrija	nieru mazspēja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	drudzis, drebuļi, sāpes*, perifēra tūska, sejas tūska	reakcija injekcijas vietā	
Izmeklējumi	ķermeņa masas palielināšanās, paaugstināts transamināžu līmenis, paaugstināta gamma-glutamīltransferāze, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	ķermeņa masas samazināšanās, pazemināts glomerulārās filtrācijas ātrums, hipertrigliceridēmija, pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, pagarināts protrombīna laiks, pagarināts trombīna laiks	

* Ietver sāpes vēderā, sāpes ekstremitātēs, sāpes mutes dobumā un rīklē un sāpes mugurā, par kurām ziņots >10 % pacientu. Turklāt citi bieži ziņotie sāpju veidi bija artralģija, sāpes injekcijas vietā, skeleta-muskuļu sāpes, kaulu sāpes, sāpes krūškurvī un sāpes kaklā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināta jutība

Visbiežākās paaugstinātas jutības reakcijas bija hipotensija (42,2 %), nātrene (15 %) un bronhu spazmas (5,3 %). Par citokīnu atbrīvošanās sindromu ziņots 32 % pacientu. Nopietnas anafilaktiskas reakcijas radās 3,5 % pacientu.

Sāpes

Sāpes parasti rodas pirmās bēta-dinutuksimaba infūzijas laikā un terapijas kursu gaitā samazinās. Visbiežāk pacienti ziņoja par sāpēm vēderā, sāpēm ekstremitātēs, muguras sāpēm, sāpēm krūtīs vai artralģiju.

Kapilāru caurlaidības sindroms (KCS)

Kopumā 10 % KCS bija smags (3.–4. pakāpes), un terapijas kursu gaitā tā biežums samazinājās.

Acu bojājumi

Tie bija acs akomodācijas traucējumi, ko var koriģēt ar brillēm, kā arī midriāze (10,7 %), periorbitāla tūska un plakstiņu tūska (7,1 %), neskaidra redze (3 %) vai fotofobija (3 %), kas parasti bija atgriezeniski pēc terapijas pārtraukšanas. Tika ziņots arī par smagiem acu bojājumiem, tai skaitā oftalmoplēģiju (2 %) un redzes nerva atrofiju.

Perifēra neiropātija

Kopumā 9 % pacientu tika ziņots par motoro un sensoro perifēro neiropātiju. Lielākā daļa gadījumu bija 1.–2. pakāpes un tie izzuda.

Centrālās nervu sistēmas neitrotoksicitāte

Ir saņemti ziņojumi par centrālās nervu sistēmas neitrotoksicitāti un smagu neitrotoksicitāti, tai skaitā par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu (0,7%) un krampju lēkmēm (1,7%).

Drošuma profils ar un bez IL-2

Qarziba kombinācija ar IL-2 paaugstina nevēlamo blakusparādību risku salīdzinājumā ar Qarziba lietošanu bez IL-2, īpaši attiecībā uz pireksiju (92 %, salīdzinot ar 79 %), KCS (50 %, salīdzinot ar 25 %), sāpēm, kas saistītas ar bēta-dinutuksimaba lietošanu (75 %, salīdzinot ar 63 %), hipotensiju (43 %, salīdzinot ar 26 %) un perifēro neiropātiju (14 %, salīdzinot ar 7 %).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par bēta-dinutuksimaba pārdozēšanas gadījumiem.

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi un vajadzības gadījumā jānozīmē atbalstoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas, ATKĶ kods: L01FX06

Darbības mehānisms

Bēta-dinutuksimabs ir monoklonāla himēriska IgG1 antiViela, kas specifiski iedarbojas pret dizialogangliozīda 2 (GD2) ogļhidrātu daļu, kas ir pārmērīgi ekspresēta uz neuroblastomas šūnu virsmām.

Farmakodinamiskā iedarbība

Konstatēts, ka bēta-dinutuksimabs *in vitro* saistās ar neuroblastomas šūnu līnijām, uz kuru virsmas ir ekspresēta GD2, un ierosina gan no komplementa atkarīgo citotoksicitāti (*complement dependent cytotoxicity, CDC*), gan no antivielām atkarīgo šūnu mediēto citotoksicitāti (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC*). Cilvēka efektoro šūnu, tai skaitā no veseliem donoriem iegūtu perifēro asins mononukleāro šūnu un granulocītu klātbūtnē bēta-dinutuksimabs nodrošina no devas atkarīgu cilvēka neuroblastomas un melanomas šūnu līniju lizēšanu. Turklāt *in vivo* pētījumos konstatēts, ka bēta-dinutuksimabs var nomākt metastāzes aknās peļu singēniskā aknu metastāžu modelī.

Ar bēta-dinutuksimabu saistīto neitrotoksicitāti visticamāk ierosina mehāniska allodinija, ko varētu mediēt bēta-dinutuksimaba reakcija ar GD2 antigēnu, kas atrodas uz perifēro nervu šķiedru un mielīna virsmas.

