

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Qarziba 4,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat bevat 4,5 mg dinutuximab bèta.
Elke flacon bevat 20 mg dinutuximab bèta in 4,5 ml.

Dinutuximab bèta is een chimerisch humaan-muis monoklonaal IgG1-antilichaam geproduceerd in een zoogdiercellijn (CHO) via recombinant-DNA-techniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.
Kleurloze tot lichtgele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Qarziba is geïndiceerd voor de behandeling van hoogrisico-neuroblastoom bij patiënten van 12 maanden en ouder, die eerder werden behandeld met inductiechemotherapie en minstens een partiële respons bereikten, gevolgd door myeloablatieve therapie en stamceltransplantatie, evenals bij patiënten met een voorgeschiedenis van gerecidiveerd of refractair neuroblastoom, met of zonder restziekte. Voorafgaand aan de behandeling van gerecidiveerd neuroblastoom dient een eventuele actief progressieve ziekte te worden gestabiliseerd met andere passende maatregelen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van gerecidiveerde/refractaire ziekte en bij patiënten die geen complete respons bereikten na eerstelijnsbehandeling, dient Qarziba te worden gecombineerd met interleukine-2 (IL-2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Qarziba mag alleen in een ziekenhuis worden gebruikt en het moet worden toegediend onder toezicht van een arts met ervaring op het gebied van oncologische therapieën. Het moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die in staat is ernstige allergische reacties waaronder anafylaxie te behandelen in een setting waarin alle hulpmiddelen voor reanimatie direct beschikbaar zijn.

Dosering

Behandeling met Qarziba omvat 5 opeenvolgende kuren, elk van 35 dagen. De individuele dosis wordt vastgesteld op basis van het lichaamsoppervlak en dient in totaal 100 mg/m² per kuur te zijn.

Er zijn twee wijzen van toediening mogelijk:

- een continue infusie gedurende de eerste 10 dagen van elke kuur (in totaal 240 uur) met de dagelijkse dosis van 10 mg/m²

- of vijf dagelijkse infusies van 20 mg/m² toegediend in 8 uur, op de eerste 5 dagen van elke kuur.

Wanneer IL-2 wordt gecombineerd met Qarziba moet dit worden toegediend als een subcutane injectie van 6×10⁶ IE/m²/dag, gedurende 2 perioden van 5 opeenvolgende dagen, resulterend in een totale dosis van 60×10⁶ IE/m² per kuur. De eerste kuur van 5 dagen moet beginnen 7 dagen voor de eerste infusie van dinutuximab bèta en de tweede kuur van 5 dagen moet gelijktijdig starten met de infusie van dinutuximab bèta (dag 1 tot en met 5 van elke kuur met dinutuximab bèta).

Voorafgaand aan het begin van elke behandelkuur moeten de volgende klinische parameters worden beoordeeld en de behandeling moet zo nodig worden uitgesteld tot deze waarden worden bereikt:

- pulsoximetrie > 94% met kamerlucht
- toereikende beenmergfunctie: absolute neutrofielentelling ≥ 500/μl, plaatjestelling ≥ 20.000/μl, hemoglobine > 8,0 g/dl
- toereikende leverfunctie: alanineaminotransferase (ALAT)/aspartaataminotransferase (ASAT) < 5 keer de bovengrens van normaal (ULN)
- toereikende nierfunctie: creatinineklaring of glomerulaire filtratiesnelheid (GRF) > 60 ml/min/1,73 m²

Dosisaanpassing van dinutuximab bèta

Op grond van de beoordeling door de arts van de ernst van de bijwerkingen met dinutuximab bèta kan de dosis met 50% worden verlaagd of de infusie tijdelijk worden onderbroken. Om de totale dosis toe te dienen duurt hierdoor de infusieperiode langer tenzij verhoging van de infusiesnelheid tot 3 ml/uur (continue infusie) door de patiënt wordt verdragen.

Aanbevolen dosisaanpassingen voor dinutuximab bèta

Bijwerking	Ernst	Aanpassing van de behandeling
Elke graad	Graad 1–2	Verlaag infusiesnelheid tot 50% Na resolutie infusie op oorspronkelijke snelheid hervatten
Overgevoeligheidsreactie	bijv. hypotensie	Onderbreek infusie en stel ondersteunende maatregelen in Na resolutie infusie op oorspronkelijke snelheid hervatten
Verwijde pupillen met trage lichtreflex +/- fotofobie		Onderbreek infusie Na resolutie infusie hervatten op 50% van de snelheid
Elke graad	Graad ≥ 3	Onderbreek infusie en stel ondersteunende maatregelen in Hervat infusie op 50% van de snelheid als bijwerking verdwijnt of verbetert tot graad 1–2 Na resolutie ophogen tot oorspronkelijke snelheid
	Recidief	Zet infusie stop Hervat volgende dag als bijwerking is verdwenen
Overgevoeligheidsreactie	bijv. bronchospasme, angio-oedeem	Onderbreek infusie onmiddellijk en behandel op adequate wijze (zie rubriek 4.4) Hervat behandeling voor volgende kuren

Capillaireleksyndroom		Onderbreek infusie en stel ondersteunende maatregelen in. Hervat op 50% van de snelheid als bijwerking is verdwenen of verbeterd tot graad 1–2
-----------------------	--	--

De behandeling met dinutuximab bèta moet blijvend worden stopgezet als de volgende toxiciteiten optreden:

- anafylaxie van graad 3 of 4
- langdurige perifere motorische neuropathie van graad 2
- perifere neuropathie van graad 3
- oogtoxiciteit van graad 3
- hyponatriëmie van graad 4 (<120 mEq/l) ondanks adequaat vochtbeleid
- recidiverend capillaireleksyndroom of capillaireleksyndroom van graad 4 (maakt kunstmatige beademing noodzakelijk)

Nier- en leverfunctiestoornis

Er zijn gegevens beschikbaar bij patiënten met een nier- en leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Qarziba bij kinderen jonger dan 12 maanden zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Qarziba is bedoeld voor intraveneuze infusie. De oplossing moet worden toegediend via een perifere of centrale intraveneuze lijn. Andere, gelijktijdig intraveneus toegediende middelen dienen via een afzonderlijke infusielijn te worden toegediend (zie rubriek 6.6).

Voor continue infusie moet de oplossing worden toegediend met een snelheid van 2 ml per uur (48 ml per dag) met gebruikmaking van een infusiepomp.

Voor de dagelijkse infusie van 8 uur moet de oplossing worden toegediend met een snelheid van ongeveer 13 ml per uur.

Voor het starten van elke infusie moet altijd premedicatie worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Acute graft-versus-hostziekte (GvHD) van graad 3 of 4 of uitgebreide chronische graft-versus-hostziekte (GvHD).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Pijn

Neuropathische pijn treedt meestal op aan het begin van de behandeling en premedicatie met analgetica, waaronder intraveneuze opioïden, voorafgaand aan elke infusie van dinutuximab bèta is vereist. Voor pijnbestrijding wordt een tripeltherapie met onder meer niet-opioïde analgetica (volgens WHO-richtsnoeren), gabapentine en opioïden aanbevolen. De individuele dosis kan sterk variëren.

Niet-opioïde analgetica

Niet-opioïde analgetica moeten permanent tijdens de behandeling worden gebruikt, bijv. paracetamol of ibuprofen.

Gabapentine

De patiënt moet worden geprimed met 10 mg/kg/dag, te beginnen 3 dagen voorafgaand aan de infusie van dinutuximab bèta. De dagdosis gabapentine wordt opgehoogd tot 2×10 mg/kg/dag oraal op de volgende dag en tot 3×10 mg/kg/dag oraal op de dag voor het begin van de infusie van dinutuximab bèta en de daaropvolgende dagen. De maximale enkelvoudige dosis gabapentine is 300 mg. Dit toedieningsschema moet worden aangehouden zolang als nodig is voor de patiënt.

Oraal gabapentine moet geleidelijk worden verlaagd na afwennen van de intraveneuze infusie van morfine, uiterlijk nadat de infusiebehandeling met dinutuximab bèta is stopgezet.

Opioiden

Behandeling met opioïden is standaard met dinutuximab bèta. De eerste infusiedag en kuur vereisen doorgaans een hogere dosis dan de daaropvolgende dagen en kuren.

- Voor instelling van een continue intraveneuze infusie van morfine moet worden gestart met een bolusinfusie van 0,02 tot 0,05 mg/kg/uur morfine te beginnen 2 uur vóór de infusie van dinutuximab bèta.
- Daarna wordt een toedieningssnelheid van 0,03 mg/kg/uur aanbevolen gelijktijdig met de infusie van dinutuximab bèta.
- Bij de dagelijkse infusies van dinutuximab bèta moet de infusie van morfine worden voortgezet met een lagere snelheid (bijv. 0,01 mg/kg/uur) gedurende 4 uur na beëindiging van de infusie van dinutuximab bèta.
- Bij continue infusie kan het, in reactie op de pijnperceptie van de patiënt, mogelijk zijn de morfine over een periode van 5 dagen af te wennen door progressief de toedieningssnelheid te verlagen (bijv. tot 0,02 mg/kg/uur, 0,01 mg/kg/uur, 0,005 mg/kg/uur).
- Als continue infusie van morfine gedurende meer dan 5 dagen nodig is, moet de behandeling geleidelijk worden verlaagd met 20% per dag na de laatste dag van de infusie van dinutuximab bèta.

Na afwennen van intraveneuze morfine kan in geval van hevige neuropathische pijn oraal morfinesulfaat (0,2 tot 0,4 mg/kg elke 4 tot 6 uur) naar behoefte worden toegediend. Voor matige neuropathische pijn kan oraal tramadol worden toegediend.

Overgevoeligheidsreacties

Ondanks het gebruik van premedicatie kunnen zich ernstige infusiegerelateerde reacties voordoen, zoals het cytokinenvrijgavesyndroom (CRS), anafylactische en overgevoeligheidsreacties. Het optreden van een ernstige infusiegerelateerde reactie (waaronder CRS) vereist onmiddellijke stopzetting van de behandeling met dinutuximab bèta en kan spoedbehandeling noodzakelijk maken.

Het cytokinenvrijgavesyndroom manifesteert zich vaak binnen minuten tot uren na het starten van de eerste infusie en wordt gekenmerkt door systemische symptomen zoals koorts, hypotensie en urticaria.

Anafylactische reacties kunnen al binnen enkele minuten na de eerste infusie van dinutuximab bèta optreden en gaan vaak gepaard met bronchospasme en urticaria.

Premedicatie

Premedicatie met een antihistaminicum (bijv. difenhydramine) moet worden toegediend door intraveneuze injectie ongeveer 20 minuten voor het starten van elke infusie van dinutuximab bèta. Aanbevolen wordt de toediening van het antihistaminicum tijdens de infusie van dinutuximab zo nodig elke 4 tot 6 uur te herhalen.

Patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord op anafylaxie en allergische reacties, in het bijzonder gedurende de eerste en tweede behandelkuur.

Behandeling van overgevoelighedsreacties

Voor de behandeling van levensbedreigende allergische reacties moeten een intraveneus antihistaminicum, epinefrine (adrenaline) en prednisolon voor intraveneuze toediening direct beschikbaar zijn aan het bed tijdens de toediening van dinutuximab bèta. Aanbevolen wordt dat bij de behandeling van dergelijke reacties prednisolon wordt toegediend als intraveneuze bolus, en epinefrine als intraveneuze bolus zo nodig elke 3 tot 5 minuten, afhankelijk van de klinische respons. In geval van een bronchiale en/of pulmonale overgevoelighedsreactie wordt inhalatie van epinefrine (adrenaline) aanbevolen en dit moet elke 2 uur worden herhaald, afhankelijk van de klinische respons.

Capillaireleksyndroom (CLS)

CLS wordt gekenmerkt door een verlies van vaattonus en extravasatie van plasma-eiwitten en vocht naar de extravasculaire ruimte. CLS ontstaat meestal binnen uren na instelling van de behandeling, terwijl klinische symptomen (d.w.z. hypotensie, tachycardie) na 2 tot 12 uur worden gemeld. Zorgvuldige monitoring van de circulatoire en respiratoire functie is vereist.

Neurologische oogafwijkingen

Er kunnen zich oogaandoeningen voordoen aangezien dinutuximab bèta bindt aan cellen van de nervus opticus. In geval van problemen met het accommodatievermogen zijn geen dosisaanpassingen nodig indien deze kunnen worden gecorrigeerd met een bril, zolang als dit als verdraagbaar wordt beoordeeld.

De behandeling moet worden onderbroken bij patiënten bij wie sprake is van oogtoxiciteit van graad 3 (d.w.z. subtotaal verlies van gezichtsvermogen per toxiciteitsschaal). In geval van oogproblemen moeten patiënten direct worden doorverwezen naar een oogarts.

Perifere neuropathie

Incidenteel optreden van perifere neuropathie is gemeld met Qarziba. Gevallen van motorische of sensorische neuropathie langer dan 4 dagen moeten worden beoordeeld en niet-inflammatoire oorzaken, zoals ziekteprogressie, infecties, metabole syndromen en gelijktijdig gebruikte medicatie, moeten worden uitgesloten.

De behandeling moet blijvend worden stopgezet bij patiënten bij wie sprake is van objectieve langdurige zwakte die is toe te schrijven aan de toediening van dinutuximab bèta. Voor patiënten met matige (graad 2) neuropathie (motorisch met of zonder sensorisch) moet de behandeling worden onderbroken en kan deze worden hervat nadat de neurologische symptomen zijn verdwenen.

Systemische infecties

Als gevolg van eerdere behandelingen is het waarschijnlijk dat patiënten immuungecompromitteerd zijn. Aangezien ze meestal een centrale veneuze katheter *in situ* hebben, is er bij hen sprake van een risico van het ontstaan van een systemische infectie. Bij patiënten mogen geen aanwijzingen zijn voor een systemische infectie en elke vastgestelde infectie moet onder controle zijn voor de behandeling wordt gestart.

Hematologische toxiciteiten

Met Qarziba zijn hematologische toxiciteiten gemeld, zoals erytropenie, trombocytopenie en neutropenie. Voor hematologische toxiciteiten van graad 4, die bij aanvang van de volgende behandelkuur zijn verbeterd tot ten minste graad 2 of tot baselinewaarden, is geen dosisaanpassing vereist.

Laboratoriumafwijkingen

Regelmatige monitoring van de leverfunctie en elektrolyten wordt aanbevolen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Een risico van indirecte vermindering van CYP-activiteit als gevolg van hogere spiegels van TNF- α en IL-6 en dus interacties met gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, kan niet worden uitgesloten.

Corticosteroïden

Door hun immunosuppressieve werking wordt gelijktijdige behandeling met corticosteroïden niet aanbevolen binnen 2 weken voor de eerste behandelkuur tot 1 week na de laatste behandelkuur met dinutuximab bèta, behalve in levensbedreigende situaties.

Vaccinaties

Vaccinaties moeten worden vermeden tijdens de toediening van dinutuximab bèta tot 10 weken na de laatste behandelkuur, vanwege immuunstimulatie door dinutuximab bèta en een mogelijk risico van zeldzame neurologische toxiciteiten.

Intraveneus immunoglobuline

Gelijktijdig gebruik van intraveneuze immunoglobulinen wordt niet aanbevolen aangezien ze kunnen interfereren met van dinutuximab bèta afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over zwangere vrouwen. Er zijn geen gegevens afkomstig van dieren beschikbaar over teratogeniciteit of embryotoxiciteit. Het doelwit van dinutuximab bèta (GD2) komt tot expressie op neuronale weefsels, in het bijzonder tijdens de embryo-foetale ontwikkeling en kan de placenta passeren; daardoor kan Qarziba foetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen.

Qarziba mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of dinutuximab bèta bij de mens overgaat in de moedermelk. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Qarziba en gedurende 6 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

De effecten van dinutuximab bèta op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet bekend. Bij dieren zijn geen specifieke vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd, maar er zijn geen negatieve effecten waargenomen op de voortplantingsorganen in toxiciteitsonderzoeken uitgevoerd bij cavia's en cynomolgusapen.

Qarziba mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Het wordt aanbevolen dat vrouwen die zwanger kunnen worden, anticonceptie gebruiken gedurende 6 maanden na stopzetting van de behandeling met dinutuximab bèta.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dinutuximab bèta heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen geen machines te bedienen of een voertuig te besturen tijdens behandeling met dinutuximab bèta.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van dinutuximab bèta is beoordeeld bij 628 patiënten met hoogrisico-neuroblastoom en gerediveerd/refractair neuroblastoom, die het toegediend kregen als een continue infusie (212) of als herhaalde dagelijkse infusies (416). Het werd bij de meeste patiënten gecombineerd met 13-cis-retinoïnezuur en bij 307 patiënten met IL-2.

De meest voorkomende bijwerkingen waren pyrexie (88%) en pijn (77%) ondanks behandeling met analgetica. Andere vaak voorkomende bijwerkingen waren overgevoeligheid (74,1%), braken (57%), diarree (51%), capillaireleksyndroom (40%), anemie (72,3%) neutropenie (52%), trombocytopenie (49,6%) en hypotensie (42,2%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die in klinische onderzoeken zijn gemeld, zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie en staan vermeld in onderstaande tabel. De bijwerkingen worden weergegeven per MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentiecategorieën worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$) en soms ($\geq 1/1000, < 1/100$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Het type bijwerkingen dat in de postmarketingsetting is waargenomen, komt overeen met de bijwerkingen die in klinische onderzoeken zijn waargenomen.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen	infectie (waaronder pneumonie, huidinfectie, herpesvirusinfectie, myelitis, encefalomyelitis), hulpmiddelgerelateerde infectie	sepsis	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie	lymfopenie	uitgezaaide intravasculaire stolling, eosinofilie
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheid, cytokinenvrijgavesyndroom	anafylactische reactie	serumziekte
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	vochtretentie	verminderde eetlust, hypoalbuminemie, hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypofosfatemie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, dehydratie	
Psychische stoornissen		agitatie, angst	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	perifere neuropathie, insult, paresthesie, duizeligheid, tremor	toegenomen intracraniale druk, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom
Oogaandoeningen	mydriase, pupillotonie, oogoedeem (ooglid, periorbitaal)	oftalmoplegie, papiloedeem, accommodatieafwijking, wazig zien, fotofobie	
Hartaandoeningen	tachycardie	hartfalen, linkerventrikeldisfunctie, pericardeffusie	
Bloedvataandoeningen	hypotensie, capillaireleksyndroom	hypertensie	hypovolemische shock, veno-occlusieve ziekte
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	hypoxie, hoesten	bronchospasme, dyspneu, respiratoir falen, longinfiltraat, pulmonaal oedeem, pleurale effusie,	

		tachypnoea, laryngospasme	
Maagdarmstelselaandoeningen	braken, diarree, constipatie, stomatitis	nausea, lipoedeem, ascites, abdominale distensie, ileus, droge lippen	enterocolitis
Lever- en galaandoeningen			hepatocellulair letsel
Huid- en onderhuidaandoeningen	pruritus, rash, urticaria	dermatitis (waaronder exfoliatieve), erytheem, droge huid, hyperhidrose, petechiae, fotosensitiviteitsreactie	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		spierspasmen	
Nier- en urine-wegaandoeningen		oligurie, urineretentie, hyperfosfaturie, hematurie, proteïnurie	nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pyrexie, koude rillingen, pijn*, perifeer oedeem, gezichtsoedeem	injectieplaatsreactie	
Onderzoeken	toegenomen gewicht, toegenomen transaminasen, toegenomen gamma-glutamyltransferase, toegenomen bilirubine in het bloed, toegenomen creatininespiegels in bloed	afgenomen gewicht, afgenomen glomerulaire filtratiesnelheid, hypertriglyceridemie , verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd, verlengde protrombinetijd, verlengde trombinetijd	

* omvat abdominale pijn, pijn in extremiteit, orofaryngeale pijn en rugpijn die gemeld zijn bij > 10% van de patiënten. Andere veel voorkomende types van pijn die werden gemeld, zijn artralgie, injectieplaatspijn, skeletspierstelselpijn, botpijn, borstkaspijn en nekpijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid

The vaakst voorkomende overgevoeligheidsreactie waren onder andere hypotensie (42,2%), urticaria (15%) en bronchospasme (5,3%). Cytokinenrijgavesyndroom werd ook gemeld bij 32% van de patiënten. Ernstige anafylactische reacties deden zich voor bij 3,5% van de patiënten.

Pijn

Pijn treedt doorgaans op tijdens de eerste infusie van dinutuximab bèta en neemt in de loop van de behandelkuren af. Patiënten meldden het vaakst abdominale pijn, pijn in de extremiteiten, rugpijn, borstkaspijn of artralgie.

Capillaireleksyndroom (CLS)

In totaal was 10% van de gevallen van CLS ernstig (graad 3-4) en de frequentie ervan nam af in de loop van de behandelkuren.

Oogproblemen

Deze omvatten accommodatiestoornis die te corrigeren is met een bril, evenals mydriase (10,7%), periorbitaal oedeem en ooglidooedeem (7,1%), wazig zien (3%) of fotofobie (3%), die gewoonlijk reversibel waren na stopzetting van de behandeling. Er werden ook ernstige oogaandoeningen gemeld, onder meer oftalmoplegie (2%) en opticusatrofie.

Perifere neuropathie

Zowel motorische als sensorische perifere neuropathieën zijn gemeld, in totaal bij 9% van de patiënten. De meeste voorvallen waren van graad 1-2 en verdwenen.

Veiligheidsprofiel met en zonder IL-2

De combinatie van Qarziba met IL-2 verhoogt het risico van bijwerkingen vergeleken met Qarziba zonder IL-2, in het bijzonder wat betreft pyrexie (92% vs. 79%), CLS (50% vs. 25%), pijn gerelateerd aan dinutuximab bèta (75% vs. 63%), hypotensie (43% vs. 26%) en perifere neuropathie (14% vs. 7%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met dinutuximab bèta gemeld.

In het geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gemonitord op klachten en symptomen van bijwerkingen en moet indien nodig ondersteunende zorg worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XC16

Werkingsmechanisme

Dinutuximab bèta is een chimerisch monoklonaal IgG1-antilichaam specifiek gericht tegen het koolhydraatgedeelte van disialoganglioside 2 (GD2), dat in overmaat tot expressie wordt gebracht op neuroblastoomcellen.

Farmacodynamische effecten

In vitro is aangetoond dat dinutuximab bèta bindt aan neuroblastoomcellijnen waarvan bekend is dat deze GD2 tot expressie brengen en dat het zowel complementafhankelijke cytotoxiciteit (CDC) induceert als antilichaamafhankelijke celgedieerde cytotoxiciteit (ADCC). In de aanwezigheid van humane effectorcellen, waaronder nucleaire cellen en granulocyten uit perifere bloed van normale menselijke donoren, bleek dat dinutuximab bèta dosisafhankelijk de lysis medieerde van humane neuroblastoom- en melanoomcellijnen. Ook werd in *in-vivo*-onderzoeken aangetoond dat dinutuximab bèta levermetastasen kon onderdrukken in een syngene muismodel voor levermetastasen.

Neurotoxiciteit gerelateerd aan dinutuximab bèta is waarschijnlijk het gevolg van de inductie van mechanische allodynie die kan worden gemedieerd door de reactiviteit van dinutuximab bèta met het GD2-antigeen gelokaliseerd op het oppervlak van perifere zenuwvezels en myeline.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van dinutuximab bèta is beoordeeld in een gerandomiseerd gecontroleerd vergelijkend onderzoek naar de toediening van dinutuximab bèta met of zonder IL-2 bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met hoogrisico-neuroblastoom en in twee onderzoeken met één behandelarm in de gerecidiveerde/refractaire setting.

Gerecidiveerde en refractaire patiënten

In een ‘compassionate use’-programma (onderzoek 1) kregen 54 patiënten 10 mg/m²/dag dinutuximab bèta toegediend als continue intraveneuze infusie gedurende 10 dagen in een behandelkuur van 5 weken, gelijktijdig met subcutaan IL-2 (6x10⁶ IE/m²/dag toegediend op dag 1-5 en 8-12 van elke kuur) en gevolgd door behandeling met oraal 13-cis-retinoïnezuur (160 mg/m²/dag gedurende 14 dagen per kuur). Hetzelfde behandelingschema werd aangehouden in een fase 2-onderzoek (onderzoek 2) waaraan 44 patiënten deelnamen.

In het algemeen hadden deze 98 patiënten primair refractair neuroblastoom (40) of gerecidiveerd neuroblastoom (49) terwijl nog eens 9 patiënten werden opgenomen na eerstelijns therapie. Deze 98 patiënten omvatten 61 jongens en 37 meisjes in de leeftijd van 1 tot 26 jaar (mediaan 5 jaar). De meesten hadden een initiële diagnose van stadium 4 (internationaal neuroblastoma stadiëringssysteem – INSS) zonder amplificatie van het n-myc-gen (16% van de proefpersonen had met het n-myc-gen geamplificeerde tumoren en bij 14% ontbrak informatie over amplificatie van het n-myc-gen). De meeste patiënten met gerecidiveerde ziekte werden na hun eerste recidief in het onderzoek opgenomen en de mediane tijd van diagnose tot eerste recidief was ongeveer 14 maanden. De behandeling van de ziekte voor immunotherapie omvatte intensieve chemotherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT), radiotherapie en chirurgie. Bij baseline hadden 72 patiënten meetbare ziekte en was bij 26 patiënten de ziekte niet aantoonbaar.

De overlevingspercentages (gebeurtenisvrije overleving, totale overleving) staan weergegeven per ziekte type in tabel 1. Het totale responspercentage (complete plus partiële respons) bij patiënten met aanwijzingen voor ziekte bij baseline was 36% (95%-betrouwbaarheidsinterval [25; 48]) en was gunstiger bij patiënten met refractaire ziekte (41% [23; 57]) dan bij patiënten met gerecidiveerde ziekte (29% [15; 46]).

Tabel 1: Percentages voor gebeurtenisvrije overleving (EFS) en totale overleving (OS) bij gerecidiveerde en refractaire patiënten

		Onderzoek 1 N=29	Onderzoek 2 N=19	Onderzoek 1 N=15	Onderzoek 2 N=25
		Gerecidiveerde patiënten		Refractaire patiënten	
EFS	1 jaar	45%	42%	58%	60%
	2 jaar	31%	37%	29%	56%
OS	1 jaar	90%	74%	93%	100%
	2 jaar	69%	42%	70%	78%

Eerstelijnspatiënten die autologe stamceltransplantatie ondergingen

In onderzoek 3 werden patiënten met hoogrisico-neuroblastoom opgenomen nadat ze waren behandeld met inductiechemotherapie en minstens een partiële respons hadden bereikt, gevolgd door myeloablatieve therapie en stamceltransplantatie. Patiënten met progressieve ziekte werden uitgesloten. Dinutuximab bèta werd toegediend in een dosis van 20 mg/m²/dag op 5 opeenvolgende dagen, gegeven door middel van intraveneuze infusie gedurende 8 uur in een behandelkuur van 5 weken en werd gecombineerd met 13-cis-retinoïnezuur en met of zonder aanvullend subcutaan IL-2 in dezelfde doseringen als in de eerdere onderzoeken.

In totaal werden er 370 patiënten gerandomiseerd en behandeld. Deze omvatten 64% mannelijke en 36% vrouwelijke patiënten met een mediane leeftijd van 3 jaar (0,6 tot 20); 89% had een tumor INSS-stadium 4 en amplificatie van het n-myc-gen werd gemeld in 44% van de gevallen. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de 3-jarige EFS en het secundaire eindpunt OS. De percentages voor EFS en OS zijn weergegeven in tabel 2 en 3 volgens de aanwijzingen voor ziekte bij baseline.

Voor patiënten zonder aanwijzingen voor ziekte bij baseline leidde toevoeging van IL-2 niet tot verbetering van EFS en OS.

Tabel 2: Percentages voor gebeurtenisvrije overleving (EFS) en totale overleving (OS) [95%-betrouwbaarheidsinterval] bij patiënten zonder aanwijzingen voor ziekte bij baseline (complete respons op initiële behandeling)

Werkzaamheid	zonder IL-2 N=104			met IL-2 N=107		
	1 jaar	2 jaar	3 jaar	1 jaar	2 jaar	3 jaar
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]

Tabel 3: Percentages voor gebeurtenisvrije overleving (EFS) en totale overleving (OS) [95%-betrouwbaarheidsinterval] bij patiënten met aanwijzingen voor ziekte bij baseline (geen complete respons op initiële behandeling)

Werkzaamheid	zonder IL-2 N=73			met IL-2 N=76		
	1 jaar	2 jaar	3 jaar	1 jaar	2 jaar	3 jaar
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]

Immunogeniciteit

De ontwikkeling van tegen het geneesmiddel gerichte antilichamen ('anti-drug antibodies', ADA) is een klasse-effect van monoklonale chimerische antilichamen. In totaal werden meetbare ADA-titers waargenomen bij 65 (62%) van de 105 onderzochte patiënten.

Gezien de beperking van de bio-analytische methoden zijn de gegevens momenteel ontoereikend om op adequate wijze de impact te beoordelen van de vorming van tegen het geneesmiddel gerichte antilichamen op zowel farmacokinetische en farmacodynamische parameters als op de werkzaamheid en veiligheid van dinutuximab bèta.

Pediatriische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Qarziba in een of meerdere subgroepen van pediatriische patiënten met neuroblastoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke omstandigheden'.

Dit betekent dat om ethische redenen het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Berekeningen van de farmacokinetische parameters voor dinutuximab bèta worden gebaseerd op metingen met niet-gevalideerde bio-analytische methoden. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het interpreteren van de hieronder vermelde farmacokinetische parameters (C_{\max} , blootstelling, halfwaardetijd).

De farmacokinetiek van dinutuximab bèta, gebaseerd op continue intraveneuze infusie van 10 mg/m²/dag (gelijk aan een totale dosis van 100 mg/m²/kuur) gedurende 10 dagen, werd beoordeeld in onderzoek 1 en 2. Gemiddelde C_{\max} -spiegels in plasma (circa 12 microgram/ml) werden op de laatste infusiedag bereikt. Gemiddelde C_{\max} -spiegels in plasma, waargenomen tijdens de infusies van 8 uur (20 mg/m²/dag op vijf opeenvolgende dagen) werden in een ander onderzoek bepaald (n=15). De waargenomen C_{\max} -spiegels waren iets hoger (16,5 microgram) en werden bij de vijfde infusie bereikt.

Biotransformatie

Dinutuximab bèta is een eiwit waarvoor de verwachte metabole route bestaat uit afbraak tot kleine peptiden en afzonderlijke aminozuren door algemeen voorkomende proteolytische enzymen. Er zijn geen klassieke onderzoeken naar biotransformatie uitgevoerd.

Eliminatie

De halfwaardetijd waargenomen in onderzoek 1 en 2 viel binnen het bereik van 190 uur, d.w.z. 8 dagen.

Bijzondere populatie

De invloed van covariabelen werd onderzocht met gebruikmaking van farmacokinetische populatiemodellen. Het farmacokinetische populatiemodel omvatte allometrische schaling (referentiegewicht 18,1 kg) op basis van klaring en distributievolume met exponenten van respectievelijk 0,75 en 1.

Verwacht wordt dat de blootstelling (C_{\max} en $AUC_{24\text{uur}}$ op dag 1 en dag 10 tijdens een infusie gedurende 10 dagen) gelijk is bij proefpersonen met een leeftijd van 12 jaar of jonger en iets afneemt voor oudere, zwaardere proefpersonen. Effecten van geslacht en leeftijd bleken niet van invloed te zijn op de farmacokinetiek van dinutuximab bèta maar de gegevens voor kinderen jonger dan 2 jaar zijn zeer beperkt en ontoereikend om toediening te ondersteunen.

Er werd een effect gevonden van de vorming van ADA op het distributievolume (toename in volume van 37%). Daarom wordt verwacht dat de vorming van ADA enige invloed heeft (minder dan 10% afname) op de blootstelling binnen 24 uur na toediening, onder non-steady-state omstandigheden. Na bereiken van steady-state wordt er geen verschil in blootstelling verwacht, met en zonder ADA-vorming.

Markers voor de nier- en leverfunctie (respectievelijk eGFR en bilirubine) vertoonden geen relatie met blootstelling (C_{\max} en $AUC_{24\text{uur}}$ op dag 1 en dag 10 tijdens een infusie van 10 dagen).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxicologie

Dinutuximab bèta is toegediend aan juveniele cavia's (mannetjes en vrouwtjes), evenals aan jonge cynomolgusapen (mannetjes en vrouwtjes) in schema's met herhaalde doses die hoger waren dan de aanbevolen klinische dosis. Opmerkelijke bevindingen waren onder meer veranderingen (afname) in het gewicht van de thymus evenals beenmergveranderingen (atrofie van myeloïde en erytroïde precursorcellijnen). De beenmergveranderingen waren licht tot ernstig en herstelden na stopzetting van de toediening. Bij de apen werden geen effecten op cardiovasculaire functies (ECG, bloeddruk) waargenomen.

Overige

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken uitgevoerd voor beoordeling van het vermogen van dinutuximab bèta om carcinogeniciteit, genotoxiciteit of de ontwikkeling van ontwikkelings- en reproductietoxiciteit te veroorzaken. In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses met cavia's en cynomolgusapen werden geen bijwerkingen van dinutuximab bèta waargenomen op de voortplantingsorganen bij blootstellingsniveaus hoger dan klinische waarden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
Sucrose
Polysorbaat 20
Water voor injecties
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

4 jaar

Verdunde oplossing (oplossing voor infusie)

Chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit is aangetoond voor maximaal 48 uur bij 25°C (injectiespuit van 50 ml) en gedurende maximaal 7 dagen bij 37°C (infusiezak van 250 ml), na cumulatieve opslag in een koelkast (2°C – 8°C) gedurende 72 uur (zie rubriek 6.6).

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities voor het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere glazen injectieflacon van type I (6 ml) met een halobutylrubber stop en aluminium 'flip-off'-dop, met een minimaal op te zuigen volume van 4,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Elke kartonnen doos bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor infusie moet onder aseptische omstandigheden worden bereid. De oplossing mag niet worden blootgesteld aan direct zonlicht of warmte.

De voor de patiënt specifieke dagdosis Qarziba wordt berekend op basis van het lichaamsoppervlak (zie rubriek 4.2).

Qarziba moet aseptisch worden verdund tot de voor de patiënt specifieke concentratie/dosis met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie met daarin 1% humaan albumine (bijv. 5 ml 20% humaan albumine per 100 ml natriumchlorideoplossing).

Voor continue infusies kan de oplossing voor infusie dagelijks vers worden bereid of in een hoeveelheid voldoende voor maximaal 5 dagen continue infusie. De dagdosis is 10 mg/m². De hoeveelheid oplossing die per dag moet worden geïnfundeed (binnen een behandelkuur van 10 opeenvolgende dagen), moet 48 ml bedragen met 240 ml voor een toediening van 5 dagen. Aanbevolen wordt om 50 ml oplossing te bereiden in een injectiespuit van 50 ml of 250 ml in een infusiezak die met de infusiepomp kan worden gebruikt, d.w.z. een overvulling van 2 ml (injectiespuit) of 10 ml (infusiezak) als compensatie voor het dode volume van de infusiesystemen.

Voor herhaalde dagelijkse infusies van 8 uur is de dagdosis 20 mg/m² en de berekende dosis moet worden verdund in 100 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride met daarin 1% humaan albumine.

De oplossing voor infusie moet worden toegediend via een perifere of centrale intraveneuze lijn. Andere, gelijktijdig intraveneus toegediende middelen moeten via een afzonderlijke infusielijn worden afgegeven. De verpakking dient voor toediening visueel op deeltjes te worden geïnspecteerd. Aanbevolen wordt om tijdens de infusie een inlinefilter van 0,22 micrometer te gebruiken.

Voor continue infusies kan elk medisch hulpmiddel worden gebruikt dat geschikt is voor infusie met een snelheid van 2 ml per uur, bijv. een spuitinfusiepomp/infusor, elektronische draagbare infusiepomp. Denk eraan dat elastomeerpompen niet geschikt worden geacht voor gebruik in combinatie met inlinefilters.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.
Beechavenue 54,
1119PW, Schiphol-Rijk
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1191/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 mei 2017

Datum van laatste verlenging: 06 januari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met uniale referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicobeheersysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8, van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study - PASS): Om gegevens te kunnen verzamelen over pijn en pijnbeheersing, het effect op het perifere en centrale zenuwstelsel, zoals een verminderd gezichtsvermogen, en de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn, moet de vergunninghouder de resultaten overleggen van een studie op basis van gegevens uit een register van patiënten met hoogrisico-neuroblastoom.	In te dienen jaarverslagen
Om de posologie bij kinderen in alle leeftijdsgroepen beter te kunnen definiëren en de impact van HACA's op PD, en de werkzaamheid en veiligheid moet de vergunninghouder de resultaten van plasmamonsters van patiënten in de studies APN311-202v1-2-3 en APN311-304 overleggen, volgens een overeengekomen protocol.	31 december 2020
Om het 'add-on'-effect van IL-2 bij patiënten met gerecidiveerd of refractair neuroblastoom te kunnen beoordelen moet de vergunninghouder de resultaten van de studie APN311-202v3 overleggen.	31 december 2021
Om het langetermijneffect van dinutuximab op overleving te kunnen beoordelen moet de vergunninghouder gegevens over een overlevingsduur van minstens vijf jaar overleggen voor patiënten die aan de studies APN311-202 en APN311-302 deelnemen.	31 december 2021

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Qarziba 4,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
dinutuximab bèta

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml concentraat bevat 4,5 mg dinutuximab bèta.
Elke injectieflacon van 4,5 ml bevat 20 mg dinutuximab bèta.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Histidine, sucrose, polysorbaat 20, water voor injecties, zoutzuur.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon
20 mg/4,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.
Beechavenue 54,
1119PW, Schiphol-Rijk
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1191/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Qarziba

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG

Qarziba 4,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
dinutuximab bèta
Intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

20 mg/4,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Qarziba 4,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie dinutuximab bèta

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Qarziba en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Qarziba en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Qarziba bevat dinutuximab bèta, dat behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘monoklonale antilichamen’ worden genoemd. Dit zijn eiwitten, die specifiek andere unieke eiwitten in het lichaam herkennen en hieraan binden. Dinutuximab bèta bindt aan het molecuul met de naam disialoganglioside 2 (GD2), dat voorkomt op kankercellen, en dit activeert het afweersysteem van het lichaam waardoor dit de kankercellen gaat aanvallen.

Qarziba wordt gebruikt **voor de behandeling van neuroblastoom** waarvoor geldt dat er een grote kans bestaat dat het terugkomt na een reeks behandelingen, zoals een stamceltransplantatie om het afweersysteem opnieuw op te bouwen. Het wordt ook gebruikt voor de behandeling van neuroblastoom dat is teruggekomen (gereciveerd) of niet volledig kon worden behandeld met eerdere therapieën.

Voorafgaand aan de behandeling van gereciveerd neuroblastoom stabiliseert uw behandelend arts elke actief verergerende ziekte met andere passende maatregelen.

Uw arts besluit ook of de gelijktijdige toediening van een tweede geneesmiddel, interleukine-2, nodig is voor de behandeling van uw kanker.

Neuroblastoom is een vorm van kanker die groeit vanuit afwijkende zenuwcellen in het lichaam, met name in de klieren boven op de nieren. Het is een van de meest voorkomende vormen van kanker bij zuigelingen.

Het wordt gebruikt voor patiënten van 12 maanden en ouder.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een acute graft-versus-hostziekte van graad 3 of 4 of uitgebreide langdurige graft-versus-hostziekte.
Deze ziekte is een reactie waarbij **cellen van getransplanteerd weefsel cellen van de ontvanger aanvallen**.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Voordat u Qarziba krijgt, wordt uw bloed onderzocht om de functie van uw lever, longen, nieren en beenmerg te controleren.

U kunt last krijgen van het volgende wanneer u Qarziba voor het eerst krijgt en tijdens de behandeling:

- **pijn**
Pijn is een van de meest voorkomende bijwerkingen van Qarziba. Het treedt meestal op aan het begin van de infusie. Daarom geeft uw arts u passende pijnbestrijding die 3 dagen voor infusie van Qarziba wordt gestart en wordt voortgezet zolang Qarziba wordt gebruikt.
- **allergische reacties of andere infusiereacties**
Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u een reactie krijgt tijdens of na de infusie, zoals:
 - koorts, rillingen en/of lage bloeddruk
 - moeite met ademen
 - huiduitslag, galbulten.U krijgt een passende behandeling om deze reacties te voorkomen en tijdens de infusie van Qarziba wordt u nauwlettend op deze verschijnselen gecontroleerd.
- **lekkage uit kleine bloedvaten (capillaireleksyndroom)**
Lekkage van bloedbestanddelen uit kleine bloedvaten kan leiden tot zwelling van armen, benen en andere delen van het lichaam. Snelle bloeddrukdaling, licht gevoel in het hoofd en ademhalingsproblemen zijn ook tekenen.
- **oogproblemen**
Mogelijk merkt u veranderingen in uw gezichtsvermogen op.
- **problemen met uw zenuwen**
U kunt last krijgen van gevoelloosheid, een tintelend of branderig gevoel in handen, benen of armen, verminderd gevoel of zwakte bij beweging.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van deze problemen opmerkt.

Uw arts voert bloedonderzoek uit en kan uw ogen testen wanneer u dit geneesmiddel gebruikt.

Kinderen

Dit geneesmiddel mag niet worden gegeven aan kinderen jonger dan 12 maanden omdat er onvoldoende ervaring is opgedaan in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Qarziba nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Gebruik geen **geneesmiddelen die het afweersysteem onderdrukken** vanaf 2 weken voor de eerste dosis Qarziba tot 1 week na de laatste behandelkuur, tenzij uw arts dat voorschrijft. Voorbeelden van

geneesmiddelen die het afweersysteem onderdrukken zijn corticosteroiden gebruikt voor remming van een ontsteking of om afstoting van een getransplanteerd orgaan te voorkomen.

Vermijd **vaccinaties** tijdens behandeling met Qarziba en gedurende 10 weken erna.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Raadpleeg uw arts voor u Qarziba krijgt als u zwanger kunt worden. Aanbevolen wordt anticonceptie te gebruiken gedurende en tot 6 maanden na stopzetting van de behandeling met Qarziba. U mag Qarziba alleen gebruiken als uw arts van oordeel is dat de voordelen opwegen tegen de risico's voor een ongeboren kind.

Zeg het tegen uw arts als u borstvoeding geeft. Geef geen borstvoeding tijdens behandeling met Qarziba en gedurende 6 maanden na de laatste dosis. Het is niet bekend of het geneesmiddel in de moedermelk terecht kan komen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Qarziba heeft een aantal bijwerkingen die uw rijvaardigheid of het gebruik van machines kunnen beïnvloeden. Voer deze activiteiten niet uit als uw concentratie- en reactievermogen verminderd is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Een arts met ervaring wat betreft het gebruik van geneesmiddelen voor de behandeling van kanker houdt toezicht op uw behandeling. Het middel wordt aan u toegediend door een arts of verpleegkundige terwijl u in het ziekenhuis verblijft. Het wordt toegediend in een van uw aderen (intraveneuze infusie), meestal met gebruikmaking van speciale slangen (katheters) en een pomp. Tijdens en na de infusie wordt u regelmatig gecontroleerd op met de infusie samenhangende bijwerkingen.

Qarziba wordt aan u gegeven in vijf behandelkuren van 35 dagen en de infusie duurt 5 tot 10 dagen aan het begin van elke kuur. De aanbevolen dosis is **100 mg** dinutuximab bèta **per vierkante meter lichaamsoppervlak per behandelkuur**. De arts berekent uw lichaamsoppervlak aan de hand van uw lengte en gewicht.

Als uw arts gelijktijdige toediening overweegt van interleukine-2, wordt dit twee keer per kuur gegeven, door injectie onder de huid, elke keer gedurende 5 opeenvolgende dagen (voor en tijdens behandeling met Qarziba).

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- snelle zwelling van armen, benen en andere lichaamsdelen, snelle val in bloeddruk, licht in hoofd en moeite met ademen (capillaireleksyndroom)
- pijn in de buik, keel, borstkas, gezicht, handen, voeten, benen, armen, rug, nek, gewrichten of spieren

- allergische reactie en cytokinenvrijgavesyndroom met verschijnselen zoals zwelling van gezicht of keel, ademhalingsproblemen, duizeligheid, galbulten, snelle of voelbare hartslag, lage bloeddruk, galbulten, huiduitslag, koorts of misselijkheid.

Andere bijwerkingen en de frequenties ervan zijn onder andere:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- koorts, rillingen
- braken, diarree, obstipatie
- ontsteking van de mond en lippen (stomatitis)
- hoesten
- jeuk, huiduitslag
- lage bloeddruk, versnelde hartslag
- zuurstoftekort
- weefselzwelling (in het gezicht, lippen, rond het oog, in de onderste ledematen)
- gewichtstoename
- infectie, met name infectie die geassocieerd worden met de katheter die het geneesmiddel afgeeft
- hoofdpijn
- verwijde pupillen of abnormale reactie van de pupillen
- afwijkende bloed- of urinetests (bloedcellen en andere bestanddelen, leverfunctie, nierfunctie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- levensbedreigende infectie (sepsis)
- insulten
- agitatie, angst
- zenuwaandoening in de armen en/of benen (met abnormaal gevoel of zwakte), licht gevoel in het hoofd, beven, spierkrampen
- verlamming van de oogspieren, wazig zien, gevoeligheid voor licht, zwelling van het netvlies
- hoge bloeddruk
- hartfalen, vocht rond het hart
- ademhalingsfalen, vocht in de longen
- plotselinge samentrekking van de luchtwegen (bronchospasme, laryngospasme), snelle ademhaling
- verminderde eetlust, misselijkheid, opgezet buik, vochtophoping in de buikholte
- reacties op de injectieplaats, huidproblemen zoals roodverkleuring, droge huid, eczeem, overmatig zweten, reactie op licht
- niet kunnen plassen of minder plassen
- gewichtsafname, vochtverlies (dehydratie)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- shock vanwege kleiner volume lichaamsvocht
- vorming van bloedstolsels in de kleine bloedvaten (diffuse intravasale stolling)
- een vorm van allergie (serumziekte) met koorts, huiduitslag, gewrichtsontsteking
- een hersenaandoening die wordt gekenmerkt door hoofdpijn, verwardheid, insulten en verlies van gezichtsvermogen (posterieur reversibel encefalopathiesyndroom)
- darmontsteking, letsel van de lever
- nierfalen
- een aandoening waarbij enkele van de kleine aderen in de lever afgesloten raken (veno-occlusieve ziekte)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de kartonnen doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na opening moet Qarziba onmiddellijk worden gebruikt.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is dinutuximab bèta. 1 ml concentraat bevat 4,5 mg dinutuximab bèta. Elke flacon bevat 20 mg dinutuximab bèta in 4,5 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn histidine, sucrose, polysorbaat 20, water voor injecties, zoutzuur (voor pH-aanpassing).

Hoe ziet Qarziba eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Qarziba is een kleurloze tot lichtgele vloeistof in een heldere glazen injectieflacon met een rubber stop en aluminium verzegeling.

Elke kartonnen doos bevat 1 injectieflacon.

- **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**
EUSA Pharma (Netherlands) B.V.
Beechavenue 54,
1119PW, Schiphol-Rijk
Nederland
- **Fabrikant**
Millmount Healthcare Ltd
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
K32 YD60
Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Qarziba mag alleen in een ziekenhuis worden gebruikt en het moet worden toegediend onder toezicht van een arts met ervaring op het gebied van oncologische therapieën. Het moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die in staat is ernstige allergische reacties waaronder anafylaxie te behandelen in een setting waarin alle hulpmiddelen voor reanimatie direct beschikbaar zijn.

Dosering

Behandeling met dinutuximab bèta omvat 5 opeenvolgende kuren, elk van 35 dagen. De individuele dosis wordt vastgesteld op basis van het lichaamsoppervlak en dient in totaal 100 mg/m² per kuur te zijn.

Er zijn twee wijzen van toediening mogelijk:

- een continue infusie gedurende de eerste 10 dagen van elke kuur (in totaal 240 uur) met de dagelijkse dosis van 10 mg/m²
- of vijf dagelijkse infusies van 20 mg/m² toegediend in 8 uur, op de eerste 5 dagen van elke kuur.

Als IL-2 wordt gecombineerd met dinutuximab bèta, moet dit worden toegediend als subcutane injecties gedurende 5 opeenvolgende dagen twee keer per kuur. De eerste behandeling van 5 dagen moet beginnen 7 dagen voor de eerste infusie van dinutuximab bèta. De tweede behandeling van 5 dagen met IL-2 moet gelijktijdig starten met de infusie van dinutuximab bèta (dag 1 tot en met 5 van elke kuur). IL-2 wordt toegediend als 6×10⁶ IE/m²/dag, resulterend in een totale dosis van 60×10⁶ IE/m²/kuur.

Voorbereiding van het infuus

De oplossing voor infusie moet onder aseptische omstandigheden worden bereid. De oplossing mag niet worden blootgesteld aan direct zonlicht of warmte.

De voor de patiënt specifieke dagdosis Qarziba wordt berekend op basis van het lichaamsoppervlak. Qarziba moet aseptisch worden verdund tot de voor de patiënt specifieke concentratie/dosis met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie met daarin 1% humaan albumine (bijv. 5 ml 20% humaan albumine per 100 ml natriumchlorideoplossing).

- Voor continue infusies kan de oplossing voor infusie dagelijks vers worden bereid of in een hoeveelheid voldoende voor maximaal 5 dagen continue infusie. De dagdosis is 10 mg/m². De hoeveelheid oplossing die per dag moet worden geïnfundeed (binnen een behandelkuur van 10 opeenvolgende dagen), moet 48 ml bedragen met 240 ml voor een toediening van 5 dagen. Aanbevolen wordt om 50 ml oplossing te bereiden in een injectiespuit van 50 ml of 250 ml in een infusiezak die met de infusiepomp kan worden gebruikt, d.w.z. een overvulling van 2 ml (injectiespuit) of 10 ml (infusiezak) als compensatie voor het dode volume van de infusiesystemen.
- Voor herhaalde dagelijkse infusies is de dagdosis 20 mg/m² en de berekende dosis moet worden verdund in 100 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride met daarin 1% humaan albumine.

Toediening van het infuus

De oplossing voor infusie moet worden toegediend via een perifere of centrale intraveneuze lijn. Andere, gelijktijdig intraveneus toegediende middelen moeten via een afzonderlijke infusielijn worden afgegeven. De verpakking dient voor toediening visueel op deeltjes te worden geïnspecteerd. Aanbevolen wordt om tijdens de infusie een inlinefilter van 0,22 micrometer te gebruiken.

Voor continue infusies kan elk medisch hulpmiddel worden gebruikt dat geschikt is voor infusie met een snelheid van 2 ml per uur, bijv. een spuitinfusiepomp/infusor, elektronische draagbare infusiepomp. Denk eraan dat elastomeerpompen niet geschikt worden geacht voor gebruik in combinatie met inlinefilters.

Bewaren van de verdunde oplossing

Chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit is aangetoond gedurende maximaal 48 uur bij 25°C (injectiespuit van 50 ml) en gedurende maximaal 7 dagen bij 37°C (infusiezak van 250 ml), na cumulatieve opslag in een koelkast (2°C – 8°C) gedurende 72 uur.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities voor het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.