VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Qarziba 4,5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af þykkni inniheldur 4,5 ml af dínútúxímab beta.
Hvert hettuglas inniheldur 20 mg af dínútúxímab beta í 4,5 ml.

Dínútúxímab beta er einstofna IgG1 blendingsmótefni (chimeric) músa-manna sem framleitt er í spendýrafrumulínu (CHO) með raðbrigða DNA-tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn
Litlaus til fölgulur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Qarziba er ætlað til meðferðar við hættulegu (high risk) taugakímsæxli (neuroblastoma) hjá sjúklingum 12 mánaða og eldri sem áður hafa fengið undirbúningslyfjameðferð (induction chemotherapy) og náð a.m.k. hlutasvörun, og í framhaldi af því fengið beinmergseyðandi meðferð og stofnfrumuígræðslu, sem og hjá sjúklingum með sögu um endurkomið eða þrálátt taugakímsæxli, með eða án sjúkdómsleifa. Áður en meðferð við endurkomnu taugakímsæxli er hafin, þarf að koma öllum virkum ágengum sjúkdómi í jafnvægi með öðrum viðeigandi ráðstöfunum.

Hjá sjúklingum með sögu um endurkominn/þrálátan sjúkdóm og einnig hjá sjúklingum sem ekki hafa náð fullri svörun eftir fyrstuvalsmeðferð (first line therapy), skal gefa Qarziba samhliða interleukíni-2 (IL-2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Qarziba má eingöngu nota á sjúkrahúsum og má aðeins gefa undir umsjón læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja. Aðeins heilbrigðisstarfsmaður sem er búinn undir að takast á við alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi, má gefa lyfið og eingöngu má gefa það í umhverfi þar sem tafarlaust er hægt að beita fullum endurlífgunaraðgerðum.

<u>Skammtar</u>
Meðferð með Qarziba samanstendur af 5 samfelldum lotum, hver lota stendur yfir í 35 daga. Einstaklingsbundni skammturinn er ákvarðaður á grundvelli líkamsyfirborðs og á að vera samtals 100 mg/m^2 í hverri lotu.

Tvær aðferðir við lyfjagjöf eru mögulegar:

- samfellt innrennsli fyrstu 10 dagana í hverri lotu (samtals 240 klst.) með dagskammtinum 10 mg/m^2
- eða fimm dagleg innrennsli með 20 mg/m^2 sem gefin eru á 8 klst. fyrstu 5 dagana í hverri meðferðarlotu

Þegar IL-2 er gefið samhliða Qarziba skal gefa það í skammtinum 6×10^6 a.e./m^2 /dag undir húð í 5 daga samfellt yfir 2 tímabil, þannig að hver lota inniheldur heildarskammtinn 60×10^6 a.e./m^2. Hefja skal fyrri 5 daga lotuna 7 dögum fyrir fyrsta innrennsli dínútúxímab beta og síðari 5 daga lotuna samhliða innrennsli dínútúxímab beta (á dögum 1 til 5 í hverri lotu með dínútúxímab beta).

Áður en hver meðferðarlota er hafin skal meta eftirfarandi klínískar breytur og fresta skal meðferð þar til þessum gildum hefur verið náð:

- súrefnismettun > 94% í innilofti
- fullnægjandi beinmergsstarfsemi: heildarfjöldi daufkyrninga ⩾ 500/µl, fjöldi blóðflagna ⩾ 20.000/µl, blóðrauði > 8,0 g/dl
- fullnægjandi lifrarstarfsemi: alanínamínótransferasi (ALT)/aspartatamínótransferasi (AST) < 5 sinnum eðlileg efri mörk (ULN)
- fullnægjandi nýrnastarfsemi: kreatínínúthreinsun eða gauklasíunarhraði (GRF) > 60 ml/mín/1,73 m^2

Skammtaaðlögun fyrir dínútúxímab beta
Samkvæmt mati læknisins á alvarleika aukaverkana dínútúxímab beta, gætu sjúklingar þurft að gangast undir skammtalækkun sem nemur 50% eða tímabundna stöðvun innrennslisins. Af þeim sökum gæti þurft að lengja innrennslistímabilið eða auka innrennslishraðann í allt að 3 ml/klst. (samfellt innrennsli) ef sjúklingurinn þolir, til þess að hægt sé að gefa heildarskammtinn.

Ráðlögð skammtaaðlögun fyrir dínútúxímab beta

Aukaverkun	**Alvarleiki**	**Skammtaaðlögun**
Allar	**Stig 1 – 2**	Dragið úr innrennslishraða niður í 50%. Eftir hjöðnun skal hefja aftur innrennslisgjöf á upphaflegum hraða.
Ofnæmisviðbrögð	t.d. lágþrýstingur	Stöðvið innrennslið og veitið stuðningsmeðferð. Eftir hjöðnun skal hefja aftur innrennslisgjöf á upphaflegum hraða.
Útvíkkuð sjáöldur með seinkuðu ljósviðbragði +/- ljósfælni		Stöðvið innrennslið. Eftir hjöðnun skal halda innrennslinu áfram á 50% hraða.
Allar	**Stig ≥ 3**	Stöðvið innrennslið og veitið stuðningsmeðferð. Hefjið innrennslisgjöfina aftur á 50% hraða ef aukaverkanir ganga til baka eða lækka niður í 1. – 2. stig. Eftir hjöðnun skal auka hraðann aftur í upphaflegan hraða.
	Endurkoma	Stöðvið innrennslið. Haldið áfram næsta dag ef aukaverkanirnar ganga til baka.
Bráðaofnæmi	t.d. berkjukrampi, ofsabjúgur	Stöðvið tafarlaust innrennslið og meðhöndlið á viðeigandi hátt (sjá kafla 4.4). Hefið meðferð að nýju fyrir síðari meðferðarlotur.
Háræðalekaheilkenni		Stöðvið innrennslið og veitið stuðningsmeðferð.

		Haldið áfram á 50% hraða ef aukaverkanir ganga til baka eða lækka niður í 1. – 2. stig.
Eiturverkanir á miðtaugakerfið		Stöðvið innrennslið án tafar, útilokið aðra áhrifaþætti og veitið viðeigandi meðferð. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um að hefja meðferð að nýju og því er ekki hægt að veita ráðleggingar þar um.

Stöðva skal meðferð með dínútúxímab beta til frambúðar ef eftirfarandi eiturhrif koma fram:

- 3. eða 4. stigs bráðaofnæmi
- langvarandi 2. stigs útlægur hreyfitaugakvilli
- langvarandi 3. stigs útlægur taugakvilli
- 3. stigs eiturhrif á augu
- 4. stigs blóðnatríumlækkun (< 120 mEq/l) þrátt fyrir viðeigandi vökvagjöf
- þrálátt eða 4. stigs háræðalekaheilkenni (krefst öndunarstuðnings)
- verulegar, þ.m.t. 3. eða 4. stigs eiturverkanir á miðtaugakerfið ásamt umtalsverðum langvarandi taugakvilla án greinilegrar orsakar, þrálátar 1.-3. stigs eiturverkanir á taugakerfið og varanlegur taugakvilli
- öll stig afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis og þverrofsmænubólgu

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi
Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn
Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Qarziba hjá börnum yngri en 12 mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf
Qarziba er gefið með innrennsli í bláæð. Lausnina skal gefa í útlæga eða miðlæga bláæðaslöngu. Gefa skal önnur lyf sem gefin eru samhliða í bláæð í aðra innrennslisslöngu (sjá kafla 6.6).