Klīniskā efektivitāte

Bēta-dinutuksimaba efektivitāti novērtēja randomizētā, kontrolētā pētījumā, kurā izvērtēja bēta-dinutuksimaba lietošanu ar vai bez IL-2 pirmās izvēles terapijā pacientiem ar augsta riska neuroblastomu un divos vienas grupas pētījumos pacientiem ar recidivējošu/refraktāru neuroblastomu.

Pacienti ar recidivējošu/refraktāru neuroblastomu

Līdzcietīgas zāļu lietošanas programmā (1. pētījums) 54 pacienti saņēma bēta-dinutuksimabu 10 mg/m²/dienā nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā 10 dienas pēc kārtas 5 nedēļu terapijas kursā, vienlaicīgi ievadot IL-2 (6×10⁶ SV/m²/dienā subkutānas injekcijas veidā katrā kursā no 1. dienas līdz 5. dienai un no 8. dienas līdz 12. dienai), pēc kuras sekoja perorāla 13-*cis*-retīnskābes terapija (160 mg/m²/dienā, 14 dienas katrā kursā). Tādu pašu ārstēšanas shēmu izmantoja II fāzes pētījumā (2. pētījumā), kurā iesaistīja 44 pacientus.

Kopumā šiem 98 pacientiem bija primāri refraktāra neuroblastoma (40) vai recidivējoša neuroblastoma (49), pētījumā iesaistot papildus 9 pacientus pēc pirmās izvēles terapijas. Pētījumā iesaistītie pacienti bija 61 zēns un 37 meitenes vecumā no 1 līdz 26 gadiem (vecuma mediāna 5 gadi). Lielākai daļai sākotnējā diagnoze atbilstoši INSS (Starptautiskā neuroblastomas stadijas klasifikācijas sistēma) bija slimība 4. stadijā bez MYCN amplifikācijas (16 % pētāmo personu bija MYCN amplificēti audzēji un 14 % pētāmo personu šādas informācijas nebija). Lielāko daļu pacientu ar recidivējošu slimību iesaistīja pēc pirmā recidīva, un laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz pirmajam recidīvam bija aptuveni 14 mēneši. Slimības ārstēšanā pirms imūnterapijas iekļāva intensīvas ķīmijterapijas shēmu, pēc kuras sekoja autologo cilmes šūnu transplantācija (ACŠT), radioterapija un operācija. Pētījuma sākumā 72 pacientiem slimība bija novērtējama un 26 pacientiem slimība nebija nosakāma.

Dzīvildzes rādītāji (dzīvildze bez notikumiem, kopējā dzīvildze) pēc slimības veida ir attēloti 1. tabulā. Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (pilnīga atbildes reakcija plus daļēja atbildes reakcija) pacientiem ar slimības pazīmēm terapijas sākumā bija 36 % (95 % ticamības intervāls [25, 48]) un bija labvēlīgāks pacientiem ar refraktāru slimību (41 % [23, 57]) salīdzinājumā ar pacientiem ar recidivējošu slimību (29 % [15, 46]).

1. tabula. Dzīvildzes bez notikumiem (*event-free survival, EFS*) un kopējās dzīvildzes (*overall survival, OS*) rādītāji pacientiem ar recidivējošu un refraktāru slimību

		1. pētījums n = 29	2. pētījums n = 19	1. pētījums n = 15	2. pētījums n = 25
		Pacienti ar recidivējošu slimību		Pacienti ar refraktāru slimību	
EFS	1 gads	45 %	42 %	58 %	60 %
	2 gadi	31 %	37 %	29 %	56 %
OS	1 gads	90 %	74 %	93 %	100 %
	2 gadi	69 %	42 %	70 %	78 %

Pacienti, kuri pirmās izvēles terapijā saņēma autologo cilmes šūnu transplantāciju

Pacientus ar augsta riska neuroblastomu iesaistīja 3. pētījumā pēc tam, kad viņi bija saņēmuši indukcijas ķīmijterapiju un sasnieguši vismaz daļēju atbildes reakciju, pēc kuras veikta mieloablatīvā terapija ar cilmes šūnu transplantāciju. Pacienti ar progresējošu slimību tika izslēgti. Bēta-dinutuksimabu ievadīja devā 20 mg/m²/dienā 5 dienas pēc kārtas 8 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 5 nedēļu terapijas kursā, kombinējot ar 13-*cis*-retīnskābi un ar vai bez papildu subkutānu IL-2 injekciju tādās pašās devās kā iepriekšējos pētījumos.

Kopumā tika randomizēti un terapiju saņēma 370 pacienti. To skaitā bija 64 % vīriešu un 36 % sieviešu dzimuma pacienti ar vecuma mediānu 3 gadi (no 0,6 līdz 20). 89 % bija 4. stadijas audzējs atbilstoši INSS un 44 % gadījumu tika ziņots par MYCN amplifikāciju. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija 3 gadu EFS, un sekundārais mērķa kritērijs bija OS. EFS un OS rādītāji saskaņā ar slimības pazīmēm terapijas sākumā attēloti 2. un 3. tabulā.

