

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce účinky, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Qarziba 4,5 mg/1 ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml koncentrátu obsahuje 4,5 mg dinutuximabu beta.
Každá injekčná liekovka obsahuje 20 mg dinutuximabu beta v 4,5 ml.

Dinutuximab beta je chimerická humánna/myšia monoklonálna protilátka IgG1 vytvorená v bunkovej línii cicavcov (CHO) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok
Bezfarebná až slabo žltá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Qarziba je indikovaný na liečbu vysoko rizikového neuroblastómu u pacientov vo veku od 12 mesiacov, ktorým bola predtým podaná úvodná chemoterapia a dosiahli aspoň čiastočnú odpoveď, po ktorej nasledovala myeloablatívna liečba a transplantácia kmeňových buniek, ako aj u pacientov s históriou relabovaného alebo refraktérneho neuroblastómu s reziduálnou chorobou alebo bez nej. Pred liečbou relabovaného neuroblastómu treba inými vhodnými opatreniami stabilizovať každú aktívne postupujúcu chorobu.

U pacientov s históriou relabovanej/refraktérnej choroby a u pacientov, ktorí nedosiahli úplnú odpoveď po prvolíniovej liečbe, sa má liek Qarziba kombinovať s interleukínom-2 (IL-2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Použitie lieku Qarziba je obmedzené len na nemocničné prostredie a musí sa podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním onkologických terapií. Smie ho podávať len zdravotnícky pracovník pripravený zvládnuť ťažké alergické reakcie vrátane anafylaxie, a to v prostredí, v ktorom sú okamžite dostupné všetky resuscitačné podporné zariadenia.

Dávkovanie

Liečba pomocou lieku Qarziba sa skladá z 5 cyklov idúcich za sebou, pričom každý cyklus trvá 35 dní. Individuálna dávka sa určuje podľa telesnej plochy a celkovo má dosahovať 100 mg/m² na cyklus.

Sú možné dva spôsoby podania:

- kontinuálna infúzia počas prvých 10 dní každého cyklu (celkovo 240 hodín) s dennou dávkou 10 mg/m²
- alebo päť denných infúzií po 20 mg/m² podávaných počas 8 hodín, počas prvých 5 dní každého cyklu.

Keď sa IL-2 skombinuje s liekom Qarziba, má sa podávať ako podkožné injekcie 6x10⁶ IU/m²/deň, počas 2 období 5 dní za sebou, výsledkom čoho je celková dávka 60x10⁶ IU/m² za cyklus. Prvý 5-dňový cyklus sa má začať 7 dní pred prvou infúziou dinutuximabu beta a druhý 5-dňový cyklus sa má začať súbežne s infúziou dinutuximabu beta (1. až 5. deň každého cyklu podávania dinutuximabu beta).

Pred začiatkom každého liečebného cyklu treba vyhodnotiť nasledujúce klinické parametre a liečbu treba odložiť, pokiaľ sa nedosiahnu tieto hodnoty:

- pulzná oximetria > 94 % vzduchu v miestnosti
- primeraná funkčnosť kostnej drene: celkový počet neutrofilov ≥ 500/μl, počet krvných doštičiek ≥ 20 000/μl, hemoglobín > 8,0 g/dl
- primeraná funkcia pečene: alanínaminotransferáza (ALT)/aspartátaminotransferáza (AST) < 5-násobok horného limitu normálu (Upper Limit of Normal, ULN)
- primeraná funkcia obličiek: klírens kreatinínu alebo rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) > 60 ml/min/1,73 m²

Modifikácia dávkovania dinutuximabu beta

Na základe hodnotenia závažnosti nežiaducich účinkov dinutuximabu beta lekárom môže byť pacientom znížená dávka o 50 % alebo dočasne prerušená infúzia. V dôsledku toho sa buď predĺži obdobie infúzie, alebo, ak to pacient toleruje, môže sa zvýšiť rýchlosť infúzie až na 3 ml/h (kontinuálna infúzia), aby bola podaná celá dávka.

Odporúčané modifikácie dávkovania dinutuximabu beta

Nežiaduci účinok	Závažnosť	Modifikácia liečby
žiadny	1. až 2. stupeň	Znížte rýchlosť infúzie na 50 %. Po vyriešení pokračujte v infúzii pôvodnou rýchlosťou.
Reakcia z precitlivosti	napr. hypotenzia	Prerušte infúziu a nasadte podporné opatrenia. Po vyriešení pokračujte v infúzii pôvodnou rýchlosťou.
Rozšírené zrenice so spomalenou reakciou na svetlo +/- fotofóbia		Prerušte infúziu. Po vyriešení pokračujte v infúzii 50 % rýchlosťou.
žiadny	≥ 3. stupeň	Prerušte infúziu a nasadte podporné opatrenia. Pokračujte v infúzii 50 % rýchlosťou, ak nežiaduci účinok pominie alebo salepší na 1. až 2. stupeň. Po vyriešení zvýšte na pôvodnú rýchlosť.
	opakovaná	Prerušte podávanie infúzie. Pokračujte nasledujúci deň, ak nežiaduci účinok pominie.
reakcia z precitlivosti	napr. bronchospazmus, angioedém	Ihneď prerušte infúziu a náležite liečte (pozri časť 4.4). V liečbe pokračujte v nasledujúcich cykloch.

syndróm kapilárneho presakovania		Prerušte infúziu a nasad'te podporné opatrenia. Pokračujte 50 % rýchlosťou, ak nežiaduci účinok pominie alebo sa zlepší na stupeň 1 až 2.
centrálne neurotoxická		Ihneď prerušte infúziu, vylúčte iné ovplyvňujúce faktory a začnite vhodnú liečbu. O obnovení liečby sú k dispozícii len obmedzené údaje a nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania.

Liečbu dinutuximabom beta treba natrvalo ukončiť, ak sa vyskytnú tieto toxicity:

- anafylaxia 3. alebo 4. stupňa
- dlhodobá periférna motorická neuropatia 2. stupňa
- periférna neuropatia 3. stupňa
- okulárna toxicita 3. stupňa
- hyponatrémia 4. stupňa (< 120 meq/l) napriek primeranému manažmentu tekutín
- syndróm kapilárneho presakovania – opakovaný alebo 4. stupňa (vyžaduje si ventilačnú podporu)
- závažná centrálna neurotoxická, ktorá zahŕňa 3. alebo 4. stupeň neurotoxicity so značným dlhotrvajúcim neurologickým deficitom bez akejkoľvek zistiteľnej príčiny, opakovanú neurotoxickú 1.-3. stupňa a trvalý neurologický deficit
- všetky stupne syndrómu posteriórnej reverzibilnej encefalopatie a transverzálnej myelitídy

Porucha funkcie obličiek a pečene

Údaje o pacientoch s poruchou obličiek a pečene nie sú k dispozícii (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Qarziba u detí vo veku do 12 mesiacov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Qarziba je určený na intravenóznou infúziu. Roztok sa má podávať periférnou alebo centrálnou intravenóznou líniou. Iné intravenózne spoločne podávané lieky sa majú podávať samostatnou infúznou líniou (pozri časť 6.6).

Pri kontinuálnych infúziách sa roztok podáva rýchlosťou 2 ml za hodinu (48 ml za deň) s použitím infúznej pumpy.

V prípade 8-hodinových denných infúzií sa roztok podáva rýchlosťou približne 13 ml za hodinu.