Fyrir samfelld innrennsli er lausnin gefín á hraða sem nemur 2 ml á klst. (48 ml á dag) með því að nota innrennslisdælu.

Fyrir innrennsli í 8 klst. á dag er lausnin gefin á hraða sem nemur u.þ.b. 13 ml á klst.

Ávallt skal íhuga lyfjaforgjöf fyrir upphaf hvers innrennslis (sjá kafla 4.4).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Bráð 3. eða 4. stigs eða víðtæk langvinn hýsilsótt (graft-versus-host disease, GvHD)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki
Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Verkir
Taugaverkir koma oftast fram í upphafi meðferðar og nauðsynlegt er að gefa lyfjaforgjöf með verkjalyfjum, þ.m.t. með ópíóíðum í bláæð, fyrir hvert innrennsli dínútúxímab beta. Mælt er með þrískiptri meðferð, þ.m.t. með verkjalyfjum sem ekki eru ópíóíðar (í samræmi við viðmiðunarreglur WHO), gabapentíni og ópíóíðum, til meðferðar á verkjum. Einstaklingsbundni skammturinn getur verið mjög mismunandi.

Verkjalyf sem ekki eru ópíóíðar
Nota skal verkjalyf sem ekki eru ópíóíðar til frambúðar meðan á meðferð stendur, t.d. parasetamól eða íbúprófen.

Gabapentín
Gefa skal sjúklingnum undirbúningsmeðferð með 10 mg/kg/dag sem hafin er 3 dögum fyrir dínútúxímab beta innrennslið. Næsta dag er dagskammtur gabapentíns aukinn í 2×10 mg/kg/dag til inntöku og í 3×10 mg/kg/dag til inntöku daginn áður en innrennsli dínútúxímab beta er hafið og eftir það. Hámarks stakur skammtur af gabapentíni er 300 mg. Halda á þessari skammtaáætlun áfram eins lengi og sjúklingur þarfnast þess.
Draga skal smám saman úr inntöku gabapentíns eftir að vanið hefur verið af morfíninnrennslinu, í síðasta lagi eftir að innrennslismeðferð með dínútúxímab beta hefur verið stöðvuð.

Ópíóíðar
Meðferð með ópíóíðum er staðalmeðferð með dínútúxímab beta. Venjulega þarf að gefa stærri skammt á fyrsta degi innrennslisins og lotunnar heldur en á síðari dögum og lotum.

- Áður en samfellt innrennsli með morfíni í bláæð er hafið, skal hefja stakt innrennsli með 0,02 til 0,05 mg/kg/klst. af morfíni 2 klst. áður en innrennsli dínútúxímab beta er hafið.
- Í kjölfarið er mælt með skammtahraðanum 0,03 mg/kg/klst. samhliða innrennsli dínútúxímab beta.
- Samhliða daglegu innrennsli dínútúxímab beta skal halda morfíninnrennslinu áfram á lækkuðum hraða (t.d. 0,01 mg/kg/klst.) í 4 klst. eftir lok innrennslis dínútúxímab beta.
- Með stöðugu innrennsli til að draga úr sársaukaskynjun sjúklings, kann að vera hægt að venja sjúklinginn af morfíninu á 5 dögum með stiglækkandi skammtahraða (t.d. í 0,02 mg/kg/klst.; 0,01 mg/kg/klst.; 0,005 mg/kg/klst.).
- Ef samfellt innrennsli með morfíni er nauðsynlegt í meira en 5 daga, skal draga smám saman úr meðferðinni um 20% á dag eftir síðasta dag innrennslis dínútúxímab beta.

Eftir að vanið hefur verið af morfíni í bláæð má gefa morfínsúlfat til inntöku (0,2 til 0,4 mg/kg á 4 til 6 klst. fresti) eftir þörfum ef um er að ræða alvarlega taugaverki. Við miðlungsmiklum taugaverkjum má gefa tramadól til inntöku.

Bráðaofnæmi
Alvarleg innrennslistengd viðbrögð, þ.m.t. cýtókínlosunarheilkenni (CRS), bráðaofnæmi og ofnæmi, geta komið fram þrátt fyrir lyfjaforgjöf. Alvarleg innrennslistengd viðbrögð (þar með talið cýtókínlosunarheilkenni) krefjast þess að meðferð með dínútúxímab beta verði tafarlaust stöðvuð og bráðameðferð kann að vera nauðsynleg.

Cýtókínlosunarheilkenni kemur oftast fram innan nokkurra mínútna til klukkustunda frá upphafi fyrsta innrennslis og einkennist af almennum einkennum eins og hita, lágþrýstingi og ofsakláða.

Bráðaofnæmi getur komið fram innan nokkurra mínútna frá fyrsta innrennsli með dínútúxímab beta og því fylgir oft berkjukrampi og ofsakláði.

Lyfjaforgjöf
Gefa skal lyfjaforgjöf með andhistamíni (t.d. dífenhýdramíni) með inndælingu í bláæð u.þ.b. 20 mínútum áður en hver dínútúxímab beta innrennslisgjöf er hafin. Mælt er með því að gjöf andhistamíns sé endurtekin á 4 til 6 klst. fresti eftir þörfum meðan á innrennsli dínútúxímabs stendur.

Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum með tilliti til bráðaofnæmis og ofnæmisviðbragða, sérstaklega í fyrstu og annarri meðferðarlotu.

Meðferð ofnæmisviðbragða
Á meðan á gjöf dínútúxímab beta stendur skulu andhistamín, efinefrín (adrenalín) og prednisólón til gjafar í bláæð vera til taks við rúmið til að hægt sé að meðhöndla lífshættuleg ofnæmisviðbrögð án tafar. Mælt er með því að meðferð við slíkum viðbrögðum feli í sér gjöf á stökum skammti (bolus) af prednisólóni í bláæð og að adrenalín sé gefið með stökum skammti í bláæð á 3 til 5 mínútna fresti eftir þörfum í samræmi við klíníska svörun. Ef um er að ræða ofnæmisviðbrögð í berkjum og/eða lungum er mælt með efinefríni (adrenalíni) til innöndunar sem gefa skal á 2 klst. fresti í samræmi við klíníska svörun.

Háræðalekaheilkenni (CLS)
Háræðalekaheilkenni einkennist af minnkaðri spennu í æðum og leka plasmapróteina og vökva í utanæðarýmið. Háræðalekaheilkenni kemur oftast fram innan nokkurra klukkustunda eftir að meðferð er hafin en greint hefur verið frá því að klínísk einkenni (þ.e.a.s. lágþrýstingur, hraðsláttur) komi fram eftir 2 til 12 klst. Hafa þarf nákvæmt eftirlit með starfsemi blóðrennslis og öndunar.

