

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qarziba 4,5 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 4,5 mg dinutuksimabi beetaa.

Yksi injektioampulli sisältää 20 mg dinutuksimabi beetaa 4,5 ml:ssa.

Dinutuksimabi beeta on hiiren/ihmisen kimeerinen monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, jota tuotetaan nisäkäsolulinjassa (CHO) rekombinantti-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Väritön tai kellertävä neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Qarziba on tarkoitettu vähintään 12 kuukauden ikäisten potilaiden suuririskisen neuroblastooman hoitoon, kun potilaita on aiemmin hoidettu induktiokemoterapialla, johon heille muodostui vähintään osittainen vaste, ja kun heille on tehty sen jälkeen myeloablatiivinen hoito ja kantasolusiirto, sekä niiden potilaiden hoitoon, joilla on uusiutunut tai hoitoon vastaamaton neuroblastooma ja mahdollinen jäännöstauti. Ennen uusiutuneen neuroblastooman hoitoa aktiivisesti etenevän sairauden tila on saatava vakaaksi sopivilla toimenpiteillä.

Potilailla, joiden sairaus on uusiutunut tai hoitoon vastaamaton, sekä potilailla, joille ei ole kehittynyt täydellistä vastetta ensisijaiseen hoitoon, Qarziba on yhdistettävä interleukiini-2:een (IL-2:een).

4.2 Annostus ja antotapa

Qarziba on rajattu vain sairaalakäyttöön, ja se on annettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta onkologisten hoitojen käytöstä. Sitä saa antaa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on valmius hoitaa vaikeita allergisia reaktioita ja anafylaksia ympäristössä, jossa täydelliset elvytyspalvelut ovat välittömästi saatavilla.

Annostus

Qarziba -hoito koostuu viidestä peräkkäisestä jaksosta, joista kukin kestää 35 päivää. Yksilöllinen annos määräytyy ihon pinta-alan perusteella, ja se saa olla yhteensä 100 mg/m² yhtä jaksoa kohti.

Seuraavat kaksi antotapaa ovat mahdolliset:

- jatkuva infuusio kunkin jakson 10 ensimmäisen päivän ajan (yhteensä 240 tuntia), kun päivittäisannos on 10 mg/m²
- tai viisi päivittäistä infuusiota (annos 20 mg/m²) kahdeksan tunnin ajan annettuna kunkin jakson viiden ensimmäisen päivän ajan.

Kun Qarzibaan yhdistetään IL-2, se on annettava injektioina ihon alle (annos 6×10^6 IU/m²/päivä) kahdessa viiden peräkkäisen päivän jaksossa, jolloin kokonaisannos yhdessä jaksossa on 60×10^6 IU/m². Ensimmäinen viiden päivän jakso on aloitettava seitsemän päivää ennen ensimmäistä dinutuksimabi beeta -infuusiota. Toinen viiden päivän jakso on aloitettava yhtä aikaa dinutuksimabi beeta -infuusion kanssa (kunkin dinutuksimabi beeta -jakson päivät 1–5).

Ennen jokaisen hoitojakson aloittamista on tutkittava seuraavat kliiniset parametrit, ja hoitoa on lykättävä, kunnes nämä arvot on saavutettu:

- pulssioksimetria >94 prosenttia (huoneilma)
- luuytimen asianmukainen toiminta: absoluuttinen neutrofiilien määrä $\geq 500/\mu\text{l}$, verihiutaleiden määrä $\geq 20\,000/\mu\text{l}$, hemoglobiini > 8,0 g/dl
- maksan asianmukainen toiminta: alaniiniaminotransferaasi (ALT)- / aspartaattiaminotransferaasi (AST) -arvot < 5 kertaa normaalin yläraja
- munuaisten asianmukainen toiminta: kreatiniinipuhdistuma tai glomerulusten suodatusnopeus (GRF) > 60 ml/min/1,73 m²

Dinutuksimabi beetan annoksen muuttaminen

Sen mukaan, miten vakaviksi lääkäri arvioi dinutuksimabi beetan haittavaikutukset, potilaiden annosta voidaan pienentää 50 prosentilla, tai infuusio voidaan keskeyttää väliaikaisesti. Sen jälkeen voidaan joko pidentää infuusion kestoa tai lisätä infuusionopeutta arvoon 3 ml/h (jatkuva infuusio), jos potilas sietää sen, jotta kokonaisannos saadaan annettua.

Dinutuksimabi beetan suositellut annosmuutokset

Haittavaikutus	Vakavuus	Annoksen muutos
Mikä tahansa	Aste 1–2	Pienennä infuusionopeutta 50 prosenttiin Haittavaikutuksen hävittyä jatka infuusiota alkuperäisellä nopeudella
Yliherkkyyssreaktio	Esimerkiksi hypotensio	Keskeytä infuusio ja ryhdy tukihoitotoimiin Haittavaikutuksen hävittyä jatka infuusiota alkuperäisellä nopeudella
Laajentuneet mustuaiset, hidas valoheijaste +/- valoherkkyys		Keskeytä infuusio Haittavaikutuksen hävittyä jatka infuusiota 50 prosentin nopeudella
Mikä tahansa	Aste ≥ 3	Keskeytä infuusio ja ryhdy tukihoitotoimiin Jos haittavaikutus häviää tai lievenee asteisiin 1–2, jatka infuusiota 50 prosentin nopeudella Haittavaikutuksen hävittyä jatka alkuperäisellä nopeudella
	Toistuva	Lopeta infuusio Jatka seuraavana päivänä, jos haittavaikutus häviää
Yliherkkyyssreaktio	Esimerkiksi bronkospasmi, angioedeema	Keskeytä infuusio välittömästi ja hoida haittavaikutus asianmukaisesti (ks. kohta 4.4) Jatka hoitoa seuraavissa jaksoissa
Kapillaarivuoto-oireyhtymä		Keskeytä infuusio ja ryhdy tukihoitotoimiin Jos haittavaikutus häviää tai lievenee asteisiin 1–2, jatka infuusiota 50 prosentin nopeudella

Keskushermosto- toksisuus		Keskeytä infuusio välittömästi, sulje pois muut vaikuttavat tekijät ja hoida haettavaikutus asianmukaisesti. Hoidon jatkamisesta on vain vähän tietoja saatavilla, eikä suosituksia voida antaa.
------------------------------	--	--

Dinutuksimabi beeta -hoito on lopetettava pysyvästi, jos jokin seuraavista ilmenee:

- asteen 3 tai 4 anafylaksia
- pitkittynyt asteen 2 perifeerinen motorinen neuropatia
- asteen 3 perifeerinen neuropatia
- asteen 3 näkökykyyn tai silmiin liittyvä toksisuus
- asteen 4 hyponatremia (<120 mEQ/l) riittävästä nesteytyksestä huolimatta
- toistuva tai asteen 4 kapillaarivuoto-oireyhtymä (edellyttää ventilaattorihoitoa)
- vaikea keskushermostotoksisuus, joka ilmenee asteen 3 tai 4 neurotoksisuutena ja huomattavana, pitkittyneenä neurologisena puutoksena ilman havaittavaa syytä, toistuvana asteen 1–3 neurotoksisuutena tai pysyvänä neurologisena puutoksena
- minkä tahansa asteen posteriorinen reversiibeli enkefalopatia -oireyhtymä tai transversaalimyeliitti.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Tietoja munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Qarziba-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa alle 12 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Qarziba on tarkoitettu laskimonsisäiseen infuusioon. Liuos on annettava perifeerisen tai sentraalisen laskimolinjan kautta. Muut samanaikaisesti laskimoon annettavat valmisteet on annettava erillisen infuusiolinjan kautta (ks. kohta 6.6).

Jatkuissa infuusioissa liuos annetaan nopeudella 2 ml tunnissa (48 ml päivässä) infuusiopumppua käyttäen.

Kahdeksan tunnin mittaisissa päivittäisissä infuusioissa liuoksen antonopeus on noin 13 ml tunnissa.