Pacientiem bez slimības pazīmēm terapijas sākumā IL-2 pievienošana neuzlaboja EFS un OS.

2. tabula. Dzīvildzes bez notikumiem (*event-free survival, EFS*) un kopējās dzīvildzes (*overall survival, OS*) rādītāji [95 % ticamības intervāls] pacientiem bez slimības pazīmēm terapijas sākumā (pilnīga atbildes reakcija uz sākotnējo terapiju)

Efektivitāte	bez IL2 n = 104			ar IL-2 n = 107		
	1 gads	2 gads	3 gads	1 gads	2 gads	3 gads
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. tabula. Dzīvildzes bez notikumiem (*event-free survival, EFS*) un kopējās dzīvildzes (*overall survival, OS*) rādītāji [95 % ticamības intervālā] pacientiem ar slimības pazīmēm terapijas sākumā (nav pilnīgas atbildes reakcijas uz sākotnējo terapiju)

Efektivitāte	bez IL2 n = 73			ar IL-2 n = 76		
	1 gads	2 gads	3 gads	1 gads	2 gads	3 gads
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]

Imūngenitāte

Trijos klīniskajos pētījumos antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies, ADA*) konstatēja 57,1% (112/196) pacientu, kurus klasificēja kā ADA pozitīvus, pamatojoties uz vismaz vienu izmērāmu ADA atbildes reakciju ārstēšanas laikā. Neitralizējošo antivielu aktivitāti konstatēja 63,5% (54/85) ADA pozitīvo pacientu 2 pētījumos. Kopumā novēroja bēta-dinutuksimaba koncentrācijas samazināšanos, palielinoties ADA titram (zems, vidējs un augsts). 16,8% pacientu (33/196) ar augstu ADA titru bēta-dinutuksimaba koncentrācijas samazināšanās ietekmēja farmakodinamisko atbildes reakciju. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, nav iespējams noteikt kvantitatīvu sakarību starp ADA titru un ietekmi uz efektivitāti.

Nav konstatēta skaidra sakarība starp ADA atbildes reakciju un nozīmīgiem, atlasītiem ar drošumu saistītiem notikumiem.

No efektivitātes un drošuma vērtējuma viedokļa nav pamatojuma pielāgot vai pārtraukt ārstēšanu atkarībā no izmērītās ADA atbildes reakcijas.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Qarziba vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās neiroblastomas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka ētisku apsvērumu dēļ nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Bēta-dinutuksimabu izvērtēja, izmantojot īslaicīgas infūzijas (*short-term infusions* (STI) – astoņas stundas ilgas infūzijas piecas dienas, ievadot 20 mg/m²/dienā) un ilglaicīgas infūzijas (*long-term infusions* (LTI) – desmit dienas ilga nepārtraukta infūzija ar devu 100 mg/m²).

Uzsūkšanās

Bēta-dinutuksimabu ievada intravenozas infūzijas veidā. Maksimālā koncentrācija (vidējā vērtība (± standartnovirze, SN)) ilglaicīgās infūzijas beigās bija 11,2 (± 3,3) mg/l. Citi ievadīšanas veidi nav pētīti.

Izkliede

Populācijas vidējais (± SN) aprēķinātais centrālais izklijes tilpums bija 2,04 (± 1,05) l un perifērais izklijes tilpums bija 2,65 (± 1,01) l.

Biotransformācija

Bēta-dinutuksimaba metabolisms nav pētīts. Tā kā bēta-dinutuksimabs ir olbaltumviela, tad sagaidāms, ka tas tiks metabolizēts līdz maziem peptīdiem un atsevišķām aminoskābēm, ko nodrošina visur esošie proteolītiskie enzīmi.

Eliminācija

LTI gadījumā klīrenss bija 0,72 (± 0,24) l/d/m². C_{max} akumulācijas rādītājs bija 1,13 (± 0,54) pēc 5 LTI kursiem (vidējā vērtība (± SN)). Šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods t_{1/2} bija 8,7 (± 2,6) dienas (vidējā vērtība (± SN)). Bēta-dinutuksimaba klīrenss palielinājās augsta antivielu pret zālēm titra gadījumā neatkarīgi no neitralizējošās aktivitātes (skatīt sadaļu “Imūngenitāte” 5.1. apakšpunktā).

Linearitāte/nelinearitāte

Vērtējot mainīgas pirmās infūzijas devas 2. pētījumā, novēroja devai proporcionālu iedarbības palielināšanos (AUC[∞]), ievadot ieteicamo devu līdz 100 mg/m² 10 dienu ilga kursa laikā.