Taugakvillar í auga
Augnkvillar geta komið fram þar sem dínútúxímab beta binst við frumur í sjóntaug. Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg ef um er að ræða skerta sjónstillingu sem leiðrétta má með gleraugum, svo framarlega sem hún þykir ásættanleg.
Stöðva þarf meðferð hjá sjúklingum sem fá 3. stigs eiturhrif á sjón (þ.e.a.s. nær algert sjóntap á mælikvarða fyrir eiturhrif). Ef einhver augnvandamál koma fram skal tafarlaust vísa sjúklingnum til augnlæknis.

Úttaugakvilli
Tilkynnt hefur verið um einstök tilvik úttaugakvilla með Qarziba. Meta skal tilvik hreyfi- eða skyntaugakvilla sem vara lengur en í 4 daga og útiloka skal orsakir sem ekki stafa af bólgu, eins og vegna framgangs sjúkdóms, sýkinga, efnaskiptaheilkenna og samhliða lyfjameðferðar.

Meðferð skal stöðvuð til frambúðar hjá sjúklingum sem finna fyrir langvarandi veikleika sem rekja má til gjöf dínútúxímab beta. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum með miðlungsmikinn (2. stigs) taugakvilla (hreyfitaugakvilla með eða án skynhreyfikvilla) og henni má halda áfram eftir að einkenni frá taugakerfi ganga til baka.

Eiturverkanir í miðtaugakerfi
Tilkynnt hefur verið um eiturverkanir í miðtaugakerfi eftir meðferð með Qarziba. Ef eiturverkanir á miðtaugakerfi koma fyrir skal stöðva innrennslið án tafar og veita sjúklingnum meðferð við einkennum og útiloka aðra áhrifaþætti svo sem virka sýkingu, meinvörp í miðtaugakerfi frá taugakímsæxli og samhliða notkun lyfja sem hafa eiturverkanir á taugakerfi.

Meðferð með dínútúxímabi beta skal hætt til frambúðar eftir að verulegar eiturverkanir á taugakerfi, þ.m.t. 3. eða 4. stigs eiturverkanir á miðtaugakerfi ásamt umtalsverðum langvarandi taugakvilla án greinilegrar orsakar, þrálátar 1.-3. stigs eiturverkanir á taugakerfið og/eða varanlegur taugakvilli og hvaða stig sem er af afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni og þverrofsmænubólgu, hafa komið fyrir.

Altækar sýkingar
Sjúklingar eru líklegri til að vera með veiklað ónæmiskerfi vegna fyrri meðferða. Þar sem algengt er að þeir séu með miðlægan æðalegg í bláæð eiga þeir á hættu að verða fyrir altækri sýkingu. Engar vísbendingar um altæka sýkingu mega vera til staðar hjá sjúklingum og ná verður stjórn á hvers konar sýkingu sem fundist hefur áður en meðferð hefst.

Eiturhrif á blóðmynd
Tilkynnt hefur verið um tilvik eiturhrifa á blóðmynd með Qarziba, eins og rauðkornafæð, blóðflagnafæð eða daufkyrningafæð. Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg ef um er að ræða 4. stigs eiturhrif á blóðmynd sem ganga til baka a.m.k. að 2. stigi eða upphafsgildi fyrir upphaf næstu meðferðarlotu.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður
Ráðlagt er að fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi og blóðsöltum.

Ódæmigert blóðlýsuþvageitrunarheilkenni (aHUS)
Tilkynnt hefur verið um ódæmigert blóðlýsuþvageitrunarheilkennni hjá sjúklingum sem fengu dinutuximab beta, sem í sumum tilfellum enduðu með dauðsfalli. Fylgjast skal með því hvort einkenni ódæmigerðs blóðlýsuþvageitrunarheilkennis komi fram. Ef ódæmigert blóðlýsuþvageitrunaheilkenni greinist er þörf á tafarlausri meðferð og hætta skal notkun dinutuximab beta fyrir fullt og allt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Hætta er á að óbeint dragi úr CYP-virkni af völdum aukningar á TNF-α og IL-6 og því er ekki hægt að útiloka hættu á milliverkunum við lyf sem eru notuð samhliða.

Barksterar
Ekki er mælt með samhliða meðferð með barksterum 2 vikum fyrir fyrstu meðferðarlotuna og í 1 viku eftir síðustu meðferðarlotu með dínútúxímab beta vegna ónæmisbælandi virkni þeirra, nema ef um lífshættulegar aðstæður sé að ræða.

Bólusetningar
Forðast skal bólusetningar meðan á gjöf dínútúxímab beta stendur og í 10 vikur eftir síðustu meðferðarlotu vegna örvunar ónæmiskerfisins í gegnum dínútúxímab beta og hugsanlegri hættu á mjög sjaldgæfum eiturhrifum á taugakerfi.

Ónæmisglóbúlín í bláæð
Ekki er mælt með samhliða gjöf ónæmisglóbúlíns í bláæð þar sem það getur haft neikvæð áhrif á frumueiturhrif dínútúxímab beta.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá þunguðum konum. Engar upplýsingar liggja fyrir um fósturskemmandi áhrif eða eiturhrif á fósturvísi. Skotmark (target) dínútúxímab beta (GD2) er tjáð í taugavefjum, sérstaklega meðan á fósturþroska stendur og lyfið kann að berast í gegnum fylgju, því getur Qarziba valdið fósturskaða ef það er gefið þunguðum konum.

Ekki má nota Qarziba á meðgöngu.

Brjóstagjöf
Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá konum með barn á brjósti. Ekki er þekkt hvort dínútúxímab beta skilst út í brjóstamjólk. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með Qarziba stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Frjósemi
Áhrif dínútúxímab beta á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt. Frjósemisrannsóknir á dýrum hafa ekki farið fram, en engar aukaverkanir á æxlunarfæri komu í ljós í rannsóknum á eiturhrifum sem gerðar voru á gíneusvínum og krabbaloðöpum (cynomolgous).

Ekki má nota Qarziba hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Mælt er með því að konur á barneignaraldri noti getnaðarvarnir í 6 mánuði eftir að meðferð með dínútúxímab beta er hætt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dínútúxímab beta hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar mega ekki aka eða nota vélar meðan á meðferð með dínútúxímab beta stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi
Öryggi dínútúxímab beta hefur verið metið hjá 791 sjúklingum með hættulegt taugakímsæxli og endurkomið/þrálátt taugakímsæxli, sem gefið var með stöðugu innrennsli (212) eða sem endurtekin dagleg innrennsli (416). Það var borið saman við 13-cís retínósýru hjá flestum sjúklingum og við IL-2 hjá 307 sjúklingum.

Algengustu aukaverkanirnar voru sótthiti (86%) og verkir (57%) sem komu fram þrátt fyrir verkjalyfjameðferð. Aðrar algengar aukaverkanir voru ofnæmi (74.1%), uppköst (55%), niðurgangur (52%), háræðalekaheilkenni (36%), blóðleysi (49%), daufkyrningafæð (46%), blóðflagnafæð (42%) og lágþrýstingur (41%).