Esilääkitystä on harkittava ennen kunkin infuusion aloittamista (ks. kohta 4.4).

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden laimentamisesta ennen lääkkeen antoa..

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Akuutti asteen 3 tai 4 tai laaja-alainen krooninen käänteishyljintäsairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Kipu

Hoidon alussa ilmaantuu yleensä neuropaattista kipua, ja kipulääkkeillä annettava esilääkitys, mukaan luettuina laskimoon annettavat opioidit, on tarpeen ennen jokaista dinutuksimabi beeta -infuusiota.

Kivun hoitoon suositellaan kolmoishoitoa, joka sisältää opioideihin kuulumattomia kipulääkkeitä (WHO:n ohjeiden mukaan), gabapentiiniä ja opioideja. Yksilöllinen annos voi vaihdella suuresti.

Opioideihin kuulumattomat kipulääkkeet

Opioideihin kuulumattomia kipulääkkeitä, esimerkiksi parasetamolia tai ibuprofeenia, tulee käyttää jatkuvasti hoidon aikana.

Gabapentiini

Aluksi gabapentiiniä on annettava potilaalle 10 mg/kg/päivä, ja anto on aloitettava kolme päivää ennen dinutuksimabi beeta -infuusiota. Sitä seuraavana päivänä gabapentiinin päivittäinen suun kautta otettava annos suurennetaan siten, että annos on 2x10 mg/kg/päivä, ja annokseen 3x10 mg/kg/päivä dinutuksimabi beeta -infuusion aloittamista edeltävänä päivänä ja sen jälkeen. Gabapentiinin enimmäiskerta-annos on 300 mg. Tätä annostusohjetta on noudatettava niin kauan kuin potilas tarvitsee tätä lääkettä.

Suun kautta annettavaa gabapentiiniä on alettava vähentää laskimoon annettavan morfiini-infuusion lopettamisen jälkeen viimeistään sitten, kun dinutuksimabi beeta -infuusiohoito on päättynyt.

Opioidit

Opioidihoito on kuuluu dinutuksimabi beeta -hoidon yhteyteen. Ensimmäisenä infuusiopäivänä ja ensimmäisellä jaksolla tarvitaan yleensä suurempi annos kuin myöhempinä päivinä ja jaksoina.

- Ennen jatkuvan laskimoon annettavan morfiini-infuusion aloittamista on aloitettava boluksena annettava morfiini-infuusio (annos 0,02–0,05 mg/kg/tunti) kaksi tuntia ennen dinutuksimabi beeta -infuusiota.
- Sen jälkeen suositeltava antonopeus on 0,03 mg/kg/h yhtä aikaa dinutuksimabi beeta -infuusion kanssa.
- Päivittäisten dinutuksimabi beeta -infuusioiden yhteydessä morfiini-infuusiota on jatkettava pienemmällä nopeudella (esimerkiksi 0,01 mg/kg/h) neljän tunnin ajan dinutuksimabi beeta -infuusion päättymisen jälkeen.
- Jatkuvan infuusion yhteydessä morfiinihoito voidaan lopettaa sen mukaan, mikä potilaan kipukokemus on, vähentämällä annostusnopeutta progressiivisesti viiden päivän ajan (esimerkiksi nopeuteen 0,02 mg/kg/h, 0,01 mg/kg/h, 0,005 mg/kg/h).
- Jos jatkuvaa morfiini-infuusiota tarvitaan yli viisi päivää, hoitoa on vähennettävä asteittain 20 prosentilla päivässä viimeisen dinutuksimabi beeta -infuusion jälkeen.

Laskimoon annettavan morfiinin lopettamisen jälkeen voidaan antaa morfiinisulfaattia suun kautta (0,2–0,4 mg/kg 4–6 tunnin välein) tarvittaessa, jos voimakasta neuropaattista kipua esiintyy. Keskivaikeaan neuropaattiseen kipuun voidaan antaa tramadolia suun kautta.

Yliherkkyysoireet

Esilääkityksestä huolimatta voi ilmaantua vakavia infuusioon liittyviä reaktioita, myös sytokiinin vapautumisoireyhtymää sekä anafylaktisia ja yliherkkyyteen liittyviä reaktioita. Vakavan infuusioon liittyvän reaktion ilmaantuminen edellyttää dinutuksimabi beeta -hoidon välitöntä lopettamista, ja myös ensiapu voi olla tarpeen.

Sytokiinin vapautumisoireyhtymä ilmaantuu usein minuuttien tai muutaman tunnin kuluttua ensimmäisestä infuusiosta, ja sille tyypillistä ovat systeemiset oireet, kuten kuume, hypotensio ja urtikaria.

Anafylaktisia reaktioita voi ilmetä jo muutaman minuutin kuluttua ensimmäisestä dinutuksimabi beeta -infuusiosta, ja niihin liittyy yleensä bronkospasmi ja urtikaria.

Esilääkitys

Antihistamiiniesilääkitys (esimerkiksi difenhydramiini) on annettava injektiona laskimoon noin 20 minuuttia ennen jokaisen dinutuksimabi beeta -infuusion aloittamista. Antihistamiinin anto suositellaan toistettavan 4–6 tunnin välein tarpeen mukaan dinutuksimabi-infuusion aikana.

Potilaita on seurattava tiiviisti anafylaksian ja allergisten reaktioiden varalta etenkin ensimmäisen ja toisen hoitojakson aikana.

Allergisten reaktioiden hoito

Dinutuksimabi beetan antamisen aikana vuodepaikan lähellä on oltava välittömästi saatavilla laskimoon annettavaa antihistamiinia, adrenaliinia ja laskimoon annettavaa prednisolonia hengenvaarallisten allergisten reaktioiden hoitamista varten. Näiden reaktioiden hoitoon suositellaan annettavan prednisolonia boluksena laskimoon sekä adrenaliinia boluksena laskimoon 3–5 minuutin välein tarvittaessa kliinisen vasteen mukaan. Keuhkoputkiin ja/tai keuhkoihin liittyvän yliherkkyyssreaktion yhteydessä suositellaan adrenaliinin antamista inhalaationa, joka on toistettava kahden tunnin välein kliinisen vasteen mukaan.

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Kapillaarivuoto-oireyhtymässä verisuonitonius heikkenee ja plasman proteiineja ja nestettä vuotaa suonenulkaiseen tilaan. Kapillaarivuoto-oireyhtymä kehittyy yleensä muutaman tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta, ja kliinisiä oireita (esimerkiksi hypotensio, takykardia) on ilmoitettu esiintyvän 2–12 tunnin kuluttua. Siksi potilaan verenkierron ja hengityksen toimintaa on tarkkailtava huolellisesti.

Silmän neurologiset häiriöt

Silmään liittyviä häiriöitä voi esiintyä, koska dinutuksimabi beeta sitoutuu näköhermon soluihin. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos heikentynyt akkommodaatio on korjattavissa silmälaseilla, kunhan sen arvioidaan olevan siedettävissä.

Hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy asteen 3 näkökykyyn liittyvä toksisuus (esimerkiksi täydellinen näönmenetys toksisuuden arviointiasteikolla). Silmäongelmien ilmetessä potilaat on lähetettävä viipymättä silmätautien erikoislääkärille.

Perifeerinen neuropatia

Qarziban käyttöön liittyvää perifeeristä neuropatiaa on ilmoitettu esiintyvän satunnaisesti. Yli neljä päivää kestävä motorinen tai sensorinen neuropatia on tutkittava, ja ei-tulehdukselliset syyt, kuten sairauden eteneminen, infektiot, metaboliset oireyhtymät ja samanaikainen lääkitys, on suljettava pois.

Hoito on lopetettava pysyvästi potilailta, joille kehittyy dinutuksimabi beetan antoon liittyvä, objektiivisesti havaittava pitkittynyt voimattomuus. Hoito on keskeytettävä potilailta, joilla on keskivaikea (asteen 2) neuropatia (motorinen ja mahdollisesti myös sensorinen), ja sitä voidaan jatkaa neurologisten oireiden hävittyä.