Īpašas pacientu grupas

Pacientu vecums bija diapazonā no 1 līdz 27 gadiem (mediāna 6 gadi). Ķermeņa masa bija diapazonā no 9 līdz 75 kg (mediāna 18,5 kg), un ķermeņa virsmas laukums bija diapazonā no 0,44 līdz 1,94 m² (mediāna 0,75 m²). Tika izmantots divu nodalījumu populācijas farmakokinētikas (FK) modelis ar pirmās kārtas elimināciju no centrālā nodalījuma, izmantojot datus par 224 pacientiem četros pētījumos (STI 30 pacienti, LTI 194 pacienti). Tilpuma un klīrensa rādītāji pieauga, palielinoties ķermeņa virsmai. Klīrensa analīzē kovarianti bija ķermeņa masa un ADA titrs, savukārt izklijes tilpuma analīzē kovarianti bija ķermeņa masa, vecums un IL-2 vienlaicīga lietošana.

Vecums

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja par salīdzināmu bēta-dinutuksimaba iedarbību visu vecumu pētītajiem pacientiem, ievadot 100 mg/m² devu.

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīze, kurā piedalījās 89 sievietes (40%) un 135 vīrieši (60%), neliecināja par klīniski nozīmīgu dzimuma ietekmi uz bēta-dinutuksimaba farmakokinētiku.

Rase

Tā kā FK analīzes populācijā galvenokārt bija iekļauti baltās rases (92,9%) pacienti, rase netika formāli pētīta kā iespējamais FK kovariants.

Kermeņa masa

Devas noteikšana, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu, nodrošina atbilstošu iedarbību visās pacientu grupās.

Nieru darbības traucējumi

Formāli pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīzēs, kurās bija iekļauti pacienti ar normālu nieru darbību un viegliem nieru darbības traucējumiem, nieru darbība netika uzskatīta par nozīmīgu kovariantu.

Aknu darbības traucējumi

Formāli pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Pacientiem ar ALAT līmeni $> 3 \times \text{NAR}$ farmakokinētikas rādītāji bija salīdzināmi ar pacientiem, kuriem ALAT līmenis bija $\leq 3 \times \text{NAR}$.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksicitāte

Bēta-dinutuksimabs tika ievadīts jūrascūciņu tēviņiem un mātītēm, kā arī jauniem *cynomolgus* sugas pērtiķiem kā atkārtotu devu ievadīšanas shēma, pārsniedzot klīnikā ieteicamo devu. Tika konstatēta šāda atrade: izmaiņas (samazinājums) aizkrūtes dziedera masā, kā arī izmaiņas kaulu smadzenēs (atrofija, kas ietekmē mieloīdās un eritroīdās prekursoru šūnu līnijas). Izmaiņas kaulu smadzenēs bija no maznozīmīgām līdz nopietnām, kas, pārtraucot devas lietošanu, normalizējās. Pērtiķiem netika novērota ietekme uz sirds un asinsvadu darbību (EKG, asinsspiediens).

Citi

Neklīniskie pētījumi, lai izvērtētu bēta-dinutuksimaba iespējamo kancerogenitāti, genotoksicitāti vai toksisko ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību, nav veikti. Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar jūrascūciņām un *Cynomolgus* pērtiķiem nenovēroja bēta-dinutuksimaba nelabvēlīgu ietekmi uz reprodūktīvajiem orgāniem tādā iedarbības līmenī, kas pārsniedz klīniskos līmeņus.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Saharoze
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām
Sālsskābe (pH koriģēšanai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi

Atšķaidīts šķīdums (šķīdums infūzijām)

Pierādīts, ka šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils līdz 48 stundām 25 °C temperatūrā (50 ml šļirce) un līdz 7 dienām 37 °C temperatūrā (250 ml infūzijas maisis), pēc uzglabāšanas ledusskapī (2 °C–8 °C) 72 stundu periodā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms ievadīšanas ir atbildīgs lietotājs un parasti sagatavota šķīduma uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °–8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C—8°C).

Flakonu uzglabāt ārējā kārbā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs I klases stikla flakons (6 ml) ar halobutilkaučuka aizbāzni un noņemamu alumīnija vāciņu. Flakons satur vismaz 4,5 ml ievēlējama tilpuma koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Katrā kastītē ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Infūziju šķīduma sagatavošana jāveic aseptiskos apstākļos. Šķīdumu nedrīkst atstāt tiešā saulstaru iedarbībā vai siltumā.

Qarziba dienas devu pacientam aprēķina, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Qarziba atšķaida aseptiski pacientam aprēķinātajā koncentrācijā/devā ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu infūziju pagatavošanai, kas satur 1 % cilvēka albumīna (piemēram, 5 ml 20 % cilvēka albumīna uz 100 ml nātrija hlorīda šķīduma).

Nepārtrauktu infūziju ievadīšanai šķīdumu infūzijai var pagatavot katru dienu tieši pirms ievadīšanas, vai arī tik daudz, lai pietiktu 5 dienām ievadīšanai nepārtrauktas infūzijas veidā. Dienas deva ir 10 mg/m². Šķīduma daudzumam, ko ievada dienā (10 dienas pēc kārtas vienā kursā) jābūt 48 ml; 5 dienu devā — 240 ml. Lai ņemtu vērā nelietojamu šķīduma atlieku tilpumu infūzijas sistēmā, 50 ml šļircē ieteicams pagatavot 50 ml šķīduma vai izmantotajam infūzijas sūknim piemērotā infūzijas maisā 250 ml šķīduma, t. i., nodrošinot 2 ml (šļircei) vai 10 ml (infūzijas maisam) papildu tilpumu.