Pred začatím každej infúzie sa má zvážiť premedikácia (pozri časť 4.4).

Pokyny na riedenie lieku pred podaním sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Akútny 3. alebo 4. stupeň, alebo rozsiahla choroba štepu proti hostiteľovi (GvHD).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Bolesť

Na začiatku liečby sa zvyčajne vyskytuje neuropatická bolesť a vyžaduje sa premedikácia analgetikami vrátane intravenózných opioidov pred každou infúziou dinutuximabu beta. Na liečbu bolesti sa odporúča trojitá terapia vrátane neopioidných analgetík (podľa usmernení WHO), gabapentínu a opioidov. Individuálna dávka sa môže veľmi líšiť.

Neopioidné analgetiká

Počas liečby sa majú permanentne používať neopioidné analgetiká, napr. paracetamol alebo ibuprofen.

Gabapentín

Pacient má byť premedikovaný 10 mg/kg/deň, so začiatkom 3 dni pred infúziou dinutuximabu beta. Denná dávka gabapentínu sa zvyšuje na 2×10 mg/kg/deň perorálne na ďalší deň a na 3×10 mg/kg/denne v deň pred začiatkom infúzie dinutuximabu beta a ďalších dňoch. Maximálna jednorazová dávka gabapentínu je 300 mg. Tento harmonogram dávkovania treba dodržať, pokiaľ si to pacient vyžaduje.

Gabapentín perorálne sa má zastaviť po ukončení intravenózneho morfinového infúzie, najneskôr po zastavení terapie infúziou dinutuximabu beta.

Opioidy

Liečba opioidmi je pri dinutuximabe beta štandardná. Prvý deň infúzie a prvý cyklus si zvyčajne vyžaduje vyššiu dávku ako nasledujúce dni a cykly.

- Pred začatím kontinuálnej intravenózneho morfinového infúzie sa má začať bolusovou infúziou 0,02 až 0,05 mg/kg/hodina morfinu 2 hodiny pred infúziou dinutuximabu beta.
- Následne sa odporúča rýchlosť dávkovania 0,03 mg/kg/hodina súbežne s infúziou dinutuximabu beta.
- Pri denných infúziách dinutuximabu beta sa má pokračovať v morfinovej infúzii nižšou rýchlosťou (napr. 0,01 mg/kg/h) počas 4 hodín po ukončení infúzie dinutuximabu beta.
- Pri kontinuálnej infúzii je v reakcii na vnímanie bolesti pacientom možné odvykanie od morfinu počas 5 dní postupným znižovaním rýchlosti dávkovania (napr. na 0,02 mg/kg/hodina, 0,01 mg/kg/hodina, 0,005 mg/kg/hodina).
- Ak sa vyžaduje kontinuálna morfinová infúzia po dobu dlhšiu ako 5 dní, liečba sa má postupne znižovať o 20 % denne po poslednom dni infúzie dinutuximabu beta.

Po odstavení intravenózneho morfinu môže byť v prípade silnej neuropatickej bolesti podľa potreby podaný morfin sulfát (0,2 až 0,4 mg/kg každé 4 až 6 hodín). V prípade miernej neuropatickej bolesti sa môže perorálne podať tramadol.

Reakcie z precitlivenosti

Silné reakcie súvisiace s infúziou vrátane syndrómu uvoľnenia cytokínov (cytokine release syndrome, CRS), anafylaktické reakcie a reakcie z precitlivenosti sa môžu vyskytnúť napriek použitiu premedikácie. Výskyt závažného nežiaduceho účinku súvisiaceho s infúziou (vrátane CRS) si vyžaduje okamžité prerušenie terapie podávania dinutuximabu beta a môže byť nevyhnutná urgentná liečba.

Syndróm uvoľnenia cytokínov sa často prejavuje do niekoľkých minút až hodín od začiatku prvej infúzie a je charakterizovaný systémovými príznakmi, ako je horúčka, hypotenzia a žihľavka.

Anafylaktické reakcie sa môžu vyskytnúť už do pár minút od prvej infúzie dinutuximabu beta a zvyčajne sú spojené s bronchospazmom a žihľavkou.

Premedikácia

Antihistamínová premedikácia (napr. difenhydramín) sa má podávať intravenóznou injekciou približne 20 minút pred začiatkom každej infúzie dinutuximabu beta. Odporúča sa, aby sa podávanie antihistamínu opakovalo každé 4 hodiny až 6 hodín, podľa potreby, počas infúzie dinutuximabu.

Pacienti sa majú dôsledne monitorovať, pokiaľ ide o anafylaxiu a alergické reakcie, najmä počas prvého a druhého cyklu liečby.

Liečba reakcií z precitlivenosti

Intravenózne antihistamín, epinefrín (adrenalin) a prednizolón na intravenózne podávanie by mali byť počas podávania dinutuximabu beta bezprostredne k dispozícii pri posteli na zvládnutie život ohrozujúcich alergických reakcií. Odporúča sa, aby liečba týchto reakcií zahŕňala podanie prednizolónu intravenóznym bolusom a podanie epinefrínu intravenóznym bolusom každé 3 minúty až každých 5 minút podľa potreby v závislosti od klinickej odpovede. V prípade bronchiálnej a/alebo pľúcnej reakcie z precitlivenosti sa odporúča inhalácia s epinefrínom (adrenalinom) a má sa opakovať každé 2 hodiny, podľa klinickej odpovede.

Syndróm kapilárneho presakovania (capillary leak syndrome, CLS)

CLS je charakterizovaný poklesom cievneho tonusu a extravazáciou plazmových proteínov a tekutiny do mimocievneho priestoru. CLS sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých hodín po začatí liečby, pričom je nahlásené, že klinické príznaky (hypotenzia, tachykardia) sa vyskytujú po 2 až 12 hodinách. Vyžaduje sa dôsledné monitorovanie obehovej a respiračnej funkcie.

Neurologické poruchy oka

Okulárne poruchy sa môžu vyskytnúť, pretože dinutuximab beta sa viaže na bunky zrakového nervu. V prípade horšej vizuálnej akomodácie, ktorá sa dá korigovať okuliarmi, nie je potrebná úprava dávkovania, pokiaľ sa akomodácia považuje za tolerovateľnú.

Liečba sa musí prerušiť u pacientov, u ktorých sa zaznamená okulárna toxicita 3. stupňa (t. j. čiastková strata zraku podľa stupnice toxicity). V prípade problémov so zrakom sa majú pacienti ihneď postúpiť špecialistovi na oftalmológiu.

Periférna neuropatia

Pri podávaní lieku Qarziba boli nahlásené príležitostné výskyty periférnej neuropatie. Prípady motorickej alebo senzorickej neuropatie trvajúce viac ako 4 dni musia byť vyhodnotené a majú sa vylúčiť nežápalové príčiny, napríklad, postupovanie choroby, infekcie, metabolické syndrómy a súbežne podávané lieky.

Liečba sa má trvalo prerušiť u pacientov zažívajúcich akúkoľvek objektívnu dlhodobú slabosť pripísateľnú podávaniu dinutuximabu beta. U pacientov s miernou (2. stupeň) neuropatiou (motorickou so senzoricou alebo bez nej) sa má liečba prerušiť a po vyriešení neurologických príznakov sa môže obnoviť.