Keskushermostotoksisuus

Qarziba-hoidon jälkeistä keskushermostotoksisuutta on raportoitu. Jos keskushermostotoksisuutta ilmenee, infuusio on keskeytettävä välittömästi ja potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa. Muut vaikuttavat tekijät, kuten aktiivinen infektio, neuroblastooman metastaattinen leviäminen keskushermostoon ja samanaikaisesti annettavat muut neurotoksiset lääkkeet, on poissuljettava.

Dinutuksimabi beeta -hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla esiintyy vaikeaa neurotoksisuutta, joka ilmenee asteen 3 tai 4 neurotoksisuutena ja huomattavana, pitkittyneenä neurologisena puutoksena ilman havaittavaa syytä, toistuvana asteen 1–3 neurotoksisuutena ja/tai pysyvänä neurologisena puutoksena, minkä tahansa asteen posteriorinen reversiibeli enkefalopatia -oireyhtymänä tai transversaalimyeliittinä.

Systeemiset infektiot

Potilaille todennäköisesti tulee immuunipuutos aiempien hoitojen myötä. Koska heillä yleensä on keskuskasvatettri, heillä on systeemisen infektion kehittymisen riski. Potilailla ei saa olla merkkejä systeemisestä infektiosta, ja havaittu infektio on hoidettava ennen tämän hoidon aloittamista.

Hematologiset toksisuudet

Qarziban käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyvän hematologista toksisuutta, kuten erytropeniaa, trombositopeniaa ja neutropeniaa. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos asteen 4 hematologinen toksisuus

muuttuu vähintään asteen 2 toksisuudeksi tai lähtötilanteen arvoihin seuraavan hoitojakson alkuun mennessä.

Poikkeavat laboratoriokoetulokset

Maksan toimintaa ja elektrolyyttejä suositellaan seurattavan säännöllisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Suuremmasta TNF- α - ja IL-6-pitoisuudesta johtuvan CYP-entsyymien aktiivisuuden epäsuoran vähenemisen riskiä ja näin ollen myöskään yhteisvaikutuksia muiden samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden kanssa ei voida sulkea pois.

Kortikosteroidit

Kortikosteroidien immunosuppressiivisen vaikutuksen vuoksi samanaikaista hoitoa niillä ei suositella kahteen viikkoon ennen ensimmäistä hoitojaksoa eikä viikkoon viimeisen dinutuksimabi beeta -hoitojakson jälkeen lukuun ottamatta hengenvaarallisia tilanteita.

Rokotukset

Rokottamista on vältettävä dinutuksimabi beeta -hoidon aikana ja 10 viikkoa viimeisen hoitojakson jälkeen dinutuksimabi beetan aiheuttaman immunostimulaation ja harvinaisen neurologisen toksisuuden mahdollisen riskin vuoksi.

Laskimoon annettava immunoglobuliini

Laskimoon annettavien immunoglobuliinien samanaikaista käyttöä ei suositella, koska ne voivat häiritä dinutuksimabi beetasta riippuvaista solutason sytotoksisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja dinutuksimabi beetan käytöstä raskaana oleville naisille. Teratogeenisuutta tai alkiotoksisuutta koskevia tietoja eläinkokeista ei ole. Dinutuksimabi beetan kohde (GD2) ilmentyy hermokudoksissa varsinkin alkion ja sikiön kehityksen aikana, ja se voi läpäistä istukan, joten Dinutuximab beta Aperiaon voi aiheuttaa haittaa sikiölle, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille.

Qarzibaa ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei ole olemassa tietoja dinutuksimabi beetan käytöstä imettäville naisille. Ei tiedetä, erittykö dinutuksimabi beeta ihmisen rintamaitoon. Imetys on keskeytettävä Qarziba -hoidon ajaksi, ja imettäminen on kiellettyä kuuden kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Dinutuksimabi beetan vaikutuksia ihmisten hedelmällisyyteen ei tiedetä. Nimenomaan hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia eläimillä ei ole tehty, mutta marsuilla ja jaavanmakakeilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa ei havaittu lisääntymiselimiin kohdistuvia haittavaikutuksia.

Qarzibaa ei saa käyttää hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on suositeltavaa käyttää ehkäisyä kuuden kuukauden ajan dinutuksimabi beeta -hoidon päättymisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dinutuksimabi beetalla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaat eivät saa käyttää koneita tai ajaa moottoriajoneuvoilla dinutuksimabi beeta-hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Dinutuksimabi beetan turvallisuutta on arvioitu 791 potilaalla, joilla oli suuririskinen ja uusiutunut / hoitoon vastaamaton neuroblastooma. Nämä potilaat saivat dinutuksimabi beetaa jatkuvana infuusiona (212) tai toistuvina päivittäisinä infuusioina (416). Useimmilla potilailla se yhdistettiin 13-cis-retinoiinihappoon ja 307 potilaalla taas IL-2:een.

Yleisimmät haittavaikutukset olivat kuume (86 prosentilla) ja kipu (57 prosentilla), jota esiintyi kipulääkehoidosta huolimatta. Muita yleisiä haittavaikutuksia olivat yliherkkyys (74.1 prosentilla), oksentelu (55 prosentilla), ripuli (52 prosentilla), kapillaarivuoto-oireyhtymä (36 prosentilla), anemia (49 prosentilla), neutropenia (46 prosentilla), trombosytopenia (42 prosentilla) ja hypotensio (41 prosentilla).

Taulukko haittavaikutuksista

Yhteenvedo kliinisissä tutkimuksissa raportoiduista haittavaikutuksista on esitetty seuraavassa taulukossa elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan lueteltuna. Haittavaikutukset on esitetty MedDRAn elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset ovat tyypiltään yhdenmukaisia kliinisissä tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten kanssa.

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot	Infektio (myös keuhkokuume, ihoinfektio, herpesvirusinfektio, myeliitti, enkefalomyeliitti), laitteeseen liittyvä infektio	Sepsis	
Veri ja imukudos	Anemia, leukopenia, neutropenia, trombosytopenia	Lymfopenia	Yleistynyt suonensisäinen hyytyminen, eosinofilia
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys, sytokiinin vapautumisoireyhtymä	Anafylaktinen reaktio	Seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Nesteen kertyminen	Heikentynyt ruokahalu, hypoalbuminemia, hyponatremia, hypokalemia, hypofosfatemia, hypomagnesemia, hypokalsemia, kuivuminen	
Psykkiset häiriöt		Kiihtyneisyys, ahdistuneisuus	
Hermosto	Päänsärky	Perifeerinen neuropatia, kouristukset, parestesia, huimaus, vapina	Kohonnut kallonsisäinen paine, posteriorinen reversiibeli enkefalopatia - oireyhtymä

Silmät	Mydriaasi, pupillotonia, silmien turvotus (luomiturvotus, periorbitaalinen turvotus)	Oftalmoplegia, papilloedeema, akkommodaatiohäiriö, sumentunut näkö, valoherkkyys	
Sydän	Takykardia	Sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion vajaatoiminta, sydänpussin nestekertymä	
Verisuonisto	Hypotensio, kapillaarivuoto-oireyhtymä	Hypertensio	Hypovoleeminen sokki, laskimotukos
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hypoksia, yskä	Bronkospasmi, dyspnea, hengitysvaje, keuhkoinfiltraatio, keuhkoedeema, keuhkopussin nestekertymä, takypnea, laryngospasmi	
Ruoansulatuselimi stö	Oksentelu, ripuli, ummetus, stomatiitti	Pahoinvointi, huulten turvotus, askites, vatsan alueen turvottelu, suolentukkeuma, huulten kuivuminen	Enterokoliitti
Maksa ja sappi			Hepatosellulaarinen vaurio
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina, ihottuma, urtikaria	Dermatiitti (myös kesivä), eryteema, kuivaihoisuus, liikkahikoilu, petekia, valoherkistyneisyysreaktio	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskouristukset	
Munuaiset ja virtsatiet		Oliguria, virtsaumpi, hyperfosfaturia, hematuria, proteinuria	Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, vilunväristykset, kipu*, perifeerinen edeema, kasvojen turvotus	Injektiokohdan reaktio	