Atkārtoto 8 stundu ilgo infūziju dienas deva ir 20 mg/m² reizi dienā, un aprēķinātā deva ir jāatšķaida 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma, kas satur 1 % cilvēka albumīna.

Šķīdumu infūzijām ievada perifērā vai centrālā vēnā, izmantojot intravenozo sistēmu. Citu intravenozi ievadāmo līdzekļu ievadīšanai jāizmanto atsevišķa infūzijas sistēma. Pirms ievadīšanas jāpārbauda iepakojums, vai tajā nav redzamu daļiņu. Infūzijas laikā ieteicams izmantot 0,22 mikrometru iekšējo sistēmas filtru.

Nepārtrauktām infūzijām var izmantot jebkuru medicīnas ierīci, kas piemērota infūzijas ātrumam 2 ml/h, piemēram, šļircu infūzijas sūkņus/infuzorus, elektroniskos infūzijas sūkņus šķīduma ievadīšanai ambulatoros apstākļos. Ņemiet vērā, ka elastomēriskie sūkņi netiek uzskatīti par piemērotiem lietošanai kopā ar iekšējiem sistēmas filtriem.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1191/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 8. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 6. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. **BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. **IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. **CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. **ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS "IZŅĒMUMA KĀRTĀ"**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunināto drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē. Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjauninātais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/risku profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS “IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija “izņēmuma kārtā”, un saskaņā ar Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu RAĪ noteiktajā laikposmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): lai apkopotu datus par sāpēm un to ārstēšanu, ietekmi uz perifēro un centrālo nervu sistēmu, tai skaitā redzes traucējumiem, ilgtermiņa drošumu un ilgtermiņa efektivitāti, RAĪ jāiesniedz pētījuma rezultāti, pamatojoties uz datiem no augsta riska neiroblastomas pacientu reģistra.	Iesniedzamie gada ziņojumi
Lai novērtētu IL-2 papildterapijas ietekmi pacientiem ar recidivējušu refraktāru neiroblastomu, RAĪ jāiesniedz <i>APN311-202v3</i> pētījuma rezultāti.	2021. gada 31. decembris

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
Bēta-dinutuksimabs

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 ml koncentrāta satur 4,5 mg bēta-dinutuksimaba.
Katrs 4,5 ml flakons satur 20 mg bēta-dinutuksimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Histidīns, saharoze, polisorbāts 20, ūdens injekcijām, sāļsskābe.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons
20 mg/4,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Flakonu uzglabāt ārējā kārbā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1191/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Qarziba

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
Bēta-dinutuksimabs
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

20 mg/4,5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Bēta-dinutuksimabs

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Qarziba un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Qarziba lietošanas
3. Kā lietot Qarziba
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Qarziba
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Qarziba un kādam nolūkam tās lieto

Qarziba satur bēta-dinutuksimabu, kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par “monoklonālajām antivielām”. Tās ir olbaltumvielas, kas specifiski atpazīst un saistās ar citiem unikāliem olbaltumiem organismā. Bēta-dinutuksimabs saistās pie molekulas, kas zināma kā dizialogangliozīds 2 (GD2) un kas atrodas uz vēža šūnām, tādējādi tiek aktivizēta organisma imūnā sistēma, lai uzbruktu vēža šūnām.

Qarziba **lieto neuroblastomas ārstēšanai**, ja pēc vairākām terapijām, kas ietver cilmes šūnu transplantāciju imūnās sistēmas atjaunošanai, ir paaugstināts recidīva risks. Šīs zāles lieto arī atkārtotas (recidivējošas) neuroblastomas ārstēšanai vai neuroblastomas ārstēšanai, kuru nav bijis iespējams izārstēt pilnībā ar iepriekšējo terapiju.

Pirms recidivējošas neuroblastomas terapijas uzsākšanas Jūsu ārstējošais ārsts stabilizēs jebkuru aktīvi progresējošu slimību ar citiem atbilstošiem pasākumiem.

Ārsts izlems, vai vēža ārstēšanai ir nepieciešama zāļu lietošana kombinācijā ar otrām zālēm — interleikīnu-2.

Neuroblastoma ir vēža veids, kas organismā veidojas no patoloģiskām nervu šūnām jo īpaši dziedzeros, kas atrodas virs nierēm. Tas ir viens no visizplatītākajiem vēžiem, kas rodas agrīnā bērnībā.

Zāles lieto pacientiem no 12 gadu vecuma.

2. Kas Jums jāzina pirms Qarziba lietošanas

Nelietojiet Qarziba šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret bēta-dinutuksimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir akūta 3. vai 4. pakāpes vai ekstensīva hroniska transplantāta reakcijas pret saimnieku slimība.

Šī slimība ir reakcija, kurā **transplantēto audu šūnas uzbrūk recipienta šūnām.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Qarziba ievadīšanas Jums veiks asins analīzes, lai pārbaudītu aknu, plaušu, nieru un kaulu smadzeņu darbību.

Pirmo reizi ievadot Qarziba, kā arī terapijas kursa laikā Jums var parādīties šādas blakusparādības:

- **sāpes**
Sāpes ir vienas no biežākajām Qarziba blakusparādībām. Parasti tās parādās infūzijas sākumā. Tāpēc ārsts Jums nodrošinās atbilstošu pretsāpju terapiju 3 dienas pirms Qarziba lietošanas, kā arī šo zāļu nepārtrauktas lietošanas laikā;
- **alerģiskas reakcijas vai citas reakcijas uz infūziju**
Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums parādās jebkādas reakcijas infūzijas laikā vai pēc tās, piemēram:
 - drudzis, drebuļi un/vai pazemināts asinsspiediens;
 - apgrūtināta elpošana;
 - izsitumi, nieze.Jūs saņemsiet atbilstošu terapiju, lai novērstu šīs reakcijas, un Jūs rūpīgi novēros, vai nerodas šie simptomi Qarziba infūzijas laikā;
- **noplūde audos no mazajiem asinsvadiem (kapilāru caurlaidības sindroms)**
Asins komponentu izplūšana caur mazo asinsvadu sienām var izraisīt strauju roku, kāju un citu ķermeņa daļu pietūkumu. Citas pazīmes ir strauja asinsspiediena pazemināšanās, neskaidra sajūta galvā un apgrūtināta elpošana.
- **acu bojājumi**
Jūs varat pamanīt redzes izmaiņas;
- **nervu darbības traucējumi**
Jums var parādīties nejutīguma, kņudēšanas vai dedzināšanas sajūta plaukstās, pēdās, kājās vai rokās, pavājināta jušana vai nespēks veikt kustības;
- **muguras smadzeņu un galvas smadzeņu problēmas (centrālā nervu sistēma, CNS)**
Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums ir jebkāda veida CNS simptomi, piemēram: ievērojams ilgstošs neiroloģiskais deficīts bez redzama iemesla, piemēram, muskuļu vājums vai muskuļu spēka zudums kājās (vai rokās), vai mobilitātes traucējumi, vai neparastas sajūtas un nejutīgums. Pastāvīgas vai pēkšņas galvassāpes vai progresējošs atmiņas un kognitīvo spēju zudums, nelielas personības izmaiņas, nespēja koncentrēties, letarģija un progresējošs samaņas zudums.

Ja Jums parādās jebkuri no šiem traucējumiem, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.

Jūsu ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu, ja Jums ir kāda no šeit minētajām problēmām. Dažos gadījumos ārstēšanu var atsākt pēc pārtraukuma vai lēnāk, bet dažreiz tā ir jāpārtrauc pilnībā.

Šo zāļu lietošanas laikā ārsts ordinē asins analīzes un var ordinēt acu pārbaudes.

Bērni

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem, kuri jaunāki par 12 mēnešiem, jo šo zāļu lietošanas pieredze šajā vecuma grupā nav pietiekama.

Citas zāles un Qarziba

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet **zāles, kas nomāc imūnās sistēmas darbību** 2 nedēļas pirms pirmās Qarziba devas līdz 1 nedēļai pēc pēdējā terapijas kursa, Ja vien ārsts nav norādījis citādi. Zāles, kas nomāc imūnsistēmas

darbību, piemēram, ir kortikosteroīdi, ko lieto iekaisuma mazināšanai vai transplantēto orgānu atgrūšanas reakcijas novēršanai.

Qarziba ievadīšanas laikā un 10 nedēļas pēc pēdējā terapijas kursa beigām **nevakcinējieties**.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Konsultējieties ar ārstu pirms Qarziba ievadīšanas, ja esat reproduktīvā vecumā. Sievietēm ieteicams lietot kontracepciju 6 mēnešus pēc terapijas ar Qarziba pārtraukšanas. Jūs drīkstat lietot Qarziba tikai tad, ja ārsts ir izvērtējis, ka ieguvums atsver risku auglim.

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti. Terapijas laikā ar Qarziba un 6 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas barošanu ar krūti ir jāpārtrauc. Nav zināms, vai šīs zāles var izdalīties cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Qarziba izraisa daudzas nevēlamas blakusparādības, un tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Neveiciet šīs darbības, ja ir ietekmēta Jūsu koncentrēšanās un reaģēšanās spēja.

3. Kā lietot Qarziba

Jūsu ārstēšanu uzraudzīs ārsts, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā. Tās Jums ievadīs ārsts vai medmāsa slimnīcā. Zāles ievada vēnā (intravenozas infūzijas veidā), parasti izmantojot speciālas caurulītes (katetrus) un sūkni. Infūzijas laikā un pēc tās Jums regulāri jāpārbauda, vai nav vērojamas ar infūziju saistītas blakusparādības.