Tafla yfir aukaverkanir
Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu eru skráðar eftir líffærakerfum og tíðni og eru teknar saman í töflunni hér að neðan. Þessar aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt MedDRA-líffæraflokki og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem: mjög algengar (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til< 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks er aukaverkunum raðað eftir minnkandi alvarleika.

Flokkun eftir líffærum	**Mjög algengar**	**Algengar**	**Sjaldgæfar**	**Ekki þekkt**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	sýking (þ.m.t. lungnabólga, sýking í húð, herpesveirusýking, mænubólga, heila- og mænubólga), tækjatengd sýking	blóðeitrun		
Blóð og eitlar	blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð	eitilfrumnafæð	dreifð blóðstorknun, eósínfíklager	Ódæmigert blóðlýsuþvageitrunarheilkenni (aHUS)
Ónæmiskerfi	ofnæmi, cýtókínlosunarheilkenni	bráðaofnæmisviðbrögð	sermissótt	
Efnaskipti og næring	vökvauppsöfnun	minnkuð matarlyst, blóðalbúmínlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðfosfatlækkun, blóðmagnesíumlækkun, blóðkalsíumlækkun, vessaþurrð		
Geðræn vandamál		æsingur, kvíði		
Taugakerfi	höfuðverkur	útlægur taugakvilli, flog, náladofi, sundl, skjálfti	aukinn innankúpuþrýstingur, afturkræft aftara	

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Ekki þekkt
			heilakvillaheilkenni	
Augu	ljósopsvíkkun, skert viðbragð ljósopa (pupillotonia), augnbjúgur (augnlok, umhverfis augu)	augnvöðvalömun, sjóndoppubjúgur, sjónstillingarröskun, þokusýn, ljósfælni		
Hjarta	hraðtaktur	hjartabilun, vanstarfsemi vinstri slegils, vökvi í gollurshúsi		
Æðar	lágþrýstingur, háræðalekaheilkenni	háþrýstingur	blóðþurrðarlost, lifrarbláæðateppu sjúkdómur (veno-occlusive disease)	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	súrefnisskortur, hósti	berkjukrampi, andnauð, öndunarbilun, lungnaíferð, lungnabjúgur, fleiðruútflæði, hraböndun, raddbandakrampi		
Meltingarfæri	uppköst, niðurgangur, hægðatregða, munnbólga	ógleði, varabjúgur, vökvi í kviðarholi, þaninn kviður, garnastífla, þurrar varir	garnar- og ristilbólga	
Lifur og gall			lifrarfrumuskaði	
Húð og undirhúð	kláði, útbrot, ofsakláði	húðbólga (þ.m.t. skinnflagningsbólga), roði, þurr húð, ofsvitnun, depilblæðingar, ljósnæmisviðbrögð		
Stoðkerfi og stoðvefur		vöðvakrampar		
Nýru og þvagfæri		þvagþurrð, þvagteppa, fosfatmiga, blóðmiga, próteinmiga	nýrnabilun	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	sótthiti, kuldahrollur, verkir*, bjúgur á útlimum, bjúgur í andliti	viðbrögð á stungustað		
Rannsóknaniðurstöður	þyngdaraukning, aukinn transamínasi, aukinn gammaglútamýltransferasi, aukinn gallrauði í blóði, aukið magn kreatíníns í blóði	þyngdartap, minnkaður gauklasíunarhraði, blóðfitudreyri, lengdur virkjaður trombóplastíntími, lengdur prótrombíntími, lengdur trombíntími		

*þ.m.t. kviðverkur, verkur í útlimum, verkur í munni og koki og bakverkur sem tilkynnt var um hjá > 10% sjúklinga. Að auki var tilkynnt um aðrar algengar tegundir verkja eins og liðverki, verk á stungustað, stoðkerfisverki, beinverki, brjóstverk og verk í hálsi.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi
Algengustu ofnæmisviðbrögðin voru lágþrýstingur (42.2%), ofsakláði (7%) og berkjukrampi (1%). Einnig var greint frá cýtókínlosunarheilkenni hjá 32% sjúklinganna. Alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð komu fram hjá 3,5% sjúklinga.

Verkir
Verkir koma yfirleitt fram við fyrsta innrennsli dínútúxímab beta og dregur úr þeim eftir því sem líður á meðferðarloturnar. Algengast er að sjúklingar tilkynni um kviðverk, verk í útlimum, bakverk, verk fyrir brjósti eða liðverk.

Háræðalekaheilkenni (CLS)
Alls voru 10% tilvika háræðalekaheilkennis alvarleg (3.-4. stig) og dró úr tíðni þeirra eftir því sem leið á meðferðarloturnar.

Augnvandamál
Þeirra á meðal var skert sjónstilling sem leiðrétta má með gleraugum, sem og ljósopsstæring (2%), bjúgur umhverfis augu og bjúgur á augnloki (3%), þokusýn (3%) eða ljósfælni (3%), sem gengu venjulega til baka eftir að meðferð lauk. Einnig var tilkynnt um alvarlega augnkvilla eins og augnvöðvalömun (2%) og sjóntaugarrýrnun.

Úttaugakvilli
Tilkynnt hefur verið bæði um útlæga hreyfi- og skyntaugakvilla hjá alls 9% sjúklinga. Flest tilvik voru af 1.-2. stigi og höfðu gengið til baka.

Eiturverkanir á miðtaugakerfi
Tilkynnt hefur verið um eiturverkanir á miðtaugakerfi og verulegar eiturverkanir á taugakerfi, þ.m.t. afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (0,7%) og krampa (1,7%).

Öryggi með og án IL-2
Samhliða meðferð Qarziba með IL-2 eykur hættuna á aukaverkunum samanborið við Qarziba án IL-2, sérstaklega hvað varðar sótthita (94% samanborið við 80%), háræðalekaheilkenni (45% samanborið við 20%), verk sem tengist dínútúxímab beta (70% samanborið við 62%), lágþrýsting (44% samanborið við 27%) og úttaugakvilla (9% samanborið við 5%), í þessari röð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Ekki hefur verið tilkynnt um nein tilfelli ofskömmtunar dínútúxímab beta.
Við ofskömmtun skal fylgjast náið með einkennum aukaverkana hjá sjúklingum og hefja viðeigandi stuðningsmeðferð eins og við á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf, einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01FX06

Verkunarháttur
Dínútúxímab beta er einstofna IgG1 blendingsmótefni sem beinist sértækt gegn kolvetnishluta dísíalóganglíósíðs 2 (GD2), sem er oftjáð á yfirborði frumna taugakímsæxlis.

Lyfhrif
Sýnt hefur verið fram á að dínútúxímab beta binst frumulínum taugakímsæxlis *in vitro* sem þekktar eru fyrir að tjá GD2 og innleiða bæði komplementháð eiturhrif (CDC) og mótefnaháð frumueiturhrif (ADCC). Í ljós kom að þegar um var að ræða svarfrumur úr mönnum, þ.m.t. útlægar kjarnablóðfrumur og kyrninga úr heilbrigðum gjöfum, að dínútúxímab beta miðlaði rofi í frumulínum taugakímsæxla og sortuæxla hjá mönnum með skammtaháðum hætti. Auk þess kom fram í *in vivo* rannsóknum að dínútúxímab beta getur bælt lifrarmeinvörp í einsgena (synergeneic) músalíkani fyrir lifrarmeinvörp.

Taugaeiturhrif fyrir tilstuðlan dínútúxímab beta eru líklega vegna innleiðingar snertisársauka, sem kann að vera miðlaður með viðbrögðum dínútúxímab beta við GD2 mótefninu sem staðsett er á yfirborði útlægra taugaþráða og mýelíns.

Verkun
Verkun dínútúxímab beta hefur verið metin í slembiraðaðri samanburðarrannsókn þar sem borin var saman gjöf dínútúxímab beta með eða án IL-2 sem fyrstavalsmeðferð hjá sjúklingum með hættulegt taugakímsæxli og í tveimur einarma rannsóknum á endurkomnum/þrálátum sjúkdómi.

Sjúklingar með endurkominn og þrálátan sjúkdóm
Í áætlun með notkun af mannúðarástæðum (compassionate use) (rannsókn 1) fengu 54 sjúklingar 10 mg/m^2/dag af dínútúxímab beta sem gefið var sem samfellt 10 daga innrennsli í bláæð í 5 vikna meðferðarlotu samhliða IL-2 undir húð (6×10^6 a.e./m^2/dag sem gefið var á dögum 1-5 og 8-12 í hverri lotu) sem fylgt var eftir með meðferð með 13-cís-RA til inntöku (160 mg/m^2/dag í 14 daga í hverri lotu). Sama meðferðaráætlunin var notuð í II. stigs rannsókninni (rannsókn 2) sem tók til 44 sjúklinga.

Þessir 98 sjúklingar voru með frumkomið þrálátt taugakímsæxli (40) eða endurkomið taugakímsæxli (49), að auki voru 9 sjúklingar teknir inn í rannsóknina eftir fyrstuvalsmeðferð. Um var að ræða 61 dreng og 37 stúlkur á aldrinum 1 til 26 ára (miðgildi 5 ár). Flestir höfðu í upphafi verið greindir með 4. stigs sjúkdóm samkvæmt INSS-kvarðanum (International Neuroblastoma Staging System) án MYCN-mögnunar (16% einstaklinga höfðu MYCN-mögnuð æxli og hjá 14% vantaði þessar upplýsingar). Flestir sjúklingar með endurkominn sjúkdóm voru teknir inn í rannsóknina eftir fyrstu endurkomu sjúkdómsins og miðgildi tímans frá greiningu fram að fyrstu endurkomu var u.þ.b. 14 mánuðir. Meðferð við sjúkdómnum fyrir ónæmismeðferð fól í sér öfluga krabbameinslyfjameðferð sem fylgt var eftir með samgena stofnfrumuígræðslu (ASCT), geislameðferð og skurðaðgerð. Við grunngildi höfðu 72 sjúklingar mælanlegan sjúkdóm og 26 sjúklingar höfðu engan greinanlegan sjúkdóm.

Lifun (lifun án versnunar, heildarlifun) er skráð eftir tegund sjúkdómsins í töflu 1. Heildarsvörunarhlutfall (full svörun auk hlutasvörunar) hjá sjúklingum með vísbendingu um sjúkdóm við grunngildi var 36% (95% öryggisbil [25; 48]) og var hagstæðara hjá sjúklingum með þrálátan sjúkdóm (41% á [23; 57]) heldur en hjá sjúklingum með endurkominn sjúkdóm (29% [15; 46]).

Tafla 1: Tíðni lifunar án meintilvika (EFS) og heildarlifunar (OS) hjá sjúklingum með endurkominn eða þrálátan sjúkdóm

		Rannsókn 1 N=29	**Rannsókn 2 N=19**	**Rannsókn 1 N=15**	**Rannsókn 2 N=25**
		Sjúklingar með endurkominn sjúkdóm		**Sjúklingar með þrálátan sjúkdóm**	
Lifun án meintilvika	1 ár	45%	42%	58%	60%
	2 ár	31%	37%	29%	56%
Heildarlifun	1 ár	90%	74%	93%	100%
	2 ár	69%	42%	70%	78%

Sjúklingar sem fengu fyrstuvalsmeðferð og samgena stofnfrumuígræðslu
Sjúklingar með hættulegt taugakímsæxli voru skráðir í rannsókn 3 eftir að hafa fengið undirbúningslyfjameðferð og náð a.m.k. hlutasvörun og í kjölfarið mergeyðandi meðferð og stofnfrumuígræðslu. Sjúklingar með versnandi sjúkdóm voru útilokaðir. Dínútúxímab beta var gefið í skammtinum 20 mg/m$^{2/}$dag í 5 daga samfellt með 8 klst. innrennsli í bláæð í 5 vikna meðferðarlotu, og var gefið samhliða 13-cís-RA og með eða án viðbótar IL-2 undir húð í sömu skömmtum og í fyrri rannsóknum.

Alls 370 sjúklingum var slembiraðað og fengu meðferð. Þar af voru 64% karlkyns og 36% kvenkyns sjúklingar, meðalaldurinn var 3 ár (0,6 til 20); 89% var með æxli á INSS-stigi 4 og greint var frá MYCN-mögnun í 44% tilvikanna. Aðalendapunktur verkunar var 3 ára lifun án meintilvika og aukaendapunktur var heildarlifun. Tíðni lifunar án meintilvika og heildarlifunar kemur fram í töflum 2 og 3 samkvæmt vísbendingu um sjúkdóm við grunngildi.

Hjá sjúklingum sem ekki voru með vísbendingar um sjúkdóm við grunngildi bætti viðbótarmeðferð með IL-2 ekki lifun án meintilvika og heildarlifun.

Tafla 2: Tíðni lifunar án meintilvika (EFS) og heildarlifunar (OS) [95% öryggisbil] hjá sjúklingum án vísbendinga um sjúkdóm við grunngildi (full svörun við upphafsmeðferð)

Verkun	**án IL-2 N=104**			**með IL-2 N=107**		
	1 ár	**2 ár**	**3 ár**	**1 ár**	**2 ár**	**3 ár**
Lifun án meintilvika	77% [67; 84]	67% [57; 75]	62% [51; 71]	73% [63; 80]	70% [60; 77]	66% [56; 75]
Heildarlifun	89% [81; 94]	78% [68; 85]	71% [60; 80]	89% [81; 93]	78% [68; 85]	72% [61; 80]

Tafla 3: Tíðni lifunar án meintilvika (EFS) og heildarlifunar (OS) [95% öryggisbil] hjá sjúklingum með vísbendingar um sjúkdóm við grunngildi (ekki full svörun við upphafsmeðferð)

Verkun	**án IL-2 N=73**			**með IL-2 N=76**		
	1 ár	**2 ár**	**3 ár**	**1 ár**	**2 ár**	**3 ár**
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]

Ónæmingargeta
ADA kom fram hjá 57,1% (112/196) í þremur klínískum rannsóknum hjá þátttakendum sem voru flokkaðir sem ADA-jákvæðir byggt á því að þeir höfðu að minnsta kosti eitt mælanlegt ADA-svar meðan á meðferðinni stóð. Hlutleysandi mótefnavirkni kom fram hjá 63,5% (54/85) af ADA-jákvæðum þátttakendum í tveimur rannsóknum. Á heildina litið var tilhneiging til lægri þéttni dínútúxímabs beta með hækkandi ADA-títra, (lágur, miðlungs og hár). Hjá 16,8% þátttakenda (33/196) með háan ADA-títra hafði lækkunin á þéttni dínútúxímabs beta áhrif á lyfhrifasvörun. Ekki er hægt að ákvarða magnbundin tengsl milli ADA-títra og áhrifa á verkun út frá fyrirliggjandi gögnum.