Tutkimukset	Painonnousu, transaminaasiarvon suureneminen, gammaglutamyyli transferaasiarvon suureneminen, veren bilirubiiniarvon suureneminen, veren kreatiniinin suureneminen	Painonlasku, pienentynyt glomerulusten suodatusnopeus, hypertriglyseridemia, pidentynyt aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika, pidentynyt protrombiiniaika, pidentynyt trombiiniaika	
-------------	--	---	--

*Sisältää vatsakivun, raajakivun, suu- ja nielukivun ja selkäkivun, joita raportoitiin > 10 %:lla potilaista. Muita yleisesti raportoituja kiputyyppejä olivat nivelkipu, injektiokohdan kipu, tuki- ja liikuntaelinkipu, luukipu, rintakipu ja niskakipu.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys

Yleisimpiä yliherkkyysreaktioita olivat hypotensio (42.2 %), urtikaria (7 %) ja bronkospasmi (1 %). Myös sytokiinien vapautumisoireyhtymää ilmoitettiin esiintyneen 32 prosentilla potilaista. Vakavia anafylaktisia reaktioita ilmaantui 3,5 prosentille potilaista.

Kipu

Kipu ilmaantuu yleensä ensimmäisen dinutuksimabi beeta -infuusion jälkeen, ja se vähenee hoitojaksojen myötä. Eniten potilaat ilmoittivat vatsakipua, raajakipua, selkäkipua, rintakipua ja nivelkipua.

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Kaiken kaikkiaan 10 prosenttia kapillaarivuoto-oireyhtymätapauksista oli vakavia (aste 3–4), ja oireyhtymän yleisyys väheni hoitojaksojen myötä.

Silmäongelmat

Silmäongelmia olivat akkommodaatiokyvyn heikkeneminen, joka korjaantui silmälaseilla, sekä mydriaasi (2 %), periorbitaalinen turvotus ja luomiturvotus (3 %), näön sumeneminen (3 %) tai valoherkkyys (3 %), jotka yleensä korjaantuivat hoidon keskeyttämisen jälkeen. Myös vakavia silmäongelmia ilmoitettiin, esimerkiksi oftalmoplegiaa (2 %) ja näköhermon atrofiaa.

Perifeerinen neuropatia

Sekä motorista että sensorista perifeerista neuropatiaa on ilmoitettu; niitä esiintyi yhteensä yhdeksällä prosentilla potilaista. Useimpien tapahtumien vakavuusaste oli 1–2, ja ne korjaantuivat ennalleen.

Keskushermostotoksisuus

Keskushermostotoksisuutta ja vaikeaa neurotoksisuutta on raportoitu, mukaan lukien posteriorista reversiibeli enkefalopatia -oireyhtymää (0,7 %) ja kouristuskohtauksia (1,7 %).

Turvallisuusprofiili IL-2:n kanssa ja ilman sitä

Qarziban ja IL-2:n yhdistelmä lisää haittavaikutusten riskiä verrattuna Qarzibaniin ilman IL-2:ta. Tämä koskee etenkin seuraavia haittavaikutuksia: kuume (94 % vs. 80 %), kapillaarivuoto-oireyhtymä (45 % vs. 20 %), dinutuksimabi beetaan liittyvä kipu (70 % vs. 62 %), hypotensio (44 % vs. 27 %) ja perifeerinen neuropatia (9 % vs. 5 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Dinutuksimabi beetan yliannostustapauksista ei ole ilmoitettu.

Yliannostuksen yhteydessä potilaita on seurattava huolellisesti haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta, ja tarvittaessa on annettava tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01FX06

Vaikutusmekanismi

Dinutuksimabi beeta on kimeerinen monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka on suunnattu neuroblastoomasoluissa yli-ilmenevän disialogangliosidi 2:n (GD2:n) hiilihydraattiosaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Dinutuksimabi beetan on osoitettu *in vitro* sitoutuvan neuroblastooman solulinjoihin, joiden tiedetään ilmentävän GD2:ta, ja aiheuttavan sekä komplementtiriippuvaista sytotoksisuutta (CDC:tä) että vasta-aineriippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta (ADCC:tä). Vaikuttajasolujen, mukaan luettuina normaaleilta ihmisluovuttajilta peräisin olevat perifeerisen veren tumalliset solut ja granulosyytit, yhteydessä dinutuksimabi beetan havaittiin välittävän ihmisen neuroblastooma- ja melanoomasolulinjojen lyysisiä annoksesta riippuvalla tavalla. Lisäksi *in vivo* -tutkimukset osoittivat, että dinutuksimabi beeta pystyi hillitsemään maksametastaaseja syngeneettisessä maksametastaaseja koskevassa hiirimallissa.

Dinutuksimabi beetaan liittyvä neurotoksisuus johtuu todennäköisesti mekaanisen allodynian indusoitumisesta, jota dinutuksimabi beetan reaktiivisuus perifeeristen hermosäikeiden ja myeliinin pinnalla olevan GD2-antigeenin kanssa välittää.

Kliininen teho

Dinutuksimabi beetan teho on arvioitu satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa verrattiin dinutuksimabi beetan antoa IL-2:n kanssa tai ilman sitä suuririskistä neuroblastoomaa sairastavien potilaiden ensisijaisena hoitona, ja kahdessa yhden hoitoryhmän sisältäneessä tutkimuksessa, joissa tutkittiin uusiutunutta / hoitoon vastaamatonta sairautta.

Potilaat, joiden sairaus on uusiutunut tai hoitoon vastaamaton

Erityiskäyttöohjelmassa (tutkimus 1), 54 potilasta sai dinutuksimabi beetaa 10 mg/m² päivässä jatkuvana 10 päivän infuusiona laskimoon viiden viikon hoitojaksolla ja samanaikaisesti ihon alle IL-2:ta (6x10⁶ IU/m² päivässä annettuna kunkin hoitojakson päivinä 1–5 ja 8–12) ja sen jälkeen 13-cis-RA-hoitoa suun kautta (160 mg/m² päivässä 14 päivän ajan yhtä hoitojaksoa kohti). Samaa hoito-ohjelmaa käytettiin vaiheen II tutkimuksessa (tutkimus 2), johon osallistui 44 potilasta.

Näillä 98 potilaalla oli primaarinen, hoitoon vastaamaton neuroblastooma (40) tai uusiutunut neuroblastooma (49), ja ensilinjan hoidon jälkeen tutkimukseen osallistui vielä yhdeksän potilasta lisää. Potilaista 61 oli poikia ja 37 tyttöjä, ja iältään he olivat 1–26-vuotiaita (mediaani viisi vuotta). Useimmilla alkuperäinen diagnoosi oli INSS-luokituksen mukaan vaiheen 4 sairaus ilman MYCN:n monistumaa (16 prosentilla potilaista kasvaimissa oli MYCN:n monistuma, 14 prosentilta tämä tieto puuttui). Valtaosa potilaista, joiden sairaus oli uusiutunut, rekisteröitiin tutkimukseen ensimmäisen uusiutumiskerran jälkeen, ja mediaaniaika diagnoosista ensimmäiseen uusiutumiseen oli noin 14 kuukautta. Ennen immunoterapiaa sairautta hoidettiin intensiivisellä kemoterapialla, autologisella kantasolusiirrolla, sädehoidolla ja leikkauksella. Lähtötilanteessa 72 potilaan sairaus oli mitattavissa, ja 26 potilaalla sairaus ei ollut havaittavissa.

Elossaololuvut (päätetapahtumaton elossaolo, kokonaiselossaolo) on esitetty sairaustyyppittäin taulukossa 1. Kokonaishoitovaste (täydellinen vaste ja osittainen vaste) potilailla, joiden sairaus oli havaittavissa lähtötilanteessa, oli 36 prosenttia (95 prosentin luottamusväli [25; 48]), ja hoitovaste oli parempi potilailla, joiden sairaus oli hoitoon vastaamaton (41 prosenttia [23; 57]), kuin niillä, joiden sairaus oli uusiutunut (29 prosenttia [15; 46]).