Qarziba ievadīs piecu terapijas kursu laikā, kuri ilgst 35 dienas, un katra kursa sākumā infūzija ilgs 5 vai 10 dienas. Ieteicamā deva ir **100 mg** bēta-dinutuksimaba **uz ķermeņa virsmas laukuma kvadrātmetru viena terapijas kursa laikā**. Ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu, izmantojot Jūsu augumu un ķermeņa svaru.

Ja ārsts uzskatīs, ka zāles jāievada kombinācijā ar interleikīnu-2, Jūs tās saņemsiet divas reizes zemādas injekcijas veidā, katru reizi 5 dienas pēc kārtas (ārstēšanas laikā ar Qarziba un pirms).

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums parādās kaut kas no turpmāk minētā.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- straujš roku, kāju un citu ķermeņa daļu pietūkums, strauja asinsspiediena pazemināšanās, neskaidra sajūta galvā un apgrūtināta elpošana (kapilāru caurlaidības sindroms);
- sāpes kuņģī, rīklē, krūtīs, sejas sāpes, sāpes plaukstās, pēdās, kājās, rokās, mugurā, kaklā, locītavās vai muskuļos;
- alerģiskas reakcijas un citokīnu atbrīvošanās sindroms ar tādiem simptomiem kā sejas vai rīkles pietūkums, apgrūtināta elpošana, reibonis, nātrene, ātra vai pamanāma sirdsdarbība, pazemināts asinsspiediens, izsitumi, drudzis vai slikta dūša.

Citas blakusparādības un to biežums.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- drudzis, drebuļi;
- vemšana, caureja, aizcietējums;
- mutes dobuma gļotādas un lūpu iekaisums (stomatīts);
- klepus;
- nieze, izsitumi;
- pazemināts asinsspiediens, paātrināta sirdsdarbība;
- skābekļa deficīts;
- audu tūska (uz sejas, lūpām, ap acīm, apakšējās ekstremitātēs);
- ķermeņa masas palielināšanās;
- infekcija, jo īpaši ar katetru saistīta infekcija, caur kuru ievada zāles;
- galvassāpes;
- paplašinātas zīlītes vai patoloģiskas zīlīšu reakcijas;
- novirzes asins un urīna analīzēs (asins šūnas un citi elementi, aknu darbība, nieru darbība).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- dzīvībai bīstama infekcija (sepsē);
- krampji;
- uzbudinājums, nemiers;
- nervu darbības traucējumi rokās un/vai kājās (patoloģiskas sajūtas vai vājums), neskaidra sajūta galvā, trīce, muskuļu spazmas;
- acu muskuļu paralīze, neskaidra redze, jutība pret gaismu, tīklenes tūska;
- paaugstināts asinsspiediens;
- sirds mazspēja, šķidruma uzkrāšanās ap sirdi;
- elpošanas mazspēja, šķidrums plaušās;
- pēkšņa elpceļu sašaurināšanās (bronhu spazmas, balsenes spazmas), paātrināta elpošana;
- samazināta ēstgriba, slikta dūša, vēdera uzpūšanās, šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā;
- reakcijas zāļu ievadīšanas vietā, ādas bojājumi, piemēram, apsārtums, sausa āda, ekzēma, pārmērīga svīšana, reakcija uz gaismu;
- nespēja urinēt vai samazināts urīna daudzums;
- samazināta ķermeņa masa, šķidruma zudums (dehidratācija).

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- šoks saistībā ar samazinātu ķermeņa šķidruma daudzumu;
- asins recekļu veidošanās mazajos asinsvados (diseminēta intravaskulāra koagulācija);
- alerģijas veids (seruma slimība) ar drudzi, izsitumiem, iekaisumu locītavās;
- smadzeņu darbības traucējumi, kas raksturojas ar galvassāpēm, apjukumu, krampjiem un redzes zudumu (atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms);
- zarnu iekaisums, aknu bojājums;
- nieru mazspēja;
- stāvoklis, kad aknās nosprostojas dažas sīkās vēnas (vēnu oklūzija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Qarziba

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc “DERĪGS LĪDZ” datuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C—8 °C). Flakonu uzglabāt ārējā kārbā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atvēršanas Qarziba ir paredzēts tūlītējai lietošanai.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Qarziba satur

- Aktīvā viela ir bēta-dinutuksimabs.
1 ml koncentrāta satur 4,5 mg bēta-dinutuksimaba. Viens flakons ar 4,5 ml koncentrāta satur 20 mg bēta-dinutuksimaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, saharoze, polisorbāts 20, ūdens injekcijām, sālskābe (pH regulēšanai).

Qarziba ārējais izskats un iepakojums

Qarziba ir bezkrāsains līdz gaiši dzeltenas krāsas šķidrums, kas iepildīts caurspīdīgā stikla flakonā ar gumijas aizbāzni un alumīnija pārklājumu.
Katrā kastītē ir viens flakons.