Centrálna neurotoxicita

Po liečbe liekom Qarziba bola hlásená centrálna neurotoxicita.. Ak sa vyskytne centrálna neurotoxicita, infúzia sa má okamžite prerušiť a pacient sa má liečiť symptomaticky, pričom sa majú vylúčiť iné ovplyvňujúce faktory, ako sú aktívna infekcia, metastatické rozšírenie neuroblastómu do CNS, súbežne podávané neurotoxicke lieky.

Liečba dinutuximabom beta sa má natrvalo ukončiť po výskyte závažnej neurotoxicity, ktorá zahŕňa centrálnu neurotoxicitu 3. alebo 4. stupňa so značným dlhotrvajúcim neurologickým deficitom bez akejkoľvek zistiteľnej príčiny, opakovanú neurotoxicitu 1. - 3. stupňa a/alebo trvalý neurologický deficit a všetky stupne syndrómu posteriórnej reverzibilnej encefalopatie a transverzálnej myelitídy.

Systémové infekcie

Je pravdepodobné, že pacienti majú zhoršenú imunitu v dôsledku predchádzajúcich terapií. Keďže zvyčajne majú zavedený centrálny venózne katéter, sú vystavení riziku vývoja systémovej infekcie. Pacienti nemajú mať záznam o systémovej infekcii a každá identifikovaná infekcia má byť pod kontrolou pred začiatkom terapie.

Hematologické toxicity

Pri podávaní lieku Qarziba bol nahlásený výskyt hematologických toxicít, napríklad erytropénia, trombocytopenia alebo neutropénia. Hematologické toxicity 4. stupňa, ktoré sa zlepšia aspoň na 2.

stupeň alebo východiskové hodnoty do začiatku ďalšieho cyklu liečby, si nevyžadujú úpravu dávkovania.

Laboratórne abnormality

Odporúča sa pravidelné monitorovanie funkcie pečene a elektrolytov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Nemožno vylúčiť nepriame zníženie aktivity CYP z dôvodu vyšších úrovní TNF- α a IL-6, a teda interakcie so súčasne používanými liekmi.

Kortikosteroidy

Z dôvodu imunosupresívnej činnosti kortikosteroidov sa súčasná liečba s nimi neodporúča počas 2 týždňov pred prvým cyklom liečby do 1 týždňa po poslednom cykle liečby dinutuximabom beta s výnimkou život ohrozujúcich stavov.

Vakcinácie

Vakcináciám sa treba vyhýbať počas podávania dinutuximabu beta do 10 týždňov po poslednom cykle liečby z dôvodu stimulácie imunity prostredníctvom dinutuximabu beta a možnému riziku zriedkavých neurologických toxicít.

Intravenózne podávaný imunoglobulín

Súbežné používanie intravenózne podávaného imunoglobulínu sa neodporúča, pretože môže dôjsť k interakcii s bunkovou cytotoxicitou závislou od dinutuximabu beta.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje o tehotných ženách nie sú k dispozícii. Údaje o teratogenite alebo embryálnej toxicite u zvierat nie sú k dispozícii. Cieľ dinutuximabu beta (GD2) sa exprimuje na neurónových tkanivách, najmä počas embryofetálneho vývinu a môže prechádzať placentou. Qarziba preto môže poškodiť plod pri podávaní tehotnej žene.

Qarziba sa nemá používať počas tehotenstva.

Dojčenie

Údaje o dojčiacich ženách nie sú k dispozícii. Nie je známe, či sa dinutuximab beta vylučuje do materského mlieka. Dojčenie sa má prerušiť počas liečby liekom Qarziba a počas 6 mesiacov po poslednej dávke.

Fertilita

Účinky dinutuximabu beta na fertilitu u ľudí nie sú známe. U zvierat sa neuskutočnili špecializované štúdie zamerané na fertilitu, ale na reprodukčných orgánoch v štúdiách toxicity vykonaných na morčatách a makakoch dlhochvostých neboli zaznamenané nežiaduce účinky na reprodukčné orgány.

Qarziba sa nemá používať u žien s možným tehotenstvom, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Odporúča sa, aby ženy, ktoré môžu otehotnieť, používali antikoncepciu počas 6 mesiacov po ukončení liečby dinutuximabom beta.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dinutuximab beta má výrazný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti nemajú používať ani viesť stroje počas liečby dinutuximabom beta.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnosť dinutuximabu beta bola vyhodnotená u 628 pacientov s vysoko rizikovým a relabovaným/refraktérnym neuroblastómom, ktorým bol podávaný ako kontinuálna infúzia (212) alebo ako opakované denné infúzie (416). U väčšiny pacientov sa to kombinovalo s kyselinou 13-cis-retinovou a s IL-2 u 307 pacientov.

Najbežnejšie nežiaduce účinky predstavovala pyrexia (88 %) a bolesť (77 %), ktorá sa vyskytla napriek liečbe analgetikami. K ďalším častým nežiaducim účinkom patrila precitlivenosť (74.1 %), vracanie (57 %), hnačka (51 %), syndróm kapilárneho presakovania (40 %), anémia (72,3 %), neutropénia (52 %), trombocytopénia (49,6 %) a hypotenzia (42.2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie a sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke. Nežiaduce účinky sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie MedDRA. Kategórie frekvencie výskytu sú vymedzené takto: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti. Typy nežiaducich reakcií, ktoré sa pozorovali v období po uvedení lieku na trh, boli konzistentné s reakciami pozorovanými v klinických skúšaníach.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	infekcia (vrátane pneumónie, infekcie kože, infekcie herpesovým vírusom, myelitídy, encefalomyelitídy), infekcia súvisiaca so zdravotníckymi pomôckami	sepsa	
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia, leukopénia, neutropénia, trombocytopénia	lymfopénia	diseminovaná intravaskulárna koagulácia, eozinofília
Poruchy imunitného systému	precitlivenosť, syndróm uvoľnenia cytokínov	anafylaktická reakcia	sérová choroba
Poruchy metabolizmu a výživy	zadržiavanie tekutín	znížená chuť do jedla, hypoalbuminémia, hyponatrémia, hypokalémia, hypofosfatémia, hypomagnéziémia, hypokalcémia, dehydratácia	
Psychické poruchy		podráždenie, úzkosť	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	periférna neuropatia, záchvat, parestézia, závraty, tremor	zvýšený intrakraniálny tlak, syndróm posteriornej reverzibilnej encefalopatie

Poruchy oka	mydriáza, pupilotónia, očný edém (očné viečko, periorbitálny)	oftalmoplégia, papiloedém, porucha akomodácie, nejasné videnie, fotofóbia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	tachykardia	zlyhanie srdca, dysfunkcia ľavej komory, perikardiálna efúzia	
Poruchy ciev	hypotenzia, syndróm kapilárneho presakovania	hypertenzia	hypovolemický šok, venookluzívna choroba
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	hypoxia, kašeľ	bronchospazmus, dyspnoe, respiračné zlyhanie, pľúcna infiltrácia, pľúcny edém, pleurálna efúzia, tachypnoe, laryngospazmus	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	vracanie, hnačka, zápcha, stomatitída	nevoľnosť, edém na perách, ascites, abdominálna distenzia, nepriechodnosť čriev, suché pery	enterokolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest			hepatocelulárne poškodenie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	svrbenie, vyrážka, žihľavka	dermatitída (vrátane exfoliatívnej), erytéma, suchá koža, hyperhidróza, petéchie, reakcia z precitlivenosti na svetlo	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče	
Poruchy obličiek a močových ciest		oligúria, zadržiavanie moču, hyperfosfatúria, hematúria, proteinúria	zlyhávanie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia, zimnica, bolesť*, periférny edém, tvárový edém	reakcia v mieste vpichu	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hmotnosť, zvýšené transaminázy, zvýšená gama-glutamyltransferáza, zvýšený bilirubín v krvi, zvýšený kreatinín v krvi	znížená hmotnosť, znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie, hypertriglyceridémia, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, predĺžený protrombínový čas, predĺžený trombínový čas	

*zahŕňa bolesť brucha, bolesť v končatine, orofaryngeálnu bolesť a bolesť chrbta, hlásené u > 10 % pacientov. Navyše boli hlásené ďalšie bežné typy bolestí, ako sú artralgia, bolesť v mieste injekcie, muskuloskeletálna bolesť, bolesť kostí, bolesť na hrudi a bolesť šije.

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Precitlivenosť

Najčastejšie reakcie z precitlivenosti zahŕňali hypotenziu (42.2 %), urtikáriu (15 %) a bronchospazmus (5.3 %). U 32 % pacientov bol nahlásený aj syndróm uvoľnenia cytokínov. Závažné anafylaktické reakcie sa vyskytli u 3,5 % pacientov.

Bolesť

Bolesť sa zvyčajne vyskytuje počas prvej infúzie dinutuximabu beta a klesá počas ďalších cyklov liečby. Najčastejšie pacienti hlásili bolesť brucha, bolesť v končatinách, bolesť chrbta, bolesť na hrudi alebo artralgiu.

Syndróm kapilárneho presakovania (capillary leak syndrome, CLS)

Celkovo bolo 10 % CLS závažných (3. až 4. stupeň) a jeho frekvencia sa znižovala v priebehu cyklov liečby.

Očné problémy

K nim patrila zhoršená vizuálna akomodácia, ktorá sa dá napraviť okuliarmi, ako aj mydriáza (10.7 %), periorbitálny edém a edém očného viečka (7,1 %), nejasné videnie (3 %) alebo fotofóbia (3 %), ktoré sú zvyčajne reverzibilné po prerušení liečby. Boli nahlásené aj vážne poruchy oka vrátane oftalmoplégie (2 %) a optickej atrofie.

Periférna neuropatia

Boli nahlásené motorické aj senzorické periférne neuropatie, celkovo u 9 % pacientov. Väčšina z nich dosiahla 1. až 2. stupeň a boli vyriešené.

Centrálna neurotoxicita

Boli hlásené prípady centrálnej neurotoxicity a závažnej neurotoxicity vrátane syndrómu posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (0,7 %) a záchvatov (1,7 %).

Bezpečnostný profil s IL-2 a bez neho

Kombinácia Qarziba s IL-2 zvyšuje riziko nežiaducich účinkov v porovnaní s Qarziba bez IL-2, a to najmä v prípade pyrexie (92 % verzus 79 %), CLS (50 % verzus 25 %), bolesti súvisiacej s dinutuximabom beta (75 % verzus 63 %), hypotenzie (43 % verzus 26 %) a periférnej neuropatie (14 % verzus 7 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania dinutuximabom beta.

V prípadoch predávkovania treba pacientov dôsledne sledovať z hľadiska znakov alebo príznakov nežiaducich účinkov a podávať podpornú starostlivosť podľa potreby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01FX06

Mechanizmus účinku

Dinutuximab beta je chimerická monoklonálna protilátka IgG1, ktorá je osobitne nasmerovaná proti uhl'ovodíkovému podielu disialogangliozidu 2 (GD2), ktorý je vysoko exprimovaný na povrchu buniek neuroblastómu.

Farmakodynamické účinky

Bolo preukázané, že dinutuximab beta sa *in vitro* viaže na bunkové línie neuroblastómov, o ktorých je známe exprimovanie GD2 a vyvolanie komplementárne závislej cytotoxicity (complement dependent cytotoxicity, CDC) a bunkami sprostredkovanej cytotoxicity závislej od protilátok (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Za prítomnosti humánnych efektorových buniek zahŕňajúcich periférne krvné nukleárne bunky a granulocyty od normálnych ľudských darcov sa zistilo, že dinutuximab beta sprostredkúva lýzu ľudských neuroblastómových a melanómových bunkových línií spôsobom závislým od dávky. Okrem toho sa štúdiami *in vivo* preukázalo, že dinutuximab beta by mohol potlačiť metastázy na pečeni na myšacom modele syngenerickej metastázy na pečeni.

Neurotoxicita spojená s dinutuximabom beta je pravdepodobne spôsobená vyvolaním mechanickej alódie, ktorá môže byť sprostredkovaná reaktivitou dinutuximabu s antigénom GD2 umiestneným na povrchu periférnych nervových vlákien a myelínu.

Klinická účinnosť

Účinnosť dinutuximabu beta bola hodnotená v randomizovanej kontrolovanej štúdií, v ktorej sa porovnávalo podávanie dinutuximabu beta s IL-2 alebo bez neho v prvolíniovej liečbe pacientov s vysoko rizikovým neuroblastómom a v dvoch otvorených štúdiách s relabovaným/refraktérnym stavom.

Relabovaní a refraktérni pacienti

V programe použitia lieku zo súcitu (štúdia 1) 54 pacientov dostávalo 10 mg/m²/deň dinutuximabu beta v kontinuálnej 10-dňovej intravenóznei infúzii v 5-týždňovom liečebnom cykle súbežne so subkutánnym IL-2 (6x10⁶ IU/m²/deň podávaným v dňoch 1 až 5 a 8 až 12 každého cyklu), po ktorom nasledoval cyklus perorálnej liečby kyselinou 13-cis-retinovou (160 mg/m²/deň počas 14 dní v cykle). Rovnaký liečebný režim sa použil vo fáze II štúdie (štúdia 2), do ktorej bolo zaradených 44 pacientov.

Celkovo malo týchto 98 pacientov primárny refraktérny neuroblastóm (40) alebo relabovaný neuroblastóm (49) s ďalšími 9 pacientmi zaradenými po prvolíniovej terapii. Išlo o 61 chlapcov a 37 dievčat vo veku 1 až 26 rokov (medián 5 rokov). Väčšina mala úvodnú diagnózu v štádiu INSS 4, chorobu bez amplifikácie MYCN (16 % subjektov malo nádory s amplifikovaným onkogénom MYCN a v 14 % táto informácia chýbala). Väčšina pacientov s relapsom choroby bola zaradená do štúdie po ich prvom relapse a stredný čas od stanovenia diagnózy po prvý relaps bol približne 14 mesiacov. Liečba choroby pred imunoterapiou zahŕňala rozsiahly režim chemoterapie, po ktorom nasledovala autológna transplantácia kmeňových buniek (ASCT), rádioterapia a operácia. Vo východiskovom stave malo 72 pacientov merateľnú chorobu a 26 pacientov nemalo zistiteľnú chorobu.

Miery prežívania (prežívanie bez udalosti, celkové prežívanie) sú znázornené podľa typu choroby v tabuľke 1. Celková miera odpovede (úplná odpoveď plus čiastočná odpoveď) u pacientov s dôkazmi o chorobe vo východiskovom stave bola 36 % (95 % interval spoľahlivosti [25; 48]) a bola priaznivejšia u pacientov s refraktérnou chorobou (41 % [23; 57]) než u pacientov s relabovanou chorobou (29 % [15; 46]).