Engin skýr tengsl fundust milli ADA-svörunar og viðkomandi valinna öryggistilvika.

Hvað varðar verkun og öryggi er ekkert sem rökstyður aðlögun eða stöðvun meðferðar út frá mældri ADA-svörun.

Börn
Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Qarziba hjá öllum undirhópum barna við taugakímsæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“.
Það þýðir að af siðfræðilegum ástæðum hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Dínútúxímab beta hefur verið rannsakað með innrennsli í stuttan tíma (STI - fimm dagar með átta tíma innrennsli í skammtinum 20 mg/m2/sólarhring) og langtímainnrennsli (LTI - tíu dagar með samfelldu innrennsli í skammtinum 100 mg/m2).
Frásog
Dínútúxímab beta er gefið sem innrennsli í bláæð. Hámarksþéttni (meðaltal (± staðalfrávik)) undir lok langtímainnrennslisins var 11,2 (± 3,3) mg/l. Aðrar íkomuleiðir hafa ekki verið rannsakaðar.

Dreifing
Mat á meðaltali þýðisins (± staðalfrávik) fyrir dreifingarúmmál miðhólfs var 2,04 (± 1,05) l og 2,65 (± 1,01) l fyrir dreifingarúmmál í útlæga vefi.

Umbrot
Umbrot dínútúxímabs beta hafa ekki verið rannsökuð. Sem prótein er búist við því að dínútúxímab beta umbrotni í lítil peptíð og stakar amínósýrur fyrir tilstilli útbreiddra próteinkljúfa.

Brotthvarf
Úthreinsun eftir langtímainnrennsli (LTI) var 0,72 (± 0,24) l/sólarhr./m2. Uppsöfnunarhlutfall fyrir Cmax var 1,13 (± 0,54) eftir 5 lotur af langtímainnrennsli (meðaltal (± staðalfrávik)). Lokahelmingunartími brotthvarfs var 8,7 (± 2,6) sólarhringar (meðaltal (± staðalfrávik)). Úthreinsun dínútúxímabs beta jókst þegar til staðar voru háir mótefnatítrar gegn lyfinu, óháð hlutleysandi virkni. (Sjá „Ónæmingargeta“ í kafla 5.1).

Línulegt/ólínulegt samband
Mismunandi skammtar í fyrsta innrennsli í rannsókn 2 leiddu í ljós skammtaháða aukningu útsetningar (AUC_∞) upp að ráðlagða skammtinum 100 mg/m^2 í hverri lotu í 10 daga.

Sérstakir sjúklingahópar
Sjúklingarnir voru á aldrinum 1 til 27 ára (miðgildi 6 ár). Líkamsþyngd þeirra var á bilinu 9 til 75 kg (miðgildi 18,5 kg) og flatarmál líkamsyfirborðs var á bilinu 0,44 til 1,94 m^2 (miðgildi 0,75 m^2).

Þýðislíkan af lyfjahvörfum með tveimur hólfum með brotthvarfi í fyrstu umferð úr meginhólfinu var þróað út frá gögnum frá 224 sjúklingum í fjórum rannsóknum (innrennsli í stuttan tíma (STI) 30 sjúklingar, langtímainnrennsli (LTI) 194 sjúklingar). Breytur fyrir rúmmál og úthreinsun hækkuðu á öllum bilum samhliða meiri líkamsstærð. Líkamsþyngd og ADA-títri voru skýribreytur fyrir úthreinsun en líkamsþyngd, aldur og samhliða gjöf með IL-2 voru skýribreytur fyrir dreifingarrúmmál.

Aldur
Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi sambærilega útsetningu fyrir dínútúxímabi beta hjá sjúklingum á öllum aldri í rannsókn með 100 mg/m^2 skömmtum.

Kyn
Þýðisgreining á lyfjahvörfum með 89 kvenkyns (40%) og 135 karlkyns (60%) sjúklingum sýndi engin klínískt marktæk áhrif kyns á lyfjahvörf dínútúxímabs beta.

Kynþáttur
Þar sem þýði lyfjahvarfagreiningarinnar var aðallega af hvítum kynstofni (92,9%) var kynþáttur ekki formlega rannsakaður sem hugsanleg skýribreyta fyrir lyfjahvörf.

Þyngd
Skammtar sem byggjast á líkamsyfirborði gefa stöðuga útsetningu hjá öllum hópum.

Skert nýrnastarfsemi
Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Nýrnastarfsemi var ekki marktæk skýribreyta í lyfjahvarfaþýðisgreiningum sem náðu yfir sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi eða vægt skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi
Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Lyfjahvörf hjá þátttakendum með ALAT >3 x efri viðmiðunarmörk voru sambærileg við lyfjahvörf hjá þátttakendum með ALAT $\leqslant$3 x efri viðmiðunarmörk.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almenn eiturhrif
Dínútúxímab beta hefur verið gefin karl- og kvenkyns gíneusvínum sem og ungum karl- og kvenkyns krabbaloðöpum í endurteknum skömmtum sem voru hærri en ráðlagðir klínískir skammtar. Niðurstöðurnar fólu í sér breytingar (minnkun) á þyngd hóstarkirtlis sem og breytingar á beinmerg (rýrnun sem hafði áhrif á frumulínur í merg og rauðkornum). Breytingarnar í beinmerg voru vægar til alvarlegar og gengu til baka eftir að skömmtun var hætt. Engin áhrif á virkni hjarta og æða (hjartalínurit, blóðþrýstingur) komu fram hjá öpum.

Annað
Engar forklínískar rannsóknir til að meta hvort dínútúxímab beta geti valdið krabbameini, erfðaeiturhrifum eða eiturhrifum á þroska og æxlun Hjá karl- og kvenkyns gíneusvínum og krabbaöpum hafði gjöf dínútúxímabs beta engar aukaverkanir í för með sér á æxlunarfæri við útsetningu sem var hærri en við klínískar aðstæður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidín
Súkrósi
Pólýsorbat 20
Vatn fyrir stungulyf
Saltsýra (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas
4 ár

Þynnt lausn (innrennslislyf, lausn)
Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í allt að 48 klst. við 25°C (50 ml sprauta) og í allt að 7 daga við 37°C (250 ml innrennslispoki) eftir geymslu í kæli (2°C – 8°C) í alls 72 klst. (sjá kafla 6.6).

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og fullgildar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glært hettuglas úr gleri af gerð I (6 ml) með halóbútýlgúmmítappa og smelluinnsigli úr áli sem inniheldur lágmarks útdraganlega rúmmálið 4,5 ml af innrennslisþykkni, lausn.

Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúa þarf innrennslislyfið, lausnina við smitgátaraðstæður. Lausnin má ekki verða útsett fyrir beinu sólarljósi eða hita.

Sjúklingasértækur dagskammtur Qarziba er reiknaður út frá líkamsyfirborði (sjá kafla 4.2).
Þynna skal Qarziba að viðhafðri smitgát að tilgreindri sjúklingasértækri þéttni/skammti með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn sem inniheldur 1% mannaalbúmín (t.d. 5 ml af mannaalbúmíni 20% í 100 ml af natríumklóríðlausn).

Fyrir samfelld innrennsli má útbúa innrennslislyfið, lausnina daglega eða útbúa nægilegt magn fyrir allt að 5 daga samfellt innrennsli. Dagskammturinn er 10 mg/m^2. Magn lausnar sem gefa skal með innrennsli á dag (í meðferðarlotu sem eru 10 samfelldir dagar) á að vera 48 ml og 240 ml fyrir 5 daga skammt. Mælt er með því að útbúa 50 ml af lausn í 50 ml sprautu eða 250 ml í innrennslispoka sem

hentar fyrir viðkomandi innrennslisdælu, þ.e. yfirmagn sem er 2 ml (sprautu) eða 10 ml (innrennslipoka) til að gera ráð fyrir dauðu rúmmáli innrennsliskerfanna.

Fyrir endurtekin dagleg 8 klst. innrennsli er dagsskammturinn 20 mg/m^2 og reiknaðan skammt á að þynna með 100 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) sem inniheldur 1% mannaalbúmín.

Innrennslislyfið, lausnina á að gefa í útlæga eða miðlæga bláæðaslöngu. Gefa skal önnur lyf sem gefin eru samhliða í bláæð í aðskilda innrennslisslöngu. Fyrir gjöf á að skoða ílátið með tilliti til agna. Mælt er með því að nota 0,22 míkrómetra síu í slönguna meðan á innrennsli stendur.

Fyrir samfellt innrennsli má nota öll lækningatæki sem henta fyrir innrennsli með hraðanum 2 ml á klst., t.d. sprautudælur/innrennslisdælur eða rafrænar færanlegar innrennslisdælur. Athugið að fjaðrandi (elastomeric) dælur eru ekki taldar hentugar samhliða slöngusíum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1191/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. maí 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 6. janúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	**Tímamörk**
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS) Til að safna upplýsingum um verki, meðhöndlun þeirra og áhrif á úttauga- og miðtaugakerfið, þar með talið sjónskerðingu, langtíma öryggi og langtíma árangur, skal markaðsleyfishafinn leggja fram niðurstöður rannsóknar sem byggir á upplýsingum úr skrá yfir sjúklinga með hættulegt taugakímsæxli.	Ársskýrslur sem skila þarf

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Qarziba 4,5 mg/ml stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
dínútúxímab beta

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af þykkni inniheldur 4,5 ml af dínútúxímab beta.
Hvert 4,5 ml hettuglas inniheldur 20 mg af dínútúxímab beta.

3. HJÁLPAREFNI

Histidín, súkrósi, pólýsorbat 20, vatn fyrir stungulyf, saltsýra.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas
20 mg/4,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1191/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Qarziba

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Qarziba 4,5 mg/ml stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
dínútúxímab beta
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

20 mg/4,5 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Qarziba 4,5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
dínútúxímab beta

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Qarziba og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Qarziba
3. Hvernig nota á Qarziba
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Qarziba
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Qarziba og við hverju það er notað

Qarziba inniheldur dínútúxímab beta sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast „einstofna mótefni“. Þetta eru prótein sem þekkja og bindast öðrum sérstökum próteinum í líkamanum. Dínútúxímab beta binst við sameind sem þekkt er sem dísíalóganglíósíð 2 (GD2) sem er til staðar á krabbameinsfrumum, það virkjar ónæmiskerfi líkamans og veldur því að það ræðst á krabbameinsfrumurnar.

Qarziba er **notað til að meðhöndla taugakímsæxli** sem er mjög líklegt til að koma aftur eftir röð af meðferðum, þar á meðal stofnfrumuígræðslu til endurbyggja ónæmiskerfið. Það er einnig notað til að meðhöndla taugakímsæxli sem hefur komið aftur (endurkomið) eða sem ekki var hægt að meðhöndla að fullu með fyrri meðferðum.

Áður en meðferð við endurkomnu taugakímsæxli er hafin, mun meðferðarlæknirinn koma jafnvægi á alla virka sjúkdóma í framþróun með öðrum viðeigandi ráðstöfunum.

Læknirinn mun ennfremur ákveða hvort samhliða gjöf með öðru lyfi, interleukín-2, sé nauðsynleg til að meðhöndla krabbameinið.

Taugakímsæxli er tegund krabbameins sem vex út frá óeðlilegum taugafrumum í líkamanum, einkum í kirtlunum fyrir ofan nýrun. Það er eitt af algengustu krabbameinunum hjá börnum.

Það er notað hjá sjúklingum 12 mánaða og eldri.

2. Áður en byrjað er að nota Qarziba

Ekki má nota Qarziba
- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir dínútúxímab beta eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða bráða 3. til 4. stigs eða útbreidda langvinna hýsilsótt (graft-versus-host disease, GVHD)

Þessi sjúkdómur er viðbragð við því að **frumur úr í ígræddum vef ráðast á frumur þegans.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Áður en þú færð Qarziba verða tekin blóðsýni til að kanna starfsemi í lifur, lungum, nýrum og beinmerg.

Þú gætir fundið fyrir eftirfarandi þegar þú færð fyrst Qarziba og meðan á meðferð stendur:

- **verkir**
  Verkir eru ein af algengustu aukaverkunum Qarziba. Þeir koma yfirleitt fram í upphafi innrennslis. Því mun læknirinn gefa þér viðeigandi verkjameðferð sem byrjar 3 dögum fyrir upphaf meðferðar og verður haldið áfram á meðan Qarziba er notað.
- **ofnæmisviðbrögð eða önnur innrennslistengd viðbrögð**
  Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um hvers konar viðbrögð sem koma fram meðan á innrennslisgjöfinni stendur eða eftir hana, eins og:
  - hiti, hrollur og/eða lágur blóðþrýstingur
  - erfiðleikar við öndun
  - húðútbrot, ofsakláði

  Þú færð viðeigandi meðferð til að koma í veg fyrir þessi viðbrögð og fylgst verður vel með þessum einkennum meðan á innrennsli Qarziba stendur.
- **leki úr litlum æðum (háræðalekaheilkenni)**
  Leki blóðþátta úr litlum æðum getur valdið hraðri bólgu í handleggjum, fótleggjum og öðrum hlutum líkamans. Hratt blóðþrýstingsfall, vægur svimi og öndunarerfiðleikar eru frekari einkenni.
- **augnvandamál**
  Þú gætir tekið eftir breytingum á sjóninni.
- **taugavandamál**
  Þú gætir fundið fyrir dofa, náladofa eða sviða í höndum, fótum, fótleggjum eða handleggjum, minnkaðri tilfinningu eða slappleika í hreyfingum.
- **mænu- og heilavandamál (miðtaugakerfi)**
  Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um hvers konar einkenni frá miðtaugakerfi, svo sem: umtalsverðan langvarandi taugakvilla án greinilegrar ástæðu eins og vöðvamáttleysi eða minnkaðan vöðvastyrkleika í fótleggjum (eða handleggjum), vandamál með hreyfanleika eða óvenjulegar tilfinningar og dofa. Viðvarandi eða skyndilegan höfuðverk, versnandi minnisleysi eða vitsmunastarfsemi, óljósar persónuleikabreytingar, einbeitingarskort, svefnhöfga og minnkandi meðvitund.
- **einkenni nýrnabilunar**
  Segðu lækninum eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú finnur fyrir breytingum á tíðni þvagláta eða þú hættir að hafa þvaglát.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverju af þessum vandamálum.

Læknirinn gæti ákveðið að stöðva meðferðina ef þú færð einhver af þessum vandamálum sem talin eru upp hér. Í sumum tilvikum gæti verið hægt að hefja meðferðina aftur eftir hlé eða með því að gefa hana hægar, en stundum getur þurft að hætta alveg.

Læknirinn mun taka blóðsýni og hugsanlega gera sjónprófanir á meðan þú tekur lyfið.

Börn

Ekki má gefa lyfið börnum yngri en 12 mánaða þar sem takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Qarziba

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki má nota **lyf sem bæla ónæmiskerfið** frá tveimur vikum fyrir fyrsta skammt af Qarziba og þar til einni viku eftir síðustu meðferðarlotu, nema læknirinn hafi ávísað þeim. Dæmi um lyf sem bæla ónæmiskerfið eru barksterar sem notaðir eru til að draga úr bólgu eða koma í veg fyrir höfnun ígræddra líffæra.

Forðast skal **bólusetningar** meðan á meðferð með Qarziba stendur og í 10 vikur eftir lok meðferðar.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað.

Leitaðu ráða hjá lækninum áður en þú færð Qarziba ef þú ert á barneignaraldri. Mælt er með notkun getnaðarvarna í 6 mánuði eftir að meðferð með Qarziba er hætt. Þú mátt eingöngu nota Qarziba ef læknirinn metur að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan fyrir fóstrið.

Láttu lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti. Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Qarziba stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammtinn. Ekki er þekkt hvort lyfið getur borist í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Margar aukaverkanir fylgja Qarziba og það getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla Ekki má framkvæma þessar athafnir ef hæfni þín til að einbeita þér og bregðast við hefur orðið fyrir áhrifum.

3. Hvernig nota á Qarziba

Læknir með reynslu af notkun lyfja til að meðhöndla krabbamein mun hafa eftirlit með meðferðinni. Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér lyfið á meðan þú ert á sjúkrahúsi. Það er gefið í eina af bláæðunum (innrennsli í bláæð), venjulega með því að nota sérstaka slöngur (leggi) og dælu. Á meðan á innrennslinu stendur og eftir að því er lokið verður fylgst reglulega með þér með tilliti til innrennslistengdra aukaverkana.

Qarziba er gefið í fimm meðferðarlotum á 35 dögum og innrennslið varir í 5 eða 10 daga í upphafi hverrar lotu. Ráðlagður skammtur er **100 mg** af dínútúxímab beta **á hvern fermetra af líkamsyfirborði í hverri meðferðarlotu.** Læknirinn reiknar líkamsyfirborðið út frá hæð þinni og þyngd.

Ef læknirinn íhugar samhliða gjöf með interleukín-2, verður það að gefið tvisvar með inndælingu undir húð í 5 daga samfellt í hvort skipti (fyrir og meðan á meðferð með Qarziba stendur).

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita þegar í stað ef vart verður við eftirfarandi:
Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hröð bólga í handleggjum, fótleggjum og öðrum líkamshlutum, hratt blóðþrýstingsfall, vægur svimi og öndunarerfiðleikar (háræðalekaheilkenni)
- verkir í maga, hálsi, brjósti, andliti, höndum, fótum, fótleggjum, handleggjum, baki, hálsi, liðum eða beinum
- ofnæmisviðbrögð og cýtókínlosunarheilkenni með einkennum eins og bólgu í andliti eða hálsi, öndunarerfiðleikum, svima, ofsakláða, hröðum eða áberandi hjartslætti, lágum blóðþrýstingi, ofsakláða, útbrotum, hita eða ógleði

Aðrar aukaverkanir og tíðni þeirra eru m.a.:
Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hiti, hrollur
- uppköst, niðurgangur, hægðatregða
- bólga í munni og vörum (munnbólga)
- hósti
- kláði, útbrot
- lágur blóðþrýstingur, aukinn hjartsláttur
- súrefniskortur
- bólga í vefjum (í andliti, vörum, umhverfis augað, í neðri útlimum)
- þyngdaraukning
- sýking, einkum sýking sem tengist holleggnum sem lyfið er gefið með
- höfuðverkur
- útvíkkuð sjáöldur eða óeðlileg viðbrögð í sjáöldrum
- óeðlilegar niðurstöður úr blóð- eða þvagrannsóknum (blóðfrumur og aðrir þættir, lifrarstarfsemi, nýrnastarfsemi)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lífshættuleg sýking (blóðsýking)
- flogaköst
- æsingur, kvíði
- taugaröskun í handleggjum og/eða fótleggjum (með óeðlilegri skynjun eða máttleysi), vægur svimi, skjálfti, vöðvakrampar.
- lömun í augnvöðvum, þokusýn, ljósnæmi, bólga í sjónhimnu
- hár blóðþrýstingur
- hjartabilun, vökvi umhverfis hjartað
- öndunarbilun, vökvi í lungunum
- skyndileg þrenging í öndunarvegum (berkjukrampi, raddbandakrampi), hröð öndun
- minnkuð matarlyst, ógleði, uppþemba, uppsöfnun vökva í kviðarholinu
- viðbrögð á stungustað, húðvandamál eins og roði, þurr húð, exem, óhófleg svitamyndun, viðbrögð við ljósi
- erfiðleikar við þvaglát eða minnkað þvagmagn
- þyngdartap, vökvatap (vessaþurrð)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- lost vegna minnkaðs líkamsvökva
- myndun blóðtappa í litlum æðum (dreifð blóðstorknun)
- tegund ofnæmis (sermissótt) með hita, útbrotum, liðbólgu
- heilakvilli sem einkennist af höfuðverk, rugli, flogum og sjóntapi (afturkræft aftara heilakvillaheilkenni)
- bólga í þörmum, lifrarskaði
- nýrnabilun
- ástand þar sem sumar af litlu bláæðunum í lifur eru stíflaðar (lifrarbláæðateppusjúkdómur)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- mjög mikil þreyta og mæði (sem gæti stafað af fækkun rauðra blóðkorna), blæðingar og marblettir (sem gætu stafað af fækkun blóðflagna) og nýrnasjúkdómur sem einkennist af mjög litlum eða engum þvaglátum (ódæmigert blