

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Qarziba 4,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml med konsentrat inneholder 4,5 mg dinutuksimab beta.
Hvert hetteglass inneholder 20 mg dinutuksimab beta i 4,5 ml.

Dinutuksimab beta er et muse-humant kimært monoklonalt IgG1-antistoff produsert i en mammalsk cellelinje (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Fargeløs til svakt gul væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Qarziba er indisert til behandling av høyrisiko nevroblastom hos pasienter fra 12 måneder og eldre som tidligere har fått induksjonskemoterapi og oppnådde minst delvis respons, etterfulgt av myeloablativ behandling og stamcelletransplantasjon, samt pasienter med tidligere tilbakefall av nevroblastom eller refraktært nevroblastom med eller uten rester av sykdom. Før behandling av tilbakefall av nevroblastom skal eventuell sykdom som utvikler seg aktivt, stabiliseres ved andre relevante tiltak.

Hos pasienter med tidligere tilbakefall av sykdom / refraktær sykdom og hos pasienter som ikke har oppnådd en fullstendig respons etter førstelinjebehandling, skal Qarziba kombineres med interleukin-2 (IL-2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Qarziba skal kun brukes på sykehus og må administreres under tilsyn av en lege med erfaring i bruken av onkologiske behandlinger. Det må administreres av helsepersonell som er kvalifisert til å håndtere alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert anafylaksi, i et miljø der gjenopplivningsutstyr er umiddelbart tilgjengelig.

Dosering

Behandling med Qarziba består av 5 etterfølgende runder. Hver behandlingsrunde består av 35 dager. Den individuelle dosen bestemmes basert på kroppsoverflaten og skal være totalt 100 mg/m² per runde.

Det er to mulige administrasjonsmåter:

- en kontinuerlig infusjon over de første 10 dagene av hver runde (totalt 240 timer) med en daglig dose på 10 mg/m²
- eller daglige infusjoner på 20 mg/m² administrert over 8 timer i de første 5 dagene av hver runde.

Når IL-2 kombineres med Qarziba, bør det administreres som subkutane injeksjoner på 6×10⁶ IE/m²/dag, i 2 perioder på 5 etterfølgende dager, noe som resulterer i en total dose på 60×10⁶ IE/m² per runde. Den første 5-dagers runden skal startes 7 dager før den første infusjonen av dinutuksimab beta, og den andre 5-dagers runden skal startes samtidig med infusjonen av dinutuksimab beta (dag 1 til 5 av hver runde med dinutuksimab beta).

Før hver behandlingsrunde starter skal de følgende kliniske parameterne evalueres, og behandlingen må utsettes til disse verdiene oppnås:

- Pulsoksymetri > 94 % i romluft
- Tilstrekkelig beinmargsfunksjon: absolutt nøytrofilitall på ≥ 500/mikrol, blodplattetall på ≥ 20 000/mikrol, hemoglobin > 8,0 g/dl
- Tilstrekkelig leverfunksjon: alaninaminotransferase (ALAT)/aspartataminotransferase (ASAT) < 5 ganger øvre normalgrense (ULN)
- Tilstrekkelig nyrefunksjon: kreatininclearance eller glomerulær filtrasjonshastighet (GRF) > 60 ml/min/1,73 m²

Dosemodifikasjon av dinutuksimab beta

Basert på legens evaluering av alvorlighetsgraden til bivirkningene av dinutuksimab beta, kan pasientene gjennomgå en dosereduksjon på 50 % eller et midlertidig avbrudd av infusjonen. Dette betyr at enten vil infusjonsperioden forlenges eller, hvis det tolereres av pasienten, infusjonshastigheten økes med opptil 3 ml/time (kontinuerlig infusjon) for å administrere den totale dosen.

Anbefalte dosemodifikasjoner for dinutuksimab beta

Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Alle	Grad 1–2	Reduser infusjonshastighet til 50 %. Fortsett infusjonen ved opprinnelig hastighet når situasjonen er løst
Overfølsomhetsreaksjoner	f.eks. hypotensjon	Avbryt infusjon, og administrer støttende tiltak. Fortsett infusjonen ved opprinnelig hastighet når situasjonen er løst
Utvidede pupiller med treg lysrefleks +/- fotofobi		Avbryt infusjon. Etter at situasjonen er løst, skal infusjonen fortsettes på 50 % hastighet
Alle	Grad ≥ 3	Avbryt infusjon, og administrer støttende tiltak. Fortsett med infusjon på 50 % hastighet hvis bivirkningen forsvinner eller forbedres til grad 1–2. Øk til opprinnelig hastighet når situasjonen har løst seg
	Tilbakevendende	Seponer infusjon. Gjenta neste dag hvis bivirkningen forsvinner
Overfølsomhetsreaksjoner	f.eks. bronkospasme, angioødem	Avbryt infusjon umiddelbart, og behandle som nødvendig (se pkt. 4.4).

		Gjenoppta behandlingen for etterfølgende runder
Kapillærlekkasjesyndrom		Avbryt infusjon, og administrer støttende tiltak. Gjenoppta ved 50 % hastighet hvis bivirkningen forsvinner eller forbedres til grad 1–2
Sentral nevrotoksisitet		Avbryt infusjon umiddelbart, utelukk andre medvirkende faktorer og behandle som nødvendig. Begrensede data er tilgjengelige om gjenopptatt behandling, og ingen anbefalinger kan gis

Behandling med dinutuksimab beta må seponeres permanent hvis følgende toksisiteter forekommer:

- Anafylaksi av grad 3 eller 4
- Langvarig perifer motorneuropati av grad 2
- Perifer neuropati av grad 3
- Syns-/øyetoksisitet av grad 3
- Hyponatremi av grad 4 (< 120 mEq/l) til tross for riktig væskehåndtering
- Tilbakevendende eller grad 4 kapillærlekkasjesyndrom (krever respiratorstøtte)
- Alvorlig sentral nevrotoksisitet som omfatter grad 3 eller 4 med betydelig langvarig neurologisk utfall uten påviselig årsak, tilbakevendende nevrotoksisitet av grad 1–3 og permanent neurologisk utfall
- Enhver grad av posterior reversibelt encefalopatisyndrom og transvers myelitt

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det finnes ingen data hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerheten og effekten av Qarziba hos barn under 12 måneder har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Qarziba er til intravenøs infusjon. Oppløsningen skal administreres via en perifer eller sentral intravenøs slange. Andre intravenøse midler som administreres samtidig, skal tilføres via en separat infusjonsslange (se pkt. 6.6).

For kontinuerlige infusjoner administreres oppløsningen med en hastighet på 2 ml per time (48 ml per dag) ved hjelp av en infusjonspumpe.

For daglige infusjoner over 8 timer administreres oppløsningen i en hastighet på ca. 13 ml per time.

Premedisinering bør alltid vurderes før hver infusjon startes (se pkt. 4.4).

For instruksjoner om fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Akutt grad 3 eller 4, eller omfattende kronisk transplantat-mot-vert-reaksjon (GvHD)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Smerter

Nevropatisk smerte oppstår som regel i begynnelsen av behandlingen og premedisinering med analgetika, inkludert intravenøse opioider, før hver infusjon av dinutuksimab beta er nødvendig. Trippelterapi, inkludert ikke-opioide analgetika (i henhold til retningslinjer fra WHO), gabapentin og opioider, anbefales for smertebehandling. Den individuelle dosen varierer i stor grad.

Ikke-opioide analgetika

Ikke-opioide analgetika skal brukes permanent under behandlingen, f.eks. paracetamol eller ibuprofen.

Gabapentin

Pasienten skal primes med 10 mg/kg/dag fra 3 dager før infusjonen av dinutuksimab beta. Den daglige dosen av gabapentin økes til 2×10 mg/kg/dag oralt den neste dagen og til 3×10 mg/kg/dag oralt dagen før oppstart av dinutuksimab beta-infusjon og etterpå. Den maksimale enkeltdosen med gabapentin er 300 mg. Denne doseringsplanen skal opprettholdes så lenge det er nødvendig for pasienten. Oral gabapentin skal trappes ned etter avvenning av intravenøs morfin-infusjon, senest etter at dinutuksimab beta-infusjonsbehandling er stoppet.

Opioider

Behandling med opioider er standard med dinutuksimab beta. Den første infusjonsdagen og -runden krever som regel en høyere dose enn etterfølgende dager og runder.

- Før oppstart av en kontinuerlig intravenøs morfin-infusjon må det startes en bolusinfusjon med morfin på 0,02 til 0,05 mg/kg/dag 2 timer før infusjonen med dinutuksimab beta.
- Deretter anbefales det en doseringshastighet på 0,03 mg/kg/time samtidig med infusjonen av dinutuksimab beta.
- Ved daglige infusjoner av dinutuksimab beta skal morfin-infusjon fortsettes ved en redusert hastighet (f.eks. 0,01 mg/kg/t) i 4 timer etter avsluttet infusjon av dinutuksimab beta.
- Ved kontinuerlig infusjon kan det være mulig, som respons på pasientens smertefornemmelse, å avvenne morfin over 5 dager ved å redusere doseringshastigheten progressivt (f.eks. til 0,02 mg/kg/t, 0,01 mg/kg/t, 0,005 mg/kg/time).
- Hvis kontinuerlig morfin-infusjon er nødvendig i mer enn 5 dager, må behandlingen gradvis reduseres med 20 % per dag etter den siste dagen med infusjon av dinutuksimab beta.

I tilfelle av kraftig nevropatisk smerte etter avvenning fra intravenøs morfin, kan oral morfinsulfat (0,2 til 0,4 mg/kg hver 4. til 6. time) administreres ved behov. For moderat nevropatisk smerte kan oral tramadol administreres.

Overfølsomhetsreaksjoner

Kraftige infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert cytokin frigjøringsyndrome (CRS), anafylaktiske reaksjoner og overfølsomhetsreaksjoner, kan forekomme til tross for bruken av premedisinering. Forekomst av en kraftig infusjonsrelatert reaksjon (inkludert CRS) krever at dinutuksimab beta-behandlingen seponeres umiddelbart, og akutt behandling kan være nødvendig.

Cytokin frigjøringsyndrome» manifesterer seg ofte innen minutter til timer av starten av første infusjon og karakteriseres av systemiske symptomer som feber, hypotensjon og urtikaria.

Anafylaktiske reaksjoner kan oppstå så tidlig som noen få minutter etter første infusjon av dinutuksimab beta og er som regel assosiert med bronkospasme og urtikaria.

Premedisinering

Premedisinering med antihistaminer (f.eks. difenhydramin) skal administreres via intravenøs injeksjon ca. 20 minutter før start av hver infusjon av dinutuksimab beta. Det anbefales at administrasjon av antihistaminer gjentas hver 4. til 6. time etter behov under infusjon av dinutuksimab.

Pasienter må overvåkes nøye for anafylaksi og allergiske reaksjoner, spesielt under den første og andre behandlingsrunden.

Behandling av overfølsomhetsreaksjoner

Intravenøs antihistamin, epinefrin (adrenalin) og prednisolon til intravenøs administrasjon skal være tilgjengelig i umiddelbar nærhet ved sengekanten under administrasjon av dinutuksimab beta for å behandle livstruende allergiske reaksjoner. Det anbefales at behandling av slike reaksjoner omfatter prednisolon administrert ved intravenøs bolus, og epinefrin administrert ved intravenøs bolus hvert 3. til 5. minutt etter behov i henhold til klinisk respons. I tilfelle av bronkial og/eller pulmonal overfølsomhetsreaksjon anbefales inhalasjon av epinefrin (adrenalin) og dette bør gjentas hver 2. time i henhold til klinisk respons.

Kapillærlekkasjesyndrom (CLS)

CLS karakteriseres av tap av vaskulær tonus og ekstravasasjon av plasmaproteiner og væske inn i området rundt vaskulaturen. CLS utvikler seg som regel innen timer etter behandlingsstart, mens kliniske symptomer (dvs. hypotensjon, takykardi) rapporteres å forekomme etter 2 til 12 timer. Grundig overvåkning av sirkulasjons- og respirasjonsfunksjonen er nødvendig.

Nevrologiske øyesykdommer

Øyesykdommer kan oppstå fordi dinutuksimab beta binder seg til synsnerveceller. Det er ikke nødvendig å justere dosen for å imøtekomme nedsatt syn som kan korrigeres med briller så lenge det anses som tålelig.

Behandlingen må avbrytes hos pasienter som opplever synstoksisitet av grad 3 (dvs. subtotalt synstap i henhold til toksisitetsskala). I tilfelle av øyeproblemer må pasienter raskt henvises til en øyespesialist.

Perifer nevropati

Sporadiske forekomster av perifer nevropati har blitt rapportert med Qarziba. Tilfeller av motorisk eller sensorisk nevropati som varer i mer enn 4 dager må evalueres, og ikke-inflammatoriske årsaker som sykdomsprogresjon, infeksjoner, metabolske syndromer og samtidig administrerte legemidler må utelukkes.

Behandlingen må seponeres permanent hos pasienter som opplever en hvilken som helst objektiv, forlenget svakhet som kan tilregnes administrasjon av dinutuksimab beta. For pasienter med moderat (grad 2) nevropati (motorisk med eller uten sensorisk) skal behandlingen avbrytes, og kan gjenopptas etter at de nevrologiske symptomene er gått tilbake.

Sentral nevrotoksisitet

Sentral nevrotoksisitet har blitt rapportert etter behandling med Qarziba. Dersom sentral nevrotoksisitet oppstår, skal infusjonen avbrytes umiddelbart og pasienten behandles symptomatisk. Andre medvirkende faktorer, som f.eks. aktiv infeksjon, metastatisk spredning av nevroblastom til CNS og samtidig bruk av nevrotoksiske legemidler, skal utelukkes.

Behandling med dinutuksimab beta skal seponeres permanent etter forekomst av alvorlig nevrotoksisitet som omfatter sentral nevrotoksisitet av grad 3 eller 4 med betydelig langvarig nevrologisk utfall uten påviselig årsak, tilbakevendende nevrotoksisitet av grad 1–3 og/eller permanent nevrologisk utfall og enhver grad av posterior reversibelt encefalopatisyndrom og transvers myelitt.

Systemiske infeksjoner

Pasienter har sannsynligvis nedsatt immunforsvar som følge av tidligere behandlinger. Ettersom de vanligvis har et sentralvenekateter *in situ*, står de i fare for å utvikle en systemisk infeksjon. Pasienter må ikke ha påvist systemisk infeksjon og eventuell identifisert infeksjon må være under kontroll før behandlingen startes.

Hematologiske toksisiteter

Det har blitt rapportert om forekomst av hematologiske toksisiteter med Qarziba, for eksempel erytropeni, trombocytopeni eller nøytropeni. Hematologiske toksisiteter av grad 4 som forbedres til minst grad 2 eller baselineverdier innen start av neste behandlingsrunde, krever ingen dosejustering.

Laboratorieavvik

Regelmessig overvåkning av leverfunksjon og elektrolytter anbefales.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. En risiko for indirekte reduksjon av CYP-aktivitet på grunn av høyere TNF- α - og IL-6-nivåer og derfor interaksjoner med samtidig brukte legemidler kan ikke utelukkes.

Kortikosteroider

På grunn av deres immunsuppressive aktivitet er samtidig bruk med kortikosteroider ikke anbefalt innen 2 uker før den første behandlingsrunden og inntil 1 uke etter den siste behandlingsrunden med dinutuksimab beta, bortsett fra i livstruende situasjoner.

Vaksinasjoner

Vaksinasjoner skal unngås under administrasjon av dinutuksimab beta inntil 10 uker etter den siste behandlingsrunden, på grunn av immunstimuleringen gjennom dinutuksimab beta og mulig risiko for sjeldne nevrologiske toksisiteter.

Intravenøs immunglobulin

Samtidig bruk av intravenøse immunglobuliner er ikke anbefalt da de kan interferere med dinutuksimab beta-avhengig cellulær cytotoxiskitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data hos gravide kvinner. Det finnes ingen data fra dyrestudier med hensyn på teratogenisitet eller embryotoksisitet. Dinutuksimab beta-mål (GD2) uttrykkes på nervevev, spesielt under embryoføtal utvikling, og kan krysse morkaken. Qarziba kan derfor forårsake fosterskade når det administreres til gravide kvinner.

Qarziba skal ikke brukes ved graviditet.

Amming

Det finnes ingen data hos ammende kvinner. Det er ukjent om dinutuksimab beta blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming skal opphøre ved behandling med Qarziba og i 6 måneder etter den siste dosen.

Fertilitet

Effekten av dinutuksimab beta på fertilitet hos mennesker er ikke kjent. Det har ikke blitt utført dedikerte fertilitetsstudier på dyr, men det ble ikke observert noen negative effekter på reproduksjonsorganer i toksisitetsstudier utført på marsvin og cynomolgus-aper.

Qarziba skal ikke brukes hos kvinner som kan bli gravide, som ikke bruker prevensjon. Det anbefales at kvinner som kan bli gravide, bruker prevensjon i 6 måneder etter at behandlingen med dinutuksimab beta er seponert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dinutuksimab beta har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter skal ikke bruke eller kjøre maskiner under behandling med dinutuksimab beta.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerheten til dinutuksimab beta har blitt evaluert hos 628 pasienter med høyrisiko nevroblastom og tilbakevendende eller refraktært nevroblastom, som har fått dinutuksimab beta som en kontinuerlig infusjon (212) eller som gjentatte daglige infusjoner (416). Det ble kombinert med isotreonin hos de fleste pasientene og med IL-2 hos 307 pasienter.

De vanligste bivirkningene var pyreksi (88 %) og smerter (77 %) som forekom til tross for behandling med analgetika. Andre hyppige bivirkninger var overfølsomhet (74,1 %), oppkast (57 %), diaré (51 %), kapillærlekkasjesyndrom (40 %), anemi (72,3 %), nøytropeni (52 %), trombocytopeni (49,6 %) og hypotensjon (42,2 %).

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i kliniske studier er listet opp etter organklassesystem og frekvens, og er oppsummert i tabellen nedenfor. Disse bivirkningene er presentert etter MedDRA-databasen for organklassesystem og frekvens. Frekvenskategoriene er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert med synkende alvorlighetsgrad. Bivirkningstypene sett etter markedsføring er sammenfallende med bivirkningene sett i kliniske studier.

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (inkludert pneumoni, hudinfeksjon, herpesvirusinfeksjon, myelitt, encefalomyelitt), enhetsrelatert infeksjon	Sepsis	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi, leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni	Lymfopeni	Utbredt intravaskulær koagulasjon, eosinofili
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet, cytokin frigjøringssyndrom	Anafylaktisk reaksjon	Serumsykdom
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Væskeretensjon	Nedsatt appetitt, hypoalbuminemi, hyponatremi, hypokalemi, hypofosfatemi, hypomagnesemi, hypokalsemi, dehydrering	
Psykiatriske lidelser		Agitasjon, angst	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Perifer nevropati, anfall, parestesi, svimmelhet, tremor	Økt interkranielt trykk, posterior reversibelt encefalopatisyndrom

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Mydriasis, pupillotoni, øyeødem (øyelokk, periorbitalt)	Oftalmoplegi, papilleødem, akkomodasjonsproblemer, tåkesyn, fotofobi	
Hjertesykdommer	Takykardi	Hjertesvikt, venstre ventrikkel dysfunksjon, perikardial effusjon	
Karsykdommer	Hypotensjon, kapillærlekkasjesyndrom	Hypertensjon	Hypovolemisk sjokk, veno-okklusiv sykdom
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hypoksi, hoste	Bronkospasme, dyspné, respirasjonssvikt, lungeinfiltrasjon, lungeødem, hydrothorax, takypné, larynxspasme	
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast, diaré, forstoppelse, stomatitt	Kvalme, leppeødem, ascites, abdominal distensjon, ileus, tørre lepper	Enterokolitt
Sykdommer i lever og galleveier			Hepatocellulær skade
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus, utslett, urtikaria	Dermatitt (inkludert eksfoliativ), erytem, tørr hud, hyperhidrose, petekkier, fotosensitivitetsreaksjon	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer	
Sykdommer i nyre og urinveier		Oliguri, urinretensjon, hyperfosfaturi, hematuri, proteinuri	Nyresvikt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi, frysninger, smerter*, perifert ødem, ansiktsødem	Reaksjoner på injeksjonsstedet	
Undersøkelser	Vektøkning, økte transaminaser, økt gamma-glutamyltransferase, økt bilirubin i blodet, økt kreatinin i blodet	Vektnedgang, redusert glomerulær filtrasjonshastighet, hypertriglyseridemi, forlenget varighet av aktivert delvis tromboplastin, forlenget varighet av protrombin, forlenget varighet av trombin	

*omfatter abdominalsmerter, smerter i ekstremiteter, orofaryngeale smerter og rygg smerter rapportert hos > 10 % av pasientene. I tillegg var andre vanlige rapporterte smertetyper artralgi, smerter på injeksjonsstedet, muskel- og skjelettsmerter, brystsmerter og nakkesmerter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet

De hyppigste overfølsomhetsreaksjonene omfattet hypotensjon (42,2 %), urtikaria (15 %) og bronkospasme (5,3 %). Cytokin frigjøringsyndrom ble også rapportert hos 32 % av pasientene. Alvorlige anafylaktiske reaksjoner forekom hos 3,5 % av pasientene.

Smerter

Smerter forekommer som regel under den første infusjonen av dinutuksimab beta og reduseres i løpet av behandlingsrundene. De vanligste typene smerter som pasienter rapporterte var abdominalsmerter, smerter i ekstremiteter, rygg smerter, brystsmerter eller artralgi.

Kapillærlekkasjesyndrom (CLS)

Totalt sett var 10 % av CLS alvorlig (grad 3–4), og frekvensen ble redusert over behandlingsrundene.

Øyeproblemer

Disse inkluderte nedsatt syn som kan korrigeres med briller, samt mydriasis (10,7 %), periorbitalt ødem og øyelokksødem (7,1 %), tåkesyn (3 %) eller fotofobi (3 %) som vanligvis var reversibel etter seponering av behandling. Alvorlige øyesykdommer ble også rapportert, inkludert oftalmoplegi (2 %) og optisk atrofi.

Perifer nevropati

Både motorisk og sensorisk perifer nevropati har blitt rapportert hos totalt 9 % av pasientene. De fleste hendelsene var av grad 1–2 og løste seg.

Sentral nevrotoksisitet

Det er mottatt rapporter om sentral nevrotoksisitet og alvorlig nevrotoksisitet, inkludert posterior reversibelt encefalopatisyndrom (0,7 %) og anfall (1,7 %).

Sikkerhetsprofil med og uten IL-2

Kombinasjonen av Qarziba med IL-2 øker risikoen for bivirkninger sammenlignet med Qarziba uten IL-2, spesielt for henholdsvis pyreksi (92 % kontra 79 %), CLS (50 % kontra 25 %), smerter forbundet med dinutuksimab beta (75 % kontra 63 %), hypotensjon (43 % kontra 26 %) og perifer nevropati (14 % kontra 7 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det har ikke blitt rapportert om noen tilfeller av overdosering med dinutuksimab beta. Ved overdosering skal pasienter observeres nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og støttende behandling administreres etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FX06

Virkningsmekanisme

Dinutuksimab beta er et kimært monoklonalt IgG1-antistoff som er spesielt rettet mot karbohydratdelen av disialogangliosid 2 (GD2) som overuttrykkes på nevroblastomceller.

Farmakodynamiske effekter

Dinutuksimab beta har vist seg *in vitro* å binde seg til neuroblastomcellelinjer kjent for å uttrykke GD2 og for å indusere både komplementavhengig cytotoxicitet (CDC) og antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet (ADCC). I nærvær av humane effektorceller, inkludert nukleærceller og granulocytter i perifert blod fra normale humane donorer, ble dinutuksimab beta funnet å mediere lysing av humant neuroblastom og melanomcellelinjer på en doseavhengig måte. I tillegg demonstrerte *in vivo*-studier at dinutuksimab beta kunne undertrykke levermetastaser i en syngen levermetastasemusemodell.

Nevrotoksitet assosiert med dinutuksimab beta kommer sannsynligvis av induksjonen av mekanisk allodynisme som kan være mediert av reaktiviteten til dinutuksimab beta med GD2-antigenet på overflaten av perifere nervefibre og myelin.

Klinisk effekt

Effekten av dinutuksimab beta har blitt evaluert i en randomisert, kontrollert studie som sammenlignet administrasjonen av dinutuksimab beta med eller uten IL-2 i førstelinjebehandling av pasienter med høyrisiko neuroblastom, og i to enarmede studier i refraktær setting eller i forbindelse med tilbakefall.

Refraktære pasienter eller pasienter med tilbakefall

I et «compassionate use»-program (studie 1) fikk 54 pasienter 10 mg/m²/dag med dinutuksimab beta gitt via kontinuerlig 10-dagers intravenøs infusjon i en behandlingsrunde på 5 uker samtidig med subkutan IL-2 (6×10⁶ IE/m²/dag gitt på dagene 1–5 og 8–12 av hver runde) og etterfulgt av oral isotreonin-behandling (160 mg/m²/dag i 14 dager per runde). Det samme behandlingsregimet ble brukt i en fase II-studie (studie 2) med 44 pasienter.

Totalt hadde disse 98 pasientene primær refraktært neuroblastom (40) eller neuroblastom med tilbakefall (49) med ytterligere 9 pasienter inkludert etter førstelinjebehandling. Det var 61 gutter og 37 jenter i alderen 1 til 26 år (median 5 år). De fleste hadde en innledende diagnose av INSS-sykdom stadium 4 uten MYCN-forsterkning (16 % av forsøkspersonene hadde MYCN-forsterkede tumorer og hos 14 % manglet denne informasjonen). De fleste pasientene med sykdom med tilbakefall ble inkludert etter sitt første tilbakefall, og median tid fra diagnose til første tilbakefall var ca. 14 måneder. Behandling av sykdom før immunterapi omfattet intensivt kjemoterapiregime etterfulgt av autolog stamcelletransplantasjon (ASCT), strålebehandling og kirurgi. Ved baseline hadde 72 pasienter målbar sykdom og 26 pasienter hadde ingen påviselig sykdom.

Overlevelsesrater (hendelsesfri overlevelse, total overlevelse) er presentert etter type sykdom i tabell 1. Den totale responsraten (fullstendig respons pluss delvis respons) hos pasienter med påvist sykdom ved baseline var 36 % (95 % konfidensintervall [25; 48]) og var bedre hos pasienter med refraktær sykdom (41 % [23; 57]) enn hos pasienter med sykdom med tilbakefall (29 % [15; 46]).

Tabell 1: Rater for hendelsesfri overlevelse (EFS) og total overlevelse (OS) hos pasienter med tilbakefall og refraktære pasienter

		Studie 1 N=29	Studie 2 N=19	Studie 1 N=15	Studie 2 N=25
		Pasienter med tilbakefall		Refraktære pasienter	
EFS	1 år	45 %	42 %	58 %	60 %
	2 år	31 %	37 %	29 %	56 %
OS	1 år	90 %	74 %	93 %	100 %
	2 år	69 %	42 %	70 %	78 %

Førstelinjepasienter som mottok autolog stamcelletransplantasjon

I studie 3 ble pasienter med høyrisiko nevroblastom inkludert etter at de hadde fått induksjonskjemoterapi og oppnådd i det minste en delvis respons, deretter myeloablativ behandling og stamcelletransplantasjon. Pasienter med progressiv sykdom ble utelukket. Dinutuksimab beta ble administrert ved en dose på 20 mg/m²/dag i 5 dager på rad, gitt ved 8-timers intravenøs infusjon i en behandlingsrunde på 5 uker, og ble kombinert med isotreonin og med eller uten subkutan IL-2 i tillegg, med samme doseringer som i de tidligere studiene.

Totalt 370 pasienter ble randomisert og fikk behandling. Disse omfattet 64 % mannlige og 36 % kvinnelige pasienter med en median alder på 3 år (0,6 til 20); 89 % hadde en tumor INSS stadium 4, og MYCN-forsterkning ble rapportert i 44 % av tilfellene. Det primære effektendepunktet var 3-årig EFS, og det sekundære endepunktet var OS. Rater for EFS og OS er presentert i tabell 2 og 3 i henhold til påvisning av sykdom ved baseline.

For pasienter uten påvist sykdom ved baseline førte ikke tillegget av IL-2 til forbedring av EFS og OS.

Tabell 2: Rater for hendelsesfri overlevelse (EFS) og total overlevelse (OS) (95 % konfidensintervall) hos pasienter uten påvist sykdom ved baseline (fullstendig respons på første behandling)

Effekt	Uten IL-2 N=104			Med IL-2 N=107		
	1 år	2 år	3 år	1 år	2 år	3 år
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]

Tabell 3: Rater for hendelsesfri overlevelse (EFS) og total overlevelse (OS) (95 % konfidensintervall) hos pasienter med påvist sykdom ved baseline (ikke fullstendig respons på første behandling)

Effekt	Uten IL-2 N=73			Med IL-2 N=76		
	1 år	2 år	3 år	1 år	2 år	3 år
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]

Immunogenisitet

I 3 kliniske studier var forekomsten av ADA 57,1 % (112/196) hos forsøkspersoner klassifisert som ADA-positive basert på minst én målbar ADA-respons i løpet av behandlingen. Nøytraliserende antistoffaktivitet ble observert hos 63,5 % (54/85) av ADA-positive forsøkspersoner i 2 studier. Det var en generell tendens til lavere konsentrasjon av dinutuksimab beta ved økende ADA-titer (lav, middels og høy). Hos 16,8 % av forsøkspersonene (33/196) med høy ADA-titer påvirket reduksjonen i dinutuksimab beta-konsentrasjon farmakodynamisk respons. Basert på tilgjengelige data er det ikke mulig å fastslå en kvantitativ sammenheng mellom ADA-titer og innvirkning på effekt.

Det ble ikke observert noen klar sammenheng mellom ADA-respons og relevante utvalgte sikkerhetsrelaterte hendelser.

Fra et effekt- og sikkerhetsperspektiv er det ikke grunnlag for å justere eller avbryte behandling basert på målt ADA-respons.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Qarziba i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved nevroblastom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet av etiske grunner. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Dinutuksimab beta har blitt undersøkt ved bruk av korttidsinfusjoner (STI – fem dager med åtte timers infusjon av 20 mg/m²/dag) og langtidsinfusjoner (LTI - ti dagers kontinuerlig infusjon 100 mg/m²).

Absorpsjon

Dinutuksimab beta administreres som en intravenøs infusjon. Maksimal konsentrasjon (gjennomsnitt (± SD)) på slutten av langtidsinfusjonen var 11,2 (± 3,3) mg/l. Andre administrasjonsveier har ikke blitt undersøkt.

Distribusjon

Estimert populasjonsgjennomsnitt (± SD) for sentralt distribusjonsvolum var 2,04 (± 1,05) liter og for perifert distribusjonsvolum 2,65 (± 1,01) liter.

Biotransformasjon

Metabolismen til dinutuksimab beta har ikke blitt undersøkt. Som et protein forventes det at dinutuksimab beta metaboliseres til små peptider og individuelle aminosyrer av ubikvitære proteolytiske enzymer.

Eliminasjon

Clearance etter LTI var 0,72 (± 0,24) l/d/m². Akkumuleringsratio for C_{max} var 1,13 (± 0,54) etter 5 LTI-runder (gjennomsnitt (± SD)). Tilsynelatende terminal eliminasjons t_{1/2} var 8,7 (± 2,6) dager (gjennomsnitt (± SD)). Clearance av dinutuksimab beta økte ved høy ADA-titer uavhengig av nøytraliserende aktivitet. (Se Immunogenisitet i pkt. 5.1).

Linearitet/ikke-linearitet

Variasjoner i dose ved første infusjon i studie 2 viste en doseproporsjonal økning i eksponering (AUC_∞) opp til den anbefalte dosen på 100 mg/m² per runde i 10 dager.

Spesifikke populasjoner

Pasientenes alder varierte fra 1 til 27 år (median 6 år). Kroppsvekt varierte fra 9 til 75 kg (median 18,5 kg) og kroppsoverflateareal varierte fra 0,44 til 1,94 m² (median 0,75 m²). En to-kompartments populasjonsfarmakokinetisk modell med førsteordens eliminasjon fra det sentrale kompartiment ble utviklet ved bruk av data fra 224 pasienter i fire studier (STI 30 pasienter, LTI 194 pasienter). Parametre for distribusjonsvolum og clearance økte i alle intervaller ved økende kroppsstørrelse. Kroppsvekt og ADA-titer var kovariater for clearance mens kroppsstørrelse, alder og samtidig administrasjon av IL-2 var kovariater for distribusjonsvolum.

Alder

De populasjonsfarmakokinetiske analysene viste sammenlignbar eksponering for dinutuksimab beta hos pasienter i alle undersøkte aldre ved dosen 100 mg/m².

Kjønn

Den populasjonsfarmakokinetiske analysen med 89 kvinnelige (40 %) og 135 mannlige (60 %) pasienter viste ingen klinisk relevant effekt av kjønn på farmakokinetikken til dinutuksimab beta.

Etnisitet

Da den populasjonsfarmakokinetiske analysen hovedsakelig omfattet kaukasiere (92,9 %), ble etnisitet ikke formelt undersøkt som en mulig farmakokinetisk kovariat.

Vekt

Dosering basert på kroppsoverflateareal gir lik eksponering i alle populasjoner.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier har blitt utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Nyrefunksjon var ikke en signifikant kovariat i populasjonsfarmakokinetiske analyser som inkluderte pasienter med normal nyrefunksjon og mild nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier har blitt utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Forsøkspersoner med $ALAT > 3 \times ULN$ og forsøkspersoner med $ALAT \leq 3 \times ULN$ hadde sammenlignbar farmakokinetikk.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksisitet

Dinutuksimab beta har blitt administrert til unge hann- og hunnmarsvin, samt unge hann- og hunncynomolgus-aper som regimer med gjentatt dosering som overskred den anbefalte kliniske dosen. Funn som er verdt å legge merke til omfattet endringer (reduksjon) i tymusvekt, samt endringer i beinmarg (atrofi som påvirket myeloid og erytroid prekursorceller). Endringene i beinmargen var milde til alvorlige og bedret seg etter at doseringen ble stoppet. Det ble ikke observert noe effekter på kardiovaskulære funksjoner (EKG, blodtrykk) hos aper.

Annet

Ingen prekliniske studier for å evaluere dinutuksimab betas potensial for å forårsake karsinogenisitet, gentoksisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet har blitt utført. I toksisitetsstudier ved gjentatt dosering på marsvin og cynomolgus-aper ble ingen skadelige effekter av dinutuksimab beta observert på reproduksjonsorganer ved eksponeringsnivåer over kliniske nivåer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Histidin
Sukrose
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre (til justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år

Fortynnet oppløsning (infusjonsvæske, oppløsning)

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert i opptil 48 timer ved 25 °C (sprøyte på 50 ml) og i opptil 7 dager ved 37 °C (infusjonspose på 250 ml) etter kumulativ oppbevaring i kjøleskap (2 °C - 8 °C) i 72 timer (se pkt. 6.6).

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider under bruk og forhold før bruk ansvaret til brukeren, og skal normalt sett ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre det har blitt utført en fortykning under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Oppbevar hetteglaset i ytteresken for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortykning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart hetteglass, type 1 (6 ml) med halobutylgummipropp og «flip-off»-lokk i aluminium som inneholder et uttrekkbart volum på 4,5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hver eske inneholder 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Infusjonsvæske, oppløsning må klargjøres under aseptiske forhold. Oppløsningen må ikke eksponeres for direkte sollys eller varme.

Den pasientspesifikke daglige dosen med Qarziba beregnes basert på kroppsoverflaten (se pkt. 4.2). Qarziba må fortynnes aseptisk til den pasientspesifikke konsentrasjonen/dosen med 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning som inneholder 1 % humant albumin (f.eks. 5 ml humant albumin, 20 % per 100 ml natriumkloridoppløsning).

For kontinuerlige infusjoner kan infusjonsvæske, oppløsning klargjøres på nytt daglig eller tilstrekkelig for opptil 5 dager med kontinuerlig infusjon. Den daglige dosen er 10 mg/m². Mengden oppløsning som skal infunderes per dag (innen en behandlingsrunde på 10 dager på rad), skal være 48 ml med 240 ml for en 5-dagers dose. Det anbefales å klargjøre 50 ml oppløsning i en sprøyte på 50 ml eller 250 ml i en infusjonspose som er egnet for bruk med infusjonspumpe, dvs. overfylling på 2 ml (sprøyte) eller 10 ml (infusjonspose) for å tillate infusjonssystemenes dødvolum.

For gjentatte daglige 8-timers infusjoner er den daglige dosen 20 mg/m², og den beregnede dosen skal fortynnes i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning som inneholder 1 % humant albumin.

Infusjonsvæske, oppløsning skal administreres via en perifer eller sentral intravenøs slange. Andre intravenøse, samtidig administrerte midler skal tilføres via en separat infusjonsslange. Beholderen må inspiseres visuelt for partikler før administrasjon. Det anbefales at det brukes et filter på 0,22 mikrometer i slangen under infusjon.

For kontinuerlige infusjoner kan det brukes et hvilket som helst medisinsk utstyr kompatibelt med en infusjonshastighet på 2 ml per time, f.eks. sprøyteinfusjonspumper/«infusors», elektroniske ambulatoriske infusjonspumper. Merk at elastomeriske pumper ikke anses som egnede i kombinasjon med slangefiltre.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1191/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. mai 2017
Dato for siste fornyelse: 6. januar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For å innhente data om smerte og behandling av den, effekten på perifert nervesystem og sentralnervesystem, inkludert nedsatt syn, langsiktig sikkerhet og langsiktig effektivitet, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av en studie basert på data avledet fra et register av pasienter med høyrisiko nevroblastom.	Årlige rapporter skal sendes inn
For å evaluere tilleggseffekten av IL-2 hos pasienter med tilbakevendt refraktært nevroblastom skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av studien APN311-202v3.	31. desember 2021

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Qarziba 4,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
dinutuksimab beta

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml med konsentrat inneholder 4,5 mg dinutuksimab beta.
Hvert hetteglass på 4,5 ml inneholder 20 mg dinutuksimab beta.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Histidin, sukrose, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
20 mg/4,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1191/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Legemiddel underlagt reseptplikt.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Qarziba

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Qarziba 4,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
dinutuksimab beta
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

20 mg/4,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Qarziba 4,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning dinutuksimab beta

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Qarziba er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Qarziba
3. Hvordan du bruker Qarziba
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Qarziba
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Qarziba er og hva det brukes mot

Qarziba inneholder dinutuksimab beta, som tilhører en gruppe legemidler som kalles «monoklonale antistoffer». Disse er proteiner som spesifikt gjenkjenner og binder seg til andre unike proteiner i kroppen. Dinutuksimab beta binder seg til et molekyl som kalles disialogangliosid 2 (GD2) som finnes på kreftceller. Dette aktiverer kroppens immunforsvar slik at det angriper kreftcellene.

Qarziba **brukes til å behandle nevroblastom** som har en høy risiko for å komme tilbake etter en rekke behandlinger, inkludert stamcelletransplantasjon til gjenoppbygging av immunforsvaret. Det brukes også til å behandle nevroblastom som har kommet tilbake (tilbakefall) eller som ikke ble fullstendig behandlet med tidligere behandlinger.

Før behandling av nevroblastom som har kommet tilbake, vil legen som behandler deg stabilisere eventuell aktiv sykdom på andre passende måter.

Legen din kommer videre til å bestemme om det er nødvendig å gi et annet legemiddel, interleukin-2, samtidig for å behandle kreften din.

Nevroblastom er en krefttype som vokser fra unormale nerveceller i kroppen, spesielt i kjertlene over nyrene. Det er en av de vanligste krefttypene tidlig i barndommen.

Det brukes til pasienter i alderen 12 måneder og eldre.

2. Hva du må vite før du bruker Qarziba

Bruk ikke Qarziba

- dersom du er **allergisk** overfor dinutuksimab beta eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- har akutt alvorlig eller livstruende (grad 3 eller 4) eller kronisk (omfattende, langvarig) transplantat-mot-vert sykdom.
Denne sykdommen er en reaksjon der **cellene i transplantert vev angriper celler hos mottakeren (pasienten)**.

Advarsler og forsiktighetsregler

Før du får Qarziba kommer det til å bli tatt blodprøver for å sjekke lever-, nyre-, lunge- og beinmargsfunksjoner.

Det kan hende du merker følgende når du først mottar Qarziba og i løpet av behandlingen:

- **Smerter**
Smerter er én av de vanligste bivirkningene ved Qarziba. Det oppstår som regel i begynnelsen av infusjonen. Legen din kommer derfor til å gi deg en passende smertebehandling som starter 3 dager før og fortsetter under bruken av Qarziba.
- **Allergiske reaksjoner eller andre infusjonsrelaterte reaksjoner**
Snakk med lege eller sykepleier dersom du får noen slags reaksjon under eller etter infusjonen, for eksempel:
 - feber, skjelving og/eller lavt blodtrykk
 - puste vansker
 - hudutslett, elveblestDu kommer til å motta passende behandling for å forhindre disse reaksjonene og til å bli nøye overvåket for å se etter disse symptomene under infusjonen av Qarziba.
- **Lekkasje fra små blodkar (kapillært lekkasjesyndrom)**
Lekkasje av blodkomponenter fra små blodkar kan forårsake rask hevelse i armer, bein og andre deler av kroppen. Ytterligere tegn er raskt fall i blodtrykk, svimmelhet og puste vansker.
- **Øyeproblemer**
Det kan hende du merker endringer i synet ditt.
- **Nerveproblemer**
Det kan hende du merker nummenhet, prikking eller brennende følelse i hendene, føttene, beina eller armene, eller redusert følelse eller svakhet under bevegelse.
- **Ryggmargs- og hjerneproblemer (sentralnervesystemet, CNS)**
Snakk med lege eller sykepleier dersom du får noen form for CNS-symptomer, for eksempel: betydelig langvarig nevrologisk utfall uten klar årsak, slik som muskelsvakhet eller tap av muskelstyrke i ben (eller armer), eller bevegelsesvansker eller uvanlige følelser og nummenhet, vedvarende eller plutselig innsettende hodepine, eller tiltagende tap av hukommelse og kognitive evner, subtile personlighetsendringer, konsentrasjonssvikt, slapphet og tiltagende tap av bevissthet.

Snakk med lege umiddelbart hvis du merker noen av disse problemene.

Legen kan velge å avbryte behandlingen din dersom du får noen av problemene som er nevnt her. I noen tilfeller kan behandlingen din gjenopptas etter en pause eller med langsommere hastighet, men noen ganger må den avsluttes helt.

Legen din kommer til å ta blodprøver og muligens øyetester mens du tar dette legemidlet.

Barn

Dette legemidlet skal ikke gis til barn under 12 måneder, da det er utilstrekkelig erfaring hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Qarziba

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk ikke **legemidler som hemmer immunforsvaret**, fra 2 uker før den første dosen av Qarziba til 1 uke etter den siste behandlingsrunden, med mindre det foreskrives av legen din. Eksempler på legemidler som hemmer immunforsvaret, er kortikosteroider som brukes for å redusere betennelse eller forhindre avstøting av organtransplantater.

Unngå **vaksinasjoner** under behandling med Qarziba og i 10 uker etterpå.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Snakk med lege før du mottar Qarziba dersom du kan bli gravid. Det anbefales å bruke prevensjon i 6 måneder etter at behandlingen med Qarziba er stoppet. Du skal bare bruke Qarziba dersom legen din vurderer at nytten veier opp for risikoen for fosteret.

Snakk med lege dersom du ammer. Du skal ikke amme under behandling med Qarziba, og i 6 måneder etter den siste dosen. Det er ikke kjent om legemidlet skilles ut i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Qarziba har flere bivirkninger som kan påvirke evnen din til å kjøre bil og å bruke maskiner. Ikke utfør disse aktivitetene dersom konsentrasjons- og reaksjonsevnen din er påvirket.

3. Hvordan du bruker Qarziba

En lege med erfaring i bruken av legemidler til behandling av kreft kommer til å føre tilsyn med behandlingen din. Den kommer til å bli gitt til deg av en lege eller sykepleier mens du er på sykehuset. Den gis i en av blodårene dine (intravenøs infusjon), som regel ved hjelp av spesielle slanger (katetre) og en pumpe. Under og etter infusjonen kommer det regelmessig til å sjekkes om du får noen infusjonsrelaterte bivirkninger.

Qarziba kommer til å bli gitt deg i 5 behandlingsrunder på 35 dager per runde, og infusjonen kommer til å vare i 5 eller 10 dager i begynnelsen av hver runde. Den anbefalte dosen er **100 mg** dinutuksimab beta **per kvadratmeter med kroppsoverflate per behandlingsrunde**. Legen kommer til å regne ut kroppsoverflaten din ved hjelp av høyden og vekten din.

Dersom legen din bestemmer at du samtidig skal få interleukin-2, kommer det til å bli gitt i to perioder, som injeksjon under huden, hver periode i 5 dager på rad (før og under behandling med Qarziba).

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noe av det følgende:

Svært vanlige (kan berøre flere enn 1 av 10 personer):

- Rask hevelse i armer, bein og andre kroppsdeler, raskt fall i blodtrykk, svimmelhet og pustevansker (kapillært lekkasjesyndrom)
- Smerter i magen, halsen, brystet, ansiktet, hendene, føttene, beina, armene, nakken, ledd eller muskler
- Allergiske reaksjoner og cytokin frigjøringsyndrom med symptomer som hevelse i ansiktet eller halsen, pustevansker, svimmelhet, elveblest, rask og merkbar hjerterytme, lavt blodtrykk, utslett, feber eller kvalme

Andre bivirkninger og hyppigheten av dem omfatter:

Svært vanlige (kan berøre flere enn 1 av 10 personer):

- Feber, frysninger
- Oppkast, diaré, forstoppelse
- Betennelse i munnen og leppene (stomatitt)
- Hoste
- Kløe, utslett
- Lavt blodtrykk, økt hjerterytme
- Oksygenmangel
- Hevelse i vev (i ansiktet, leppene, rundt øynene, i de nedre lemmene)
- Vektøkning
- Infeksjon, spesielt infeksjon forbundet med katetret som tilfører legemidlet
- Hodepine
- Utvidede pupiller eller unormale pupillreaksjoner
- Unormale blod- eller urinprøver (blodceller og andre komponenter, leverfunksjon, nyrefunksjon)

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer):

- Livstruende infeksjon (sepsis)
- Anfall
- Agitasjon, angst
- Nervesykdommer i armene og/eller bein (med unormale følelser eller svakhet), svimmelhet, skjelving, muskelspasmer
- Lammelse av øyemusklene, tåkesyn, lysfølsomhet, hevelse i netthinne
- Høyt blodtrykk
- Hjertesvikt, væske rundt hjertet
- Respirasjonssvikt, væske i lungene
- Plutselig restriksjon i luftveiene (bronkospasme, larynxspasme), rask pust
- Nedsatt appetitt, kvalme, utvidelse av magen, væskeoppsamling i bukhulen
- Reaksjoner på injeksjonsstedet, hudproblemer som rødming, tørr hud, eksem, overdreven svetting, reaksjon mot lys
- Manglende evne til å urinere eller urinering av redusert mengde urin
- Vektnedgang, tap av væsker (dehydrering)

Mindre vanlige (kan berøre opptil 1 av 100 personer):

- Sjokk på grunn av redusert kroppsvæskedvolum
- Dannelse av blodpropper i de små blodkarene (disseminert intravaskulær koagulasjon)
- En type allergi (serumsykdom) med feber, utslett, leddbetennelse
- En hjernelidelse karakterisert av hodepine, forvirring, anfall og synstap (posterior reversibelt encefalopatisyndrom)
- Tarmbetennelse, leverskade
- Nyresvikt
- En tilstand der noen av de små blodårene i leveren blokkeres (veno-okklusiv sykdom)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Qarziba

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter anbrudd skal Qarziba brukes umiddelbart.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Qarziba

- Virkestoff er dinutuksimab beta.
1 ml konsentrat inneholder 4,5 mg dinutuksimab beta. Hvert hetteglass inneholder 20 mg dinutuksimab beta i 4,5 ml.
- Andre innholdsstoffer er histidin, sukrose, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (til justering av pH).

Hvordan Qarziba ser ut og innholdet i pakningen

Qarziba er en fargeløs til svakt gul væske som leveres i et klart hetteglass med en gummipropp og aluminiumsforsegling.

Hver eske inneholder 1 hetteglass.

- **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

- **Tilvirker**

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Qarziba skal kun brukes på sykehus og må administreres under tilsyn av en lege med erfaring i bruken av onkologiske behandlinger. Det må administreres av helsepersonell som er kvalifisert til å håndtere alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert anafylaksi, i et miljø der gjenopplivningstjenester er umiddelbart tilgjengelig umiddelbart.

Dosering

Behandling med dinutuksimab beta består av 5 etterfølgende runder. Hver runde består av 35 dager. Den individuelle dosen bestemmes basert på kroppsoverflaten og skal være totalt 100 mg/m² per runde.

Det er to mulige administrasjonsmåter:

- en kontinuerlig infusjon over de første 10 dagene av hver runde (totalt 240 timer) med en daglig dose på 10 mg/m²
- eller daglige infusjoner på 20 mg/m² administrert over 8 timer i de første 5 dagene av hver runde.

Hvis IL-2 kombineres med dinutuksimab beta, bør det gis som subkutane injeksjoner i 5 dager på rad to ganger under hver runde. Den første 5-dagers behandlingen skal starte 7 dager før den første infusjonen av dinutuksimab beta. Den andre 5-dagers behandlingen med IL-2 skal startes samtidig med infusjonen av dinutuksimab beta (dag 1 til 5 av hver runde). IL-2 administreres som 6×10⁶ IE/m²/dag, noe som resulterer i en total dose på 60×10⁶ IE/m²/runde.

Klargjøring av infusjonen

Infusjonsvæske, oppløsning må klargjøres under aseptiske forhold. Oppløsningen må ikke eksponeres for direkte sollys eller varme.

Den pasientspesifikke daglige dosen med Qarziba beregnes basert på kroppsoverflaten. Qarziba må fortynnes aseptisk til den pasientspesifikke konsentrasjonen/dosen med 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning som inneholder 1 % humant albumin (f.eks. 5 ml humant albumin, 20 % per 100 ml natriumkloridoppløsning).

- For kontinuerlige infusjoner kan infusjonsvæske, oppløsning klargjøres på nytt daglig eller tilstrekkelig for opptil 5 dager med kontinuerlig infusjon. Den daglige dosen er 10 mg/m². Mengden oppløsning som skal infunderes per dag (innen en behandlingsrunde på 10 dager på rad), skal være 48 ml med 240 ml for en 5-dagers dose. Det anbefales å klargjøre 50 ml oppløsning i en sprøyte på 50 ml eller 250 ml i en infusjonspose som er egnet til bruk med infusjonspumpe, dvs. overfylling på 2 ml (sprøyte) eller 10 ml (infusjonspose) for å tillate infusjonssystemenes dødvolum.
- For gjentatte daglige infusjoner er den daglige dosen 20 mg/m², og den beregnede dosen skal fortynnes i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning som inneholder 1 % humant albumin.

Administrasjon av infusjonen

Infusjonsvæske, oppløsning skal administreres via en perifer eller sentral intravenøs slange. Andre intravenøse, samtidig administrerte midler skal tilføres via en separat infusjonsslange. Beholderen må inspiseres visuelt for partikler før administrasjon. Det anbefales at det brukes et filter på 0,22 mikrometer i slangen under infusjon.

For kontinuerlige infusjoner kan det brukes et hvilket som helst medisinsk utstyr kompatibelt med en infusjonshastighet på 2 ml per time, f.eks. sprøyteinfusjonspumper/«infusors», elektroniske ambulatoriske infusjonspumper. Merk at elastomeriske pumper ikke anses som egnede i kombinasjon med slangefiltre.

Oppbevaring av fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert i opptil 48 timer ved 25 °C (sprøyte på 50 ml) og i opptil 7 dager ved 37 °C (infusjonspose på 250 ml) etter kumulativ oppbevaring i kjøleskap (2 °C - 8 °C) i 72 timer.

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider under bruk og forhold før bruk ansvaret til brukeren, og skal normalt sett ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre det har blitt utført en fortynning under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Kassering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.