Tabuľka 1: Miery prežívania bez udalosti (event-free survival, EFS) a celkového prežívania (overall survival, OS) u relabovaných a refraktérnych pacientov

		Štúdia 1 N = 29	Štúdia 2 N = 19	Štúdia 1 N = 15	Štúdia 2 N = 25
		Relabovaní pacienti		Refraktérni pacienti	
EFS	1 rok	45 %	42 %	58 %	60 %
	2 roky	31 %	37 %	29 %	56 %
OS	1 rok	90 %	74 %	93 %	100 %
	2 roky	69 %	42 %	70 %	78 %

Prvolínioví pacienti s autológou transplantáciou kmeňových buniek

Do štúdie 3 boli pacienti s vysoko rizikovým neuroblastómom zaradení potom, čo im bola podaná úvodná chemoterapia a dosiahli aspoň čiastočnú odpoveď, potom im bola podaná myeloablatívna terapia a podrobili sa transplantácii kmeňových buniek. Pacienti s progresívnou chorobou boli vylúčení. Dinutuximab beta sa podával v dávke 20 mg/m²/deň počas 5 dní za sebou, a to prostredníctvom 8-hodinovej intravenózne infúzie v 5-týždňovom liečebnom cykle a kombinoval sa s kyselinou 13-cis-retinovou a s ďalším subkutánnym IL-2 alebo bez neho s rovnakým dávkovaním ako v predchádzajúcich štúdiách.

Celkovo bolo randomizovaných 370 pacientov, ktorým bola poskytnutá liečba. Išlo o pacientov mužského (64 %) a ženského (36 %) pohlavia s mediánom veku 3 roky (0,6 do 20). 89 % malo nádor v štádiu INSS 4 a v 44 % prípadov bola nahlásená amplifikácia MYCN. Primárnym kritériom účinnosti bolo 3-ročné prežívanie bez udalosti (event free survival, EFS) a sekundárnym kritériom bolo celkové prežívanie (overall survival, OS). Miery EFS a OS sú uvedené v tabuľkách 2 a 3 podľa dôkazov o chorobe na začiatku.

U pacientov bez dôkazu o chorobe na začiatku pridanie IL-2 nezlepšilo EFS a OS.

Tabuľka 2: Miery prežívania bez udalosti (EFS) a celkového prežívania (OS) [95 % interval spoľahlivosti] u pacientov bez dôkazu o chorobe vo východiskovom stave (úplná odpoveď na úvodnú liečbu)

Účinnosť	bez IL-2 N = 104			s IL-2 N = 107		
	1 rok	2 roky	3 roky	1 rok	2 roky	3 roky
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]

Tabuľka 3: Miery prežívania bez udalosti (EFS) a celkového prežívania (OS) [95 % interval spoľahlivosti] u pacientov s dôkazom o chorobe vo východiskovom stave (bez úplnej odpovede na úvodnú liečbu)

Účinnosť	bez IL-2 N = 73			s IL-2 N = 76		
	1 rok	2 roky	3 roky	1 rok	2 roky	3 roky
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]

Imunogenita

V 3 klinických štúdiách bol výskyt protilátok proti lieku (anti-drug antibodies, ADA) 57,1 % (112/196) u subjektov, ktoré boli klasifikované ako ADA-pozitívne na základe aspoň jednej merateľnej odpovede ADA v priebehu liečby. Aktivita neutralizačných protilátok sa pozorovala u 63,5 % (54/85) ADA-pozitívnych subjektov v 2 štúdiách. Bol zaznamenaný celkový trend znižovania koncentrácie dinutuximabu beta so zvyšujúcim sa titrom ADA (nízky, stredný a vysoký). U 16,8 % subjektov (33/196) s vysokým titrom ADA malo zníženie koncentrácie dinutuximabu beta vplyv na farmakodynamické odpovede. Na základe dostupných údajov nie je možné určiť kvantitatívnu súvislosť medzi titrom ADA a vplyvom na účinnosť.

Nepozorovali sa žiadne jasné súvislosti medzi odpoveďou ADA a príslušnými vybranými bezpečnostnými udalosťami.

Z hľadiska účinnosti a bezpečnosti nie je dôvod na úpravu alebo ukončenie liečby na základe nameraných odpovedí ADA.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Qarziba v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre neuroblastómy (informácie o použití v pediatrickej populácii sú uvedené v časti 4.2).

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností.

To znamená, že z etických príčin nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dinutuximab beta sa skúmal pomocou krátkodobých infúzií (short-term infusions, STI - päť dní osemhodinových infúzií v dávke 20 mg/m²/deň) a dlhodobých infúzií (long-term infusion, LTI - desať dní kontinuálnej infúzie v dávke 100 mg/m²/deň).

Absorpcia

Dinutuximab beta sa podáva vo forme intravenózneho infúzie. Maximálna koncentrácia (priemer (± SD)) na konci dlhodobej infúzie bola 11,2 (± 3,3) mg/l. Iné spôsoby podávania sa neskúmali.

Distribúcia

Odhad populačného priemeru (± SD) pre centrálny distribučný objem bol 2,04 (± 1,05) l a pre periférny distribučný objem 2,65 (± 1,01) l.

Biotransformácia

Metabolizmus dinutuximabu beta sa neskúmal. Očakáva sa, že dinutuximab beta sa ako proteín metabolizuje na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny pomocou ubikvitárnych proteolytických enzýmov.

Eliminácia

Klírens po LTI bol 0,72 (± 0,24) l/d/m². Akumulačný pomer pre C_{max} bol 1,13 (± 0,54) po 5 cykloch LTI (priemer (± SD)). Zdanlivý terminálny eliminačný polčas t_{1/2} bol 8,7 (± 2,6) dňa (priemer (± SD)). Klírens dinutuximabu beta sa zvýšil v prítomnosti vysokých titrov protilátok proti lieku bez ohľadu na neutralizačnú aktivitu. (Pozri časť Imunogenita v časti 5.1).

Linearita/nelinearita

Zmeny v dávke prvej infúzie v štúdiu 2 odhalili dávke úmerné zvýšenie expozície (AUC[∞]) až do odporúčanej dávky 100 mg/m² na jeden cyklus počas 10 dní.

Osobitné populácie

Vek pacientov sa pohyboval od 1 do 27 rokov (medián 6 rokov). Telesná hmotnosť sa pohybovala od 9 do 75 kg (medián 18,5 kg) a plocha povrchu tela od 0,44 do 1,94 m² (medián 0,75 m²). Na základe údajov od 224 pacientov zo štyroch štúdií (STI 30 pacientov, LTI 194 pacientov) bol vypracovaný dvojkompartimentový farmakokinetický model s elimináciou prvého rádu z centrálného kompartmentu. Parametre objemu a klírensu sa zvyšovali v celom rozsahu s rastúcou veľkosťou tela. Telesná hmotnosť a titer ADA boli kovariátami pre klírens, zatiaľ čo telesná hmotnosť, vek a súbežné podávanie IL-2 boli kovariátami pre distribučný objem.

Vek

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali porovnateľnú expozíciu dinutuximabu beta u pacientov všetkých skúmaných vekových skupín pri dávke 100 mg/m².

Pohlavie

Populačná farmakokinetická analýza s 89 ženskými (40 %) a 135 mužskými (60 %) pacientmi nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv pohlavia na farmakokinetiku dinutuximabu beta.

Rasa

Keďže populácia pre farmakokinetickú analýzu bola prevažne bielej rasy (92,9 %), rasa sa formálne neskúmala ako potenciálna farmakokinetická kovariata.

Hmotnosť

Dávkovanie na základe plochy povrchu tela umožňuje konzistentnú expozíciu v rôznych populáciách.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli vykonané žiadne formálne štúdie. Funkcia obličiek nebola významnou kovariátou v populačných farmakokinetických analýzách, ktoré zahŕňali pacientov s normálnou funkciou obličiek a miernou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevykonali žiadne formálne štúdie. Subjekty s ALT > 3 x ULN mali porovnateľnú farmakokinetiku ako subjekty s ALT ≤ 3 x ULN.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxikológia

Dinutuximab beta bol podávaný samcom a samiciam mladých morčiat, ako aj mladým samcom a samiciam makaka dlhohvostého v režimoch opakovaného dávkovania, ktoré prekročili odporúčanú klinickú dávku. K zaujímavým zisteniam patrili zmeny (pokles) hmotnosti týmusu, ako aj zmeny kostnej drene (atrofia s vplyvom na myeloidné a eryteroidné prekurzorové bunkové línie). Zmeny kostnej drene boli mierne až značné a vylichočili sa po ukončení dávkovania. U opíc neboli zaznamenané vplyvy na kardiovaskulárne funkcie (EKG, krvný tlak).

Iné

Uskutočnili sa neklinické štúdie na vyhodnotenie potenciálu dinutuximabu beta spôsobiť karcinogenitu, genotoxicitu alebo vývojovú a reprodukčnú toxicitu. V štúdiách toxicity opakovanej dávky na morčatách a makakoch dlhohvostých neboli zaznamenané nežiaduce účinky dinutuximabu beta na reprodukčné orgány pri úrovniach expozície nad klinickými úrovňami.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín,
sacharóza,
polysorbát 20,
voda na injekcie,
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky

Zriedený roztok (infúzny roztok)

Chemická a fyzikálna stabilita roztoku pripraveného na použitie bola preukázaná do 48 hodín pri teplote 25 °C (50 ml striekačka) a do 7 dní pri teplote 37 °C (250 ml infúzne vrečko) po kumulatívnom uchovávaní v chladničke (2 °C – 8 °C) na 72 hodín (pozri časť 6.6).

Z mikrobiologického hľadiska sa má produkt použiť ihneď. Ak sa nepodáva hneď, čas uchovávania roztoku pripraveného na použitie a podmienky pred používaním sú zodpovednosťou používateľa a normálne by nemal prekročiť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak sa riedenie nevykonalo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Injekčnú liekovku uchovávajú sa vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Číra sklenená liekovka (6 ml) typu I so zátkou z halobutylovej gumy a hliníkovým vyklápacím viečkom, ktorá obsahuje minimálny extrahovateľný objem 4,5 ml koncentráту na infúzny roztok.

Každá škatuľka obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Infúzny roztok sa musí pripraviť za aseptických podmienok. Roztok nesmie byť vystavený priamemu slnku alebo teplu.

Konkrétna denná dávka lieku Qarziba pre pacienta sa vypočíta na základe plochy tela (pozri časť 4.2). Qarziba sa má riediť asepticky na koncentráciu/dávku osobitne pre pacienta s infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) s obsahom 1 % ľudského albumínu (napr. 5 ml ľudského albumínu 20 % na 100 ml roztoku chloridu sodného).

Pri kontinuálnych infúziách môže byť infúzny roztok pripravovaný čerstvý denne alebo dostačujúci až na 5 dní kontinuálnej infúzie. Denná dávka je 10 mg/m². Množstvo roztoku, ktoré sa má podať infúziou denne (v rámci liečebného cyklu 10 dní idúcich za sebou), má byť 48 ml, s 240 ml pre 5-

dennú dávku. Odporúča sa pripraviť 50 ml roztoku v 50 ml striekačke alebo 250 ml v infúznom vrecku vhodnom pre používanú infúznou pumpu, t. j. preplnenie 2 ml (striekačka) alebo 10 ml (infúzne vrecko) na zohľadnenie mŕtvych objemov v infúzných systémoch.

V prípade opakovaných denných 8-hodinových infúzií je denná dávka 20 mg/m² a vypočítaná dávka sa má zriediť v 100 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) s obsahom 1 % ľudského albumínu.

Infúzny roztok sa má podávať periférnou alebo centrálnou intravenóznou líniou. Iné intravenózne spoločne podávané lieky sa majú podávať samostatnou infúznou líniou. Obal treba pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné častice. Počas infúzie sa odporúča použiť 0,22 mikrometrový prietokový filter.

Pri kontinuálnych infúziách je možné použiť akúkoľvek zdravotnícku pomôcku vhodnú na infúziu rýchlosťou 2 ml za hodinu, napr. injekčné dávkovače/aplikátory infúzií, elektronické mobilné infúzne pumpy. Upozorňujeme, že elastomérové pumpy sa nepovažujú za vhodné v kombinácii s líniovými filterami.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1191/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. mája 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. januára 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu(výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
Laupheim, Bádensko-Württembersko
88471
Nemecko

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky. Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu splniť nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Na účely zhromaždenia údajov o bolesti a jej manažmente, účinkoch na periférny a centrálny nervový systém vrátane poškodenia zraku, dlhodobej bezpečnosti a dlhodobej účinnosti má držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložiť výsledky štúdie založenej na údajoch odvodených z registra pacientov s vysokorizikovým neuroblastómom.	Výročné správy, ktoré sa majú predložiť
Na posúdenie prídavného účinku IL-2 v prípade pacientov s relapsom/refraktérnym neuroblastómom držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží výsledky štúdie APN311-202v3.	31. decembra 2021

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Qarziba 4,5 mg/1 ml koncentrát na infúzny roztok
dinutuximab beta

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml koncentrátu obsahuje 4,5 mg dinutuximabu beta.
Každá 4,5 ml injekčná liekovka obsahuje 20 mg dinutuximabu beta.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Histidín, sacharóza, polysorbát 20, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka
20 mg/4,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1191/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Qarziba

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Qarziba 4,5 mg/1 ml koncentrát na infúzny roztok
dinutuximab beta
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

20 mg/4,5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Qarziba 4,5 mg/1 ml koncentrát na infúzny roztok dinutuximab beta

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je liek Qarziba a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Qarziba
3. Ako používať liek Qarziba
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Qarziba
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek Qarziba a na čo sa používa

Qarziba obsahuje dinutuximab beta, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných monoklonálne protilátky. Sú to proteíny, ktoré konkrétne rozpoznávajú a viažu sa na iné jedinečné proteíny v tele. Dinutuximab beta sa viaže na molekulu známu ako dizialogangliozid 2 (GD2), ktorá sa nachádza na rakovinových bunkách, a tak sa aktivuje imunitný systém tela, čo spôsobí, že napadne rakovinové bunky.

Liek Qarziba sa **používa na liečbu neuroblastómov**, pri ktorých je vysoké riziko opätovného výskytu po súbore liečby, ktorá zahŕňa transplantáciu kmeňových buniek na účel opätovného vybudovania imunitného systému. Používa sa aj na liečbu neuroblastómov, ktoré sa vrátili (relabovali) alebo ich nebolo možné úplne vyliečiť predchádzajúcimi terapiami.

Pred liečbou relabovaného neuroblastómu váš ošetrojúci lekár stabilizuje akúkoľvek aktívne postupujúcu chorobu pomocou iných vhodných opatrení.

Váš lekár ďalej rozhodne, či je na liečbu vašej rakoviny potrebné súbežné podávanie druhého lieku, interleukínu-2.

Neuroblastóm je typ rakoviny, ktorá vyrastá z abnormálnych nervových buniek v tele, najmä v žľazách nad obličkami. Ide o jeden z najčastejších druhov rakoviny v detstve.

Používa sa u pacientov vo veku od 12 mesiacov

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Qarziba

Nepoužívajte liek Qarziba, ak:

- ste **alergický** na dinutuximab beta alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- máte akútny 3. alebo 4. stupeň, alebo rozsiahlu dlhodobú chorobu štetu proti hostiteľovi. Táto choroba je reakciou, v ktorej **bunky transplantovaného tkaniva napádajú bunky príjemcu**.

Upozornenia a opatrenia

Pred podaním lieku Qarziba absolvujete krvné testy na kontrolu funkcií vašej pečene, pľúc, obličiek a kostnej drene.

Prvý raz, keď vám bude podaný Qarziba, a počas liečby môžete zaznamenať:

- **bolesť**
Bolesť je jedným z najčastejších vedľajších účinkov lieku Qarziba. Zvyčajne sa vyskytuje na začiatku infúzie. Váš lekár vám preto podá vhodnú liečbu bolesti, ktorá sa začne 3 dni pred podaním lieku Qarziba, a bude v nej pokračovať počas jeho používania.
- **alergické reakcie alebo iné reakcie súvisiace s infúziou**
Informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte počas infúzie alebo po nej akýkoľvek druh reakcie, napríklad:
 - horúčku, triašku a/alebo nízky krvný tlak,
 - ťažkosti pri dýchaní,
 - kožnú vyrážku, žihľavku.Bude vám podaná vhodná liečba na predchádzanie týmto reakciám a tieto príznaky budú u vás dôsledne monitorované počas podávania infúzie lieku Qarziba.
- **presakovanie z malých ciev (syndróm kapilárneho presakovania)**
Presakovanie krvných zložiek z malých ciev môže zapríčiniť rýchle opuchnutie horných končatín, dolných končatín a iných častí tela. Ďalšími príznakmi sú rýchly pokles krvného tlaku, malátnosť a ťažkosti s dýchaním.
- **očné problémy**
Môžete zaznamenať zmeny videnia.
- **problémy s nervami**
Môžete zaznamenať znecitlivenie, trpnutie alebo pálenie na rukách, chodidlách, dolných alebo horných končatinách, zníženú citlivosť alebo slabosť pri pohybe.
- **problémy s miechou a s mozgom (centrálny nervový systém)**
Povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře, ak máte akékoľvek príznaky súvisiace s CNS, ako napríklad: značný dlhotrvajúci neurologický deficit bez zjavnej príčiny, napr. svalová slabosť alebo strata svalovej sily v nohách (alebo rukách), alebo problémy s pohyblivosťou či nezvyčajné vnemy a necitlivosť. Pretrvávajúca alebo náhle vzniknutá bolesť hlavy alebo postupná strata pamäti a kognitívnych schopností, nepatrné zmeny osobnosti, neschopnosť sústrediť sa, letargia a postupná strata vedomia.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, ihneď o tom informujte lekára.

Lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby, ak sa u vás vyskytne niektorý z problémov tu uvedených. V niektorých prípadoch sa vaša liečba môže začať znova po prestávke alebo pomalšie, ale niekedy môže byť potrebné ju úplne ukončiť.

Váš lekár vykoná krvné testy a môže vykonať očné testy, kým je vám podávaný tento liek.

Deti

Tento liek sa nemá podávať deťom do 12 mesiacov, pretože nie sú k dispozícii dostatočné skúsenosti v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a liek Qarziba

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Neužívajte **lieky na potlačenie imunitného systému** dva týždne pred prvou dávkou lieku Qarziba až do 1 týždňa po poslednom cykle liečby, pokiaľ vám ich nepredpísal lekár. Príklady liekov na potlačenie imunitného systému sú kortikosteroidy používané na zníženie zápalu alebo zabránenie odmietnutia transplantovaného orgánu.

Vyhňte sa **vakcináciám** počas liečby liekom Qarziba a 10 týždňov po liečbe.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste v plodnom veku, porozprávajte sa s lekárom predtým, ako vám bude podaný liek Qarziba. Odporúča sa používať antikoncepciu počas 6 mesiacov po ukončení liečby liekom Qarziba. Liek Qarziba môžete užívať, len ak váš lekár usúdi, že prospech prevažuje nad rizikami pre plod.

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte. Nedojčíte počas liečby liekom Qarziba a 6 mesiacov po poslednej dávke. Nie je známe, či liek môže prejsť do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek Qarziba má niekoľko vedľajších účinkov, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť motorové vozidlo a obsluhovať stroje. Nevykonávajte tieto činnosti, ak je ovplyvnená vaša schopnosť koncentrácie a reakcie.

3. Ako používať liek Qarziba

Nad vašou liečbou bude dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním liekov na liečbu rakoviny. Liek vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra počas vášho pobytu v nemocnici. Podáva sa do jednej z vašich žíl (intravenózna infúzia) zvyčajne s použitím špeciálnych hadičiek (katétrov) a pumpy. Počas infúzie a po nej sa budú u vás pravidelne kontrolovať vedľajšie účinky súvisiace s infúziou.

Liek Qarziba vám bude podávaný v piatich liečebných cykloch po 35 dní a infúzia bude trvať 5 alebo 10 dní na začiatku každého cyklu. Odporúčaná dávka je **100 mg** dinutuximabu beta **na meter štvorcový povrchu tela na liečebný cyklus**. Lekár vypočíta plochu vášho tela podľa vašej výšky a hmotnosti.

Ak váš lekár zvažuje súčasné podávanie interleukínu-2, bude vám podávaný dvakrát, injekciou pod kožu, vždy počas 5 dní za sebou (pred liečbou liekom Qarziba a počas nej).

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete niektorý z týchto vedľajších účinkov, **ihneď to oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:**

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10):

- rýchle opuchnutie horných končatín, dolných končatín a iných častí tela, rýchly pokles krvného tlaku, malátnosť a ťažkosti s dýchaním (syndróm kapilárneho presakovania),
- bolesť v bruchu, hrdle, na hrudi, tvári, v rukách, chodidlách, dolných končatinách, horných končatinách, chrbte, krku, kĺboch alebo svaloch,
- alergické reakcie a syndróm uvoľnenia cytokínov s príznakmi, ako je opuchnutie tváre alebo hrdla, ťažkosti s dýchaním, závraty, žihľavka, rýchly alebo výrazný tep srdca, nízky krvný tlak, žihľavka, vyrážka, horúčka alebo nevoľnosť.

Iné vedľajšie účinky a ich frekvencie zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10):

- horúčka, zimnica,
- vracanie, hnačka, zápcha,
- zápal úst a pier (stomatitída),
- kašeľ,
- svrbenie, vyrážku,
- nízky krvný tlak, zvýšený tep srdca,
- kyslíková nedostatočnosť
- opuch tkanív (na tvári, pere, okolo oka, na dolných končatinách),
- zvýšená hmotnosť,
- infekcia, najmä infekcia spojená s katétrom, ktorým sa podáva liek,
- bolesť hlavy,
- rozšírené zrenice alebo abnormálne reakcie zreníc,
- abnormálne krvné alebo močové testy (krvné bunky a iné zložky, funkcia pečene, funkcia obličiek).

Časté (môžu postihnúť až 1 osobu z 10):

- životohrozujúca infekcia (sepsa),
- kŕče,
- podráždenie, úzkosť,
- nervová porucha v horných a/alebo dolných končatinách (s abnormálnymi pocitmi alebo slabosťou), malátnosť, chvenie, spazmy svalstva,
- paralýza očných svalov, rozmazané videnie, citlivosť na svetlo, opuch v sietnici,
- vysoký krvný tlak,
- zlyhanie srdca, tekutina okolo srdca,
- respiračné zlyhanie, tekutina v pľúcach,
- náhle zúženie dýchacích ciest (bronchospazmus, laryngospazmus), zrýchlené dýchanie,
- znížená chuť do jedla, nevoľnosť, brušná distenzia, kumulovanie tekutiny v brušnej dutine,
- vedľajšie účinky injekcie, kožné problémy, ako je začervenanie, suchá pokožka, ekzém, nadmerné potenie, reakcia na svetlo,
- neschopnosť močiť alebo močenie s obmedzeným objemom,
- zníženie hmotnosti, strata tekutín (dehydratácia),

Menej časté (môžu postihnúť až 1 osobu zo 100):

- šok spôsobený zníženým objemom telesných tekutín,
- tvorba krvných zrazenín v malých cievach (rozšírená intravaskulárna koagulácia),
- typ alergie (sérová choroba) s horúčkou, vyrážkou, zápal kĺbov,
- mozgová porucha charakterizovaná bolesťou hlavy, zmätkom, návalmi a stratou zraku (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie),
- zápal čreva, poškodenie pečene,
- zlyhanie obličiek
- stav, v ktorom dochádza k obštrukcii malých ciev v pečeni (venookluzívna choroba).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Qarziba

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Liek Qarziba je po otvorení určený na okamžité použitie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje liek Qarziba

- Liečivo je dinutuximab beta.
1 ml koncentrátu obsahuje 4,5 mg dinutuximabu beta. Každá injekčná liekovka obsahuje 20 mg dinutuximabu beta v 4,5 ml.
- Ďalšie zložky sú histidín, sacharóza, polysorbát 20, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

Ako vyzerá liek Qarziba a obsah balenia

Qarziba je bezfarebná až slabo žltá tekutina, dodávaná v čírej sklenenej liekovke s gumenou zátkou a hliníkovým viečkom.

Každá škatuľa obsahuje 1 injekčnú liekovku.

- **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**
Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Holandsko
- **Výrobca**
Millmount Healthcare Ltd
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
K32 YD60
Írsko

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na webovej lokalite Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové lokality o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Použitie lieku Qarziba je obmedzené len na nemocničné prostredie a musí sa podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním onkologických terapií. Smie ho podávať len zdravotnícky pracovník pripravený zvládnuť ťažké alergické reakcie vrátane anafylaxie, a to v prostredí, v ktorom sú okamžite dostupné všetky resuscitačné podporné zariadenia.

Dávkovanie

Liečba pomocou dinutuximabu beta sa skladá z 5 cyklov idúcich za sebou, pričom každý cyklus trvá 35 dní. Individuálna dávka sa určuje podľa telesnej plochy a celkovo má dosahovať 100 mg/m² na cyklus.

Sú možné dva spôsoby podania:

- kontinuálna infúzia počas prvých 10 dní každého cyklu (celkovo 240 hodín) s dennou dávkou 10 mg/m²
- alebo päť denných infúzií po 20 mg/m² podávaných počas 8 hodín, počas prvých 5 dní každého cyklu.

Ak sa s dinutuximabom beta kombinuje IL-2, má sa podávať ako injekcia pod kožu počas 5 dní za sebou dvakrát počas každého cyklu. Prvá 5-dňová liečba sa má začať 7 dní pred prvou infúziou dinutuximabu beta. Druhá 5-dňová liečba IL-2 sa má začať súbežne s infúziou dinutuximabu beta (dni 1 až 5 každého cyklu). IL-2 sa podáva ako 6x10⁶ IU/m²/deň, výsledkom čoho je celková dávka 60x10⁶ IU/m²/cyklus.

Príprava infúzie

Infúzny roztok sa musí pripraviť za aseptických podmienok. Roztok nesmie byť vystavený priamemu slnku alebo teplu.

Konkrétna denná dávka Qarziba pre pacienta sa vypočíta na základe plochy tela. Liek Qarziba sa má riediť asepticky na koncentráciu/dávku osobitne pre pacienta s infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) s obsahom 1 % ľudského albumínu (napr. 5 ml ľudského albumínu 20 % na 100 ml roztoku chloridu sodného).

- Pri kontinuálnych infúziách môže byť infúzny roztok pripravovaný čerstvý denne alebo dostačujúci až na 5 dní kontinuálnej infúzie. Denná dávka je 10 mg/m². Množstvo roztoku, ktoré sa má podať infúziou denne (v rámci liečebného cyklu 10 dní idúcich za sebou), má byť 48 ml, s 240 ml pre 5-dennú dávku. Odporúča sa pripraviť 50 ml roztoku v 50 ml striekačke alebo 250 ml v infúznom vrecku vhodnom pre používanú infúznou pumpu, t. j. preplnenie 2 ml (striekačka) alebo 10 ml (infúzne vrecko) na zohľadnenie mŕtvych objemov v infúznych systémoch.
- V prípade opakovaných denných infúzií je denná dávka 20 mg/m² a vypočítaná dávka sa má zriediť v 100 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) s obsahom 1 % ľudského albumínu.

Podávanie infúzie

Infúzny roztok sa má podávať periférnou alebo centrálnou intravenóznou líniou. Iné intravenózne spoločne podávané lieky sa majú podávať samostatnou infúznou líniou. Obal treba pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné častice. Počas infúzie sa odporúča použiť 0,22 mikrometrový líniový filter.

Pri kontinuálnych infúziách je možné použiť akúkoľvek zdravotnícku pomôcku vhodnú na infúziu rýchlosťou 2 ml za hodinu, napr. injekčné dávkovače/aplikátory infúzií, elektronické mobilné infúzne pumpy. Upozorňujeme, že elastomérové pumpy sa nepovažujú za vhodné v kombinácii s líniovými filtrami.

Uchovávanie zriedeného roztoku

Chemická a fyzikálna stabilita roztoku pripraveného na použitie bola preukázaná do 48 hodín pri teplote 25 °C (50 ml striekačka) a do 7 dní pri teplote 37 °C (250 ml infúzne vrečko) po kumulatívnom uchovávaní v chladničke (2 °C – 8 °C) na 72 hodín.

Z mikrobiologického hľadiska sa má produkt použiť ihneď. Ak sa nepodáva hneď, potom čas uchovávaní pri používaní a podmienky pred používaním sú zodpovednosťou používateľa a normálne nemá prekročiť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak sa rekonštitúcia lieku nevykonala v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.