- **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**
Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Nīderlande
- **Ražotājs**
Millmount Healthcare Ltd
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
K32 YD60
Īrija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Qarziba ir paredzēta lietošanai tikai slimnīcās, un tas ir jāievada ārsta, kuram ir pieredze onkoloģisko pacientu ārstēšanā, uzraudzībā. Zāles jāievada veselības aprūpes speciālistam, kurš ir gatavs smagu alerģisku reakciju, tai skaitā anafilakses, ārstēšanai vietā, kur nekavējoties ir pieejami visi līdzekļi reanimācijas veikšanai.

Devas

Ārstēšana ar bēta-dinutuksimabu sastāv no 5 secīgiem kursiem, katrs no kuriem ilgst 35 dienas. Individuālo devu nosaka, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu, un kopējai devai viena kursa laikā jābūt 100 mg/m^2 .

Devu var ievadīt divos veidos:

- nepārtrauktas infūzijas veidā katra terapijas kursa pirmo 10 dienu laikā (kopā 240 stundas), ievadot dienas devu 10 mg/m^2 ;
- vai piecu dienu ilgas infūzijas veidā katra terapijas kursa pirmo 5 dienu laikā, ievadot dienas devu 20 mg/m^2 8 stundu laikā.

Ja IL-2 lieto kombinācijā ar bēta-dinutuksimabu, to ievada subkutānu injekciju veidā pa divām reizēm 5 dienas pēc kārtas katrā kursā. Pirmo 5-dienu terapiju uzsāk 7 dienas pirms pirmās bēta-dinutuksimaba infūzijas. Otro 5-dienu terapiju ar IL-2 jāsāk vienlaikus ar bēta-dinutuksimaba infūziju (katra kursa 1. līdz 5. diena). IL-2 ievada $6 \times 10^6 \text{ SV/m}^2/\text{dienā}$, iegūstot kopējo devu $60 \times 10^6 \text{ SV/m}^2/\text{kursā}$.

Infūzijas pagatavošana

Infūzijas šķīduma pagatavošana jāveic aseptiskos apstākļos. Šķīdumu nedrīkst atstāt tiešu saulstaru gaismā vai siltumā.

Qarziba dienas devu pacientam aprēķina, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu. Qarziba atšķaida aseptiski pacientam aprēķinātajā koncentrācijā/devā ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu infūziju pagatavošanai, kas satur 1 % cilvēka albumīna (piemēram, 5 ml 20 % cilvēka albumīna uz 100 ml nātrija hlorīda šķīduma).

- Nepārtrauktu infūziju ievadīšanai šķīdumu var pagatavot katru dienu tieši pirms ievadīšanas, vai arī tik daudz, lai pietiktu 5 dienām ievadīšanai nepārtrauktas infūzijas veidā. Dienas deva ir 10 mg/m^2 . Šķīduma daudzumam, ko ievada reizi dienā (10 dienas pēc kārtas vienā kursā), jābūt 48 ml, 5 dienu devā — 240 ml. Lai ņemtu vērā nelietoājamo šķīduma atlieku tilpumu infūzijas sistēmā, 50 ml šļircē ieteicams pagatavot 50 ml šķīduma vai izmantotajam infūzijas sūkņim piemērotā infūziju maisā 250 ml, t. i., nodrošinot 2 ml (šļircei) vai 10 ml (infūzijas maisam) papildu tilpumu.
- Atkārtoto infūziju dienas deva ir 20 mg/m^2 reizi dienā un aprēķinātā deva ir jāatšķaida 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma, kas satur 1 % cilvēka albumīna.

Infūzijas ievadīšana

Šķīdumu infūzijām ievada perifērā vai centrālā vēnā, izmantojot intravenozo sistēmu. Citu intravenozi ievadāmo līdzekļu ievadīšanai jāizmanto atsevišķa infūzijas sistēma. Pirms ievadīšanas jāpārbauda iepakojums, vai tajā nav redzamu daļiņu. Infūzijas laikā ieteicams izmantot 0,22 mikrometru iekšējo sistēmas filtru.

Nepārtrauktām infūzijām var izmantot jebkuru medicīnas ierīci, kas piemērota infūzijas ātrumam 2 ml/h , piemēram, šļircu infūzijas sūkņus/infuzorus, elektroniskos infūzijas sūkņus šķīduma ievadīšanai ambulatoros apstākļos. Ņemiet vērā, ka elastomēriskie sūkņi netiek uzskatīti par piemērotiem lietošanai kopā ar iekšējiem sistēmas filtriem.

Atšķaidīta šķīduma uzglabāšana

Pierādīts, ka šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils līdz 48 stundām 25 °C temperatūrā (50 ml šļirce) un līdz 7 dienām 37 °C temperatūrā (250 ml infūzijas maiss) pēc uzglabāšanas ledusskapī (2 °C—8 °C) 72 stundu periodā..

No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms ievadīšanas atbild lietotājs, un parasti sagatavota šķīduma uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °–8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.