Taulukko 1: Päätetapahtumaton elossaolo (EFS) ja kokonaiselossaolo (OS) potilailla, joiden sairaus oli uusiutunut ja hoitoresistentti

		Tutkimus 1: N = 29	Tutkimus 2: N = 19	Tutkimus 1: N = 15	Tutkimus 2: N = 25
		Uusiutunut sairaus		Hoitoresistentti sairaus	
EFS	1 vuotta	45 %	42 %	58 %	60 %
	2 vuotta	31 %	37 %	29 %	56 %
OS	1 vuotta	90 %	74 %	93 %	100 %
	2 vuotta	69 %	42 %	70 %	78 %

Ensilinjan hoitoa saaneet potilaat, joille tehtiin autologinen kantasolusiirto

Tutkimukseen 3 osallistui suuririskistä neuroblastoomaa sairastavia potilaita, kun heitä oli ensin hoidettu induktiokemoterapialla, johon heille oli kehittynyt vähintään osittainen vaste, sen jälkeen myeloablatiivisella hoidolla ja kantasolusiirrolla. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden sairaus oli eteni hoidon aikana. Dinutuksimabi beetaa annettu annos oli 20 mg/m² päivässä viitenä peräkkäisenä päivänä, ja se annettiin kahdeksan tunnin jatkuvana infuusiona viiden viikon pituisella hoitojaksolla. Siihen yhdistettiin 13-cis-RA:ta ja mahdollisesti IL-2:ta samoilla annostuksilla kuin edellisissä tutkimuksissa.

Yhteensä 370 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitoa. Näistä potilaista 64 prosenttia oli poikia ja 36 prosenttia tyttöjä. Mediaani-ikä oli kolme vuotta (0,6–20 vuotta), ja 89 prosentilla oli INSS-luokituksen mukaan vaiheen 4 kasvain. Näistä tapauksista 44 prosentilla ilmoitettiin olevan MYCN-syöpägeenin monistuma. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kolmen vuoden päätetapahtumaton elossaolo ja toissijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaolo. Nämä luvut on esitetty taulukoissa 2 ja 3 sen mukaan, oliko sairaus havaittavissa lähtötilanteessa.

Niiden potilaiden osalta, joilla ei ollut merkkejä sairaudesta lähtötilanteessa, IL-2:n lisääminen hoitoon ei parantanut päätetapahtumatonta elossaoloa eikä kokonaiselossaoloa.

Taulukko 2: Päätetapahtumaton elossaolo (EFS) ja kokonaiselossaolo (OS) [95 prosentin luottamusväli] potilailla, joilla ei ollut merkkejä sairaudesta lähtötilanteessa (täydellinen vaste ensimmäiseen hoitoon)

Teho	Ilman IL-2:ta N = 104			IL-2:n kanssa N = 107		
	1 vuotta	2 vuotta	3 vuotta	1 vuotta	2 vuotta	3 vuotta
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]

Taulukko 3: Päätetapahtumaton elossaolo (EFS) ja kokonaiselossaolo (OS) [95 prosentin luottamusväli] potilailla, joilla oli merkkejä sairaudesta lähtötilanteessa (ei vastetta ensimmäiseen hoitoon)

Teho	Ilman IL-2:ta N = 73			IL-2:n kanssa N = 76		
	1 vuotta	2 vuotta	3 vuotta	1 vuotta	2 vuotta	3 vuotta
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]

Immunogeenisuus

Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa lääkevasta-aineita esiintyi 57,1 %:lla potilaista (112/196). Lääkevasta-aineille positiivisiksi luokiteltiin ne potilaat, joilla lääkevasta-aineita havaittiin vähintään yhdessä hoidon aikana tehdyssä mittauksessa. Neutraloivien vasta-aineiden aktiivisuutta havaittiin 63,5 %:lla (54/85) vasta-ainepositiivisista potilaista kahdessa tutkimuksessa. Yleisenä trendinä dinutuksimabi beetan pitoisuuden havaittiin pienenevän lääkevasta-ainetitterin (pieni, keskisuuri tai suuri) suurentuessa. Suuren lääkevasta-ainetitterin aiheuttama dinutuksimabi beetan pitoisuuden pienentyminen vaikutti farmakodynaamiseen vasteeseen 16,8 %:lla potilaista (33/196). Saatavilla olevien tietojen perusteella ei ole mahdollista määrittää kvantitatiivista yhteyttä lääkevasta-ainetitterin ja tehoon kohdistuvan vaikutuksen välillä.

Lääkevasta-aineiden esiintymisen ja asiaankuuluvien valittujen turvallisuustapahtumien välillä ei havaittu selvää yhteyttä.

Tehon ja turvallisuuden näkökulmasta ei ole olemassa perusteita annoksen muuttamiselle tai hoidon lopettamiselle mittaamalla havaitun lääkevasta-aineiden esiintymisen vuoksi.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Qarziban käytöstä neuroblastooman hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisella potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein.

Se tarkoittaa, että lääkevalmistesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa eettisten syiden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Dinutuksimabi beetaa on tutkittu lyhytkestoisina infuusioina (yksi 8 tunnin infuusio päivässä annoksella 20 mg/m² viiden päivän ajan) ja pitkäkestoisina infuusioina (10 vuorokauden jatkuva infuusio annoksella 100 mg/m²).

Imeytyminen

Dinutuksimabi beeta annetaan infuusiona laskimoon. Suurin pitoisuus (keskiarvo ($\pm$ keskihajonta)) pitkäkestoisen infuusion lopussa oli 11,2 ($\pm$ 3,3) mg/l. Muita antoreittejä ei ole tutkittu.

Jakautuminen

Populaation keskimääräinen ($\pm$ keskihajonta) arvioitu sentraalinen jakautumistilavuus oli 2,04 ($\pm$ 1,05) l ja perifeerinen jakautumistilavuus 2,65 ($\pm$ 1,01) l.

Biotransformaatio

Dinutuksimabi beetan metaboliaa ei ole tutkittu. Proteiininä dinutuksimabi beetan odotetaan metaboloituvan pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi kaikkialla elimistössä esiintyvien proteolyyttisten entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

Pitkäkestoisen infuusion jälkeinen puhdistuma (keskiarvo ($\pm$ keskihajonta)) oli 0,72 ($\pm$ 0,24) l/m²/vrk. Viiden pitkäkestoisen infuusion käsittävän jakson jälkeinen C_{max}-arvon kumuloitumissuhde (keskiarvo ($\pm$ keskihajonta)) oli 1,13 ($\pm$ 0,54). Näennäinen terminaalisen eliminaation puoliintumisaika (keskiarvo ($\pm$ keskihajonta)) oli 8,7 ($\pm$ 2,6) vuorokautta. Dinutuksimabi beetan puhdistuma suureni potilailla, joilla oli suuri lääkevasta-ainetitteri riippumatta neutraaloivien vasta-aineiden aktiivisuudesta. (Ks. Immunogeenisuus kohdassa 5.1).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vaihtelu tutkimuksessa 2 annetun ensimmäisen infuusion annoksen suuruudessa osoitti altistuksen (AUC ∞) suurenevan suhteessa annokseen suositellulle annostasolle (100 mg/m² 10 vuorokauden infuusiona per jakso) asti.

Erityisryhmät

Potilaiden ikä oli 1–27 vuotta (mediaani 6 vuotta), paino 9–75 kg (mediaani 18,5 kg) ja kehon pinta-ala 0,44–1,94 m² (mediaani 0,75 m²). Neljästä tutkimuksesta saatujen, yhteensä 224 potilasta koskevien tietojen (lyhytkestoiset infuusiot 30 potilasta, pitkäkestoiset infuusiot 194 potilasta) perusteella laadittiin populaatiofarmakokineettinen kaksitilamalli, jossa ensimmäisen asteen eliminaatio tapahtui sentraalisesta tilasta. Jakautumistilavuuden ja puhdistuman parametrit suurenivat kaikilla vaihteluväleillä kehon koon suurentuessa. Paino ja lääkevasta-ainetitteri olivat kovariaatteja puhdistumalle ja paino, ikä ja IL-2:n samanaikainen anto olivat kovariaatteja jakautumistilavuudelle.

Ikä

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä altistus dinutuksimabi beetalle oli samankaltainen kaikenikäisillä potilailla annoksella 100 mg/m².

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, joka käsitti 89 naispuolista (40 %) ja 135 miespuolista (60 %) potilasta, sukupuoli ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta dinutuksimabi beetan farmakokinetiikkaan.

Rotu

Koska farmakokineettisten analyysien populaatio koostui pääasiassa valkoihoisista potilaista (92,9 %), rotua ei tutkittu muodollisesti mahdollisena farmakokineettikan kovariaattina.

Paino

Kehon pinta-alaan perustuvalla annostuksella altistus on yhdenmukaista kaikissa potilasryhmissä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty muodollisia tutkimuksia. Munuaisten toiminta ei ollut merkittävä kovariaatti populaatiofarmakokineettisissä analyyseissa, jotka käsittivät munuaistoiminnaltaan normaaleja ja lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty muodollisia tutkimuksia. Farmakokinetiikka potilailla, joiden ALAT oli $> 3 \times$ normaalin yläraja, oli samankaltaista kuin potilailla, joiden ALAT oli $\leq 3 \times$ normaalin yläraja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksikologia

Dinutuksimabi beetaa on annettu nuorille uros- ja naarasmarsuille sekä nuorille uros- ja naarasjaavanmakakeille toistuvina annoksina, jotka olivat suositeltua kliinistä annosta suurempia. Merkittäviä havaintoja olivat kateenkorvan painon muutokset (painon väheneminen) ja luuytimen muutokset (myeloidisiin ja erytroidisiin esiastesolulinjoihin vaikuttava atrofia). Luuydinmuutokset olivat lieviä tai vakavia, ja ne palautuivat ennalleen lääkkeenannon päätyttyä. Apinoilla ei havaittu kardiovaskulaarisiin toimintoihin (EKG, verenpaine) kohdistuvia vaikutuksia.

Muut

Ei-kliinisiä tutkimuksia, joissa olisi arvioitu dinutuksimabi beetan potentiaalia aiheuttaa karsinogeenisuutta, genotoksisuutta tai kehitys- ja lisääntymistoksisuutta, ei ole tehty. Marsuilla ja jaavanmakakeilla tehdyissä toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa dinutuksimabi beetan ei havaittu aiheuttavan lisääntymiselimiin kohdistuvia haittavaikutuksia, kun altistustaso oli kliinistä tasoa suurempi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Sakkaroosi
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo (pH:n muuttamista varten)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta

Laimennettu liuos (infuusioliuos)

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen stabiiliuden on osoitettu säilyvän enintään 48 tuntia 25 °C:ssa (50 ml:n ruisku) ja enintään seitsemän päivää 37 °C:ssa (250 ml:n infuusionestepussi), 72 tunnin kumulatiivisen jääkaappisäilytyksen (2–8 °C) jälkeen (ks. kohta 6.6).

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, ja ne saavat yleensä olla enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja hyväksytysti aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - -8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas tyypin I injektiopullo lasista (6 ml), jossa on halobutyylikumikorkki ja alumiininen repäisysinetti ja jonka sisältämä vähimmäismäärä on 4,5 ml infuusioliuosta varten tarkoitettua konsentraattia.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Infuusioliuos on valmistettava aseptisissä olosuhteissa. Liuosta ei saa altistaa suoralle auringonvalolle tai kuumuudelle.

Qarziban potilaskohtainen päivittäisannos lasketaan ihon pinta-alan perusteella (ks. kohta 4.2). Qarziba on laimennettava aseptisesti potilaskohtaiseen pitoisuuteen/annokseen natriumkloridi-infuusionesteellä (9 mg/ml (0,9 %)), joka sisältää yksiprosenttista ihmisen albumiinia (ts. 5 ml 20-prosenttista ihmisen albumiinia 100 ml:aan natriumkloridimestettä).

Jatkuvia infuusioita varten infuusioliuos voidaan valmistaa tuoreena joka päivä, tai sitä voidaan tehdä riittävästi viiden päivän jatkuvaa infuusiota varten. Päivittäisannos on 10 mg/m². Päivässä (10 peräkkäisen päivän pituisessa hoitojaksossa) infusoitavan liuoksen määrän on oltava 48 ml. Viiden päivän annos on siis 240 ml. On suositeltavaa valmistaa 50 ml liuosta 50 ml:n ruiskuun tai 250 ml infuusiopussiin, joka sopii käytettävään infuusiopumppuun. Infusiojärjestelmien hävikkiin kuluva ylitäyttömäärä on siis 2 ml (ruisku) tai 10 ml (infuusiopussi).

Toistuvissa kahdeksan tunnin päivittäisissä infuusioissa päivittäisannos on 20 mg/m², ja laskettu annos on laimennettava 100 ml:lla natriumkloridia (9 mg/ml (0,9 %)), joka sisältää yksiprosenttista ihmisen albumiinia.

Infuusioliuos on annettava perifeerisen tai sentraalisen laskimolinjan kautta. Muut samanaikaisesti laskimoon annettavat aineet on annettava erillisen infuusiolinjan kautta. Injektiopullo on tutkittava silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen käyttöä. Infusion aikana suositellaan käytettävän 0,22 mikrometrin in-line-suodatinta.

Jatkuissa infuusioissa voidaan käyttää mitä tahansa terveydenhuollon laitetta, joka sopii infuusionopeuteen 2 ml tunnissa (esimerkiksi ruiskupumput/infusorit, elektroniset kannettavat infuusiopumput). Elastomeeripumppujen ja in-line-suodattimien yhdistämistä ei pidetä sopivana.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1191/001

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. toukokuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06 tammikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGIS(T)EN VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINE(ID)EN VALMISTAJA(T) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAVALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
Laupheim, Baden-Württemberg
88471
Saksa

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen ei-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Kipua ja sen hallintaa, ääreis- ja keskushermostoon kohdistuvaa vaikutusta, näön heikkeneminen mukaan lukien, sekä pitkän aikavälin turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen keräämiseksi myyntiluvan haltija toimittaa tiedot tutkimuksesta, joka perustuu suuririskistä neuroblastoomaa sairastavia potilaita käsittävästä potilasrekisteristä saatuihin tietoihin.	Vuosittaisten raporttien toimittaminen

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT**MERKINNÄT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Qarziba 4,5 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten
dinutuksimabi beeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 4,5 mg dinutuksimabi beetaa.
Jokainen 4,5 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg dinutuksimabi beetaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Histidiini, sakkaroosi, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo
20 mg/4,5 ml

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa, jotta se on suojassa valolta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1191/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Qarziba

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI

Qarziba 4,5 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten
dinutuksimabi beeta
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

20 mg/4,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Qarziba 4,5 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten dinutuksimabi beeta

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Qarziba on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Qarzibaa
3. Miten Qarzibaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Qarziban säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Qarziba on ja mihin sitä käytetään

Qarziba sisältää dinutuksimabi beetaa, joka kuuluu monoklonaaliset vasta-aineet -nimisten lääkkeiden ryhmään. Ne ovat proteiineja, jotka tunnistavat kehon muita yksittäisiä proteiineja ja sitoutuvat niihin. Dinutuksimabi beeta sitoutuu disialogangliosidi 2 (GD2) -nimiseen molekyyliin, jota on syöpäsoluissa. Tämä aktivoi kehon immuunijärjestelmän ja saa sen hyökkäämään syöpäsoluja vastaan.

Qarziballa **hoidetaan neuroblastoomaa**, kun sillä on suuri riski uusiutua useamman hoitokerran ja immuunijärjestelmän palauttamiseksi tehdyn kantasolusiirron jälkeen. Sillä hoidetaan myös sellaista neuroblastoomaa, joka on uusiutunut tai johon aiemmat hoidot eivät ole tehonneet täysin.

Ennen uusiutuneen neuroblastooman hoidon aloittamista lääkäri hoitaa aktiivisesti etenevät sairaudet sopivilla toimenpiteillä siten, että niiden tila on vakaa.

Lisäksi lääkäri päättää, onko toisen lääkkeen, interleukiini-2:n, samanaikainen anto tarpeen syöpäsairautesi hoidossa.

Neuroblastooma on sentyyppinen syöpä, joka alkaa kasvaa elimistön, etenkin munuaisten yläpuolten rauhasen, poikkeavista hermosoluista. Se on yksi pienten lasten yleisimmistä syövästä.

Tätä lääkettä käytetään potilailla, jotka ovat vähintään 12 kuukauden ikäisiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Qarzibaa

Älä käytä Qarzibaa,

- jos olet **allerginen** dinutuksimabi beetalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on akuutti asteen 3 tai 4 tai laaja-alainen krooninen käännteishyljintäsairaus. Se on sairaus, jossa **siirretyn kudoksen solut hyökkäävät saajan soluja vastaan**.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen Qarziba-hoidon aloittamista sinulta tarkistetaan maksan, keuhkojen, munuaisten ja luuytimen toiminta verikokeilla.

Sinulle voi kehittyä seuraavia oireita, kun olet saanut Qarzipaa ensimmäisen kerran, ja hoidon edetessä:

- **kipu**
Kipu on yksi yleisimmistä Qarziban sivuvaikutuksista. Sitä ilmaantuu yleensä infuusion alkaessa. Siksi lääkäri määrää sinulle asianmukaisen kipulääkityksen, joka alkaa kolme päivää ennen Qarziba-hoidon alkamista ja jatkuu sen käytön ajan.
- **allergiset reaktiot tai muut infuusioon liittyvät reaktiot**
Kerro lääkärille, jos sinulle kehittyy infuusion aikana tai sen jälkeen jokin seuraavista reaktioista:
 - kuume, vilunväristykset ja/tai matala verenpaine
 - hengitysvaikeudet
 - ihottuma, kutina, nokkosihottuma.Saat asianmukaista hoitoa näiden reaktioiden estämiseksi, ja sinua seurataan näiden oireiden varalta tarkkaan Qarziba-infuusion aikana.
- **verenvuoto pienistä verisuonista (kapillaarivuoto-oireyhtymä)**
Veren komponenttien vuoto pienistä verisuonista voi aiheuttaa käsivarsien, säärtien ja muiden kehon osien nopeaa turpoamista. Muita merkkejä ovat verenpaineen nopea lasku, pyörrytys ja hengitysvaikeudet.
- **silmäongelmat**
Saatat huomata muutoksia näkökyvyssäsi.
- **hermosto-ongelmat**
Saatat havaita puutumista, pistelyä tai polttelua käsissä, jaloissa, säärissä tai käsivarsissa. Myös tuntoaisti voi heikentyä tai lihasvoima heikentyä.
- **selkäydin- ja aivo-ongelmat (keskushermosto-ongelmat)**
Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla esiintyy mitä tahansa keskushermosto-oireita. Niitä ovat esimerkiksi: pitkittyneet hermostolliset puutosoireet, kuten lihasheikkous tai jalkojen (tai käsivarsien) lihasvoiman heikentyminen, liikkuvuusongelmat tai poikkeavat tuntoaistimukset ja puutuminen, sekä pitkään jatkuva tai äkillinen päänsärky, asteittainen muistin ja älyllisten toimintojen heikentyminen, lievät persoonallisuuden muutokset, keskittymisvaikeudet, horrostila (letargia) ja asteittainen tajunnantason heikentyminen.

Ota heti yhteys lääkäriin, jos saat tällaisia oireita.

Lääkäri saattaa keskeyttää hoidon, jos sinulla esiintyy tässä mainittuja ongelmia. Joissakin tapauksissa hoito voidaan aloittaa uudelleen tauon jälkeen tai sitä saatetaan antaa hitaammalla nopeudella, mutta joskus hoito on lopetettava kokonaan.

Lääkäri määrää sinulle verikokeita ja voi tehdä sinulle silmätutkimuksia, kun käytät tätä lääkettä.

Lapset

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 12 kuukauden ikäisille lapsille, koska sen käytöstä tässä ikäryhmässä on liian vähän kokemusta.

Muut lääkevalmisteet ja Qarziba

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Älä käytä **immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä** kahteen viikkoon ennen ensimmäistä Qarziba -annosta äläkä viikkoon viimeisen hoitojakson jälkeen, ellei lääkäri määrää

toisin. Immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä ovat esimerkiksi kortikosteroidit, joita käytetään lievittämään tulehdusta tai estämään hyljintäreaktiota elinsiirron jälkeen.

Vältä **rokotuksia** Qarziban käytön aikana ja 10 viikon ajan hoidon päätyttyä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Keskustele lääkärin kanssa ennen Qarziba-hoidon aloittamista, jos olet hedelmällisessä iässä. On suositeltavaa käyttää ehkäisyä kuuden kuukauden ajan Qarziba-hoidon päättymisen jälkeen. Saat käyttää Qarzibaa vain, jos lääkäri arvioi, että sen hyödyt ovat suuremmat kuin sikiöön kohdistuvat riskit.

Kerro lääkärille, jos imetät. Älä imetä Qarziba-hoidon aikana äläkä kuuteen kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen. Ei tiedetä, voiko tämä lääke kulkeutua rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Qarziballa on monia sivuvaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa kykyysi ajaa ja käyttää koneita. Älä aja tai käytä koneita, jos lääke vaikuttaa keskittymis- ja reaktiokykyysi.

3. Miten Qarzibaa käytetään

Hoitoasi valvoo lääkäri, joka on perehtynyt syövän hoidossa käytettäviin lääkkeisiin. Lääkäri tai hoitaja antaa sinulle tätä lääkettä sairaalassa. Sitä annetaan sinulle verisuoneen (suonensisäinen infuusio) yleensä käyttämällä erikoisletkuja (katetreja) ja pumppua. Infuusion aikana ja sen jälkeen sinua seurataan säännöllisesti infuusion liittyvien sivuvaikutusten varalta.

Qarzibaa annetaan sinulle viiden hoitjakson ajan 35 päivän ajan, ja infuusioita annetaan viiden tai kymmenen päivän ajan kussakin hoitajaksossa. Suositeltu annos on **100 mg** dinutuksimabi beetaa **ihon pinta-alan neliömetriä kohti yhdessä hoitajaksossa**. Lääkäri laskee ihosi pinta-alan pituutesi ja painosi perusteella.

Jos lääkärisi katsoo, että samaan aikaan on annettava myös interleukiini-2:ta, sitä annetaan injektiona ihon alle kahtena viiden peräkkäisen päivän pituisena jaksona (ennen Qarziba-hoitoa ja sen aikana).

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärillesi tai hoitajallesi välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä):

- käsivarsien, säärtien ja muiden kehonosien nopea turpoaminen, verenpaineen nopea lasku, pyörrytys ja hengitysvaikeudet (kapillaarivuoto-oireyhtymä)
- maha-, kurkku-, rinta-, kasvo-, käsi-, jalka-, sääri-, käsivarsi-, selkä-, niska-, nivel- tai lihaskipu
- allergiset reaktiot ja sytokiinien vapautumisoireyhtymä, joiden oireita ovat kasvojen tai kurkun turvotus, hengitysvaikeudet, huimaus, nokkosihottuma, nopea tai selvästi tuntuva syke, matala verenpaine, ihottuma, kuume tai pahoinvointi.

Seuraavassa on lueteltu muut sivuvaikutukset ja niiden yleisyys:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä):

- kuume, vilunväristykset
- oksentelu, ripuli, ummetus

- suun ja huulten tulehdus (stomatiitti)
- yskä
- kutina, ihottuma
- matala verenpaine, nopeutunut syke
- hapenpuutos
- kudosten turvotus (kasvoissa, huulissa, silmien ympärillä, alaraajoissa)
- painonnousu
- infektio, etenkin lääkettä annostelevaan katetriin liittyvä infektio
- päänsärky
- laajentuneet mustuaiset tai poikkeavat mustuaisreaktiot
- poikkeavat tulokset veri- tai virtsakokeista (verisolut tai muut komponentit, maksan toiminta, munuaisten toiminta)

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- hengenvaarallinen infektio (sepsis)
- kouristuskohtaukset
- kiihtyneisyys, ahdistuneisuus
- käsivarsien ja/tai säärien hermostolliset häiriöt (poikkeavat tuntemukset tai heikkous), pyörrytys, vapina, lihaskouristukset
- silmälihasten halvaus, sumentunut näkö, valoherkkyys, verkkokalvon turvotus
- korkea verenpaine
- sydämen vajaatoiminta, nesteen kertyminen sydämen ympärille
- hengitysvaje, nesteen kertyminen keuhkoihin
- äkillinen hengitysteiden ahtautuminen (bronkospasmi, laryngospasmi), nopea hengitys
- heikentynyt ruokahalu, pahoinvointi, vatsan alueen turvottelu, nesteen kertyminen vatsaonteloon
- injektiokohdan reaktiot, iho-ongelmat, kuten punoitus, kuivaihoisuus, ekseema, liikahikoilu, valoherkkyys
- kyvyttömyys virtsata tai virtsamäärän väheneminen
- painonlasku, nestehukka (kuivuminen)

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- kehon nestemäärän vähenemisestä johtuva sokki
- verihyytymien muodostuminen pieniin verisuoniin (yleistynyt suonensisäinen hyytyminen)
- tietänyttyypinen allergia (seerumitauti), johon liittyy kuumetta, ihottuma, niveltulehdus
- aivohäiriö, jolle tyypillistä ovat päänsärky, sekavuus, kouristukset ja näönmenetys (posteriorinen reversiibeli enkefalopatia -oireyhtymä)
- suolitulehdus, maksavaurio
- munuaisten vajaatoiminta
- maksan pienten verisuonten tukkeutuminen (veno-okklusiivinen tauti)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Qarziban säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C — 8 °C). Pidä injektioipullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Pakkauksen avaamisen jälkeen Qarziba on tarkoitettu välittömästi käytettäväksi.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Qarziba sisältää

- Vaikuttava aine on dinutuksimabi beeta.
Yksi millilitra konsentraattia sisältää 4,5 mg dinutuksimabi beetaa. Yksi injektioipullo sisältää 20 mg dinutuksimabi beetaa 4,5 ml:ssa.
- Muut aineosat ovat histidiini, sakkaroosi, polysorbaatti 20, injektionesteisiin tarkoitettu vesi, kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Qarziba on väritön tai kellertävä neste. Se toimitetaan kirkaslasisessa injektioipullossa, jossa on kumikorkki ja alumiinisinetti.

Pakkauskoko: 1 injektioipullo.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

- **Myyntiluvan haltija**
Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Alankomaat
- **Valmistaja**
Patheon Italia S.P.A.
Via Morolense,
5 – 03013 Ferentino
Italia

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Qarziba on rajattu vain sairaalakäyttöön, ja se on annettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta onkologisten hoitojen käytöstä. Sitä saa antaa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on valmius hoitaa vaikeita allergisia reaktioita ja anafylaksia ympäristössä, jossa täydelliset elvytyspalvelut ovat välittömästi saatavilla.

Annostus

Qarziba-hoito koostuu viidestä peräkkäisestä jaksosta, joista kukin kestää 35 päivää. Yksilöllinen annos määräytyy ihon pinta-alan perusteella, ja se saa olla yhteensä 100 mg/m² yhtä jaksoa kohti.

Seuraavat kaksi antotapaa ovat mahdolliset:

- jatkuva infuusio kunkin jakson 10 ensimmäisen päivän ajan (yhteensä 240 tuntia), kun päivittäisannos on 10 mg/m^2
- tai viisi päivittäistä infuusiota (annos 20 mg/m^2) kahdeksan tunnin ajan annettuna kunkin jakson viiden ensimmäisen päivän ajan.

Jos dinutuksimabi beetan kanssa annetaan IL-2:ta, se on annettava injektiona ihon alle kahtena viiden peräkkäisen päivän pituisena jaksone. Ensimmäinen viiden päivän hoito on aloitettava seitsemän päivää ennen ensimmäistä dinutuksimabi beeta -infuusiota. Toinen viiden päivän hoito IL-2:n kanssa on aloitettava samaan aikaan dinutuksimabi beeta -infuusion kanssa (kunkin hoitajakson päivät 1–5). IL-2:n annostus on $6 \times 10^6 \text{ IU/m}^2$ päivässä, jolloin kokonaisannos on $60 \times 10^6 \text{ IU/m}^2$ /hoitajakso.

Infuusion valmistus

Infuusioliuos on valmistettava aseptisissa olosuhteissa. Liuosta ei saa altistaa suoralle auringonvalolle tai kuumuudelle.

Qarziban potilaskohtainen päivittäisannos lasketaan ihon pinta-alan perusteella. Qarziba on laimennettava aseptisesti potilaskohtaiseen pitoisuuteen/annokseen natriumkloridi-infuusionesteellä (9 mg/ml ($0,9 \%$)), joka sisältää yksiprosenttista ihmisen albumiinia (ts. 5 ml 20-prosenttista ihmisen albumiinia 100 ml :aan natriumkloridimestettävä).

- Jatkuvia infuusioita varten infuusioliuos voidaan valmistaa tuoreena joka päivä, tai sitä voidaan tehdä riittävästi viiden päivän jatkuvaa infuusiota varten. Päivittäisannos on 10 mg/m^2 . Päivässä (10 peräkkäisen päivän pituisessa hoitajaksoissa) infusoitavan liuoksen määrän on oltava 48 ml . Viiden päivän annos on siis 240 ml . On suositeltavaa valmistaa 50 ml liuosta 50 ml :n ruiskuun tai 250 ml infuusiopussiin, joka sopii käytettävään infuusiopumppuun. Infusiojärjestelmien hävikkiin kuluva ylitäyttömäärä on siis 2 ml (ruisku) tai 10 ml (infuusiopussi).
- Toistuvissa päivittäisissä infuusioissa päivittäisannos on 20 mg/m^2 , ja laskettu annos on laimennettava 100 ml :lla natriumkloridia (9 mg/ml ($0,9 \%$)), joka sisältää yksiprosenttista ihmisen albumiinia.

Infuusion anto

Infuusioliuos on annettava perifeerisen tai sentraalisen laskimolinjan kautta. Muut samanaikaisesti laskimoon annettavat aineet on annettava erillisen infuusiolinjan kautta. Injektiopullo on tutkittava silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen käyttöä. Infuusion aikana suositellaan käytettävän $0,22 \text{ mikrometrin in-line-suodatinta}$.

Jatkuviissa infuusioissa voidaan käyttää mitä tahansa terveydenhuollon laitetta, joka sopii infuusionopeuteen 2 ml tunnissa (esimerkiksi ruiskupumput/infusorit, elektroniset kannettavat infuusiopumput). Elastomeeripumppujen ja in-line-suodattimien yhdistämistä ei pidetä sopivana.

Laimennetun liuoksen säilyttäminen

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen stabiiliuden on osoitettu säilyvän enintään 48 tuntia 25 °C :ssa (50 ml :n ruisku) ja enintään seitsemän päivää 37 °C :ssa (250 ml :n infuusionestepussi), 72 tunnin kumulatiivisen jääkaappisäilytyksen (2 °C - -8 °C) jälkeen.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa ylittää 24 tuntia 2 °C - -8 °C :ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja hyväksytysti aseptisissa olosuhteissa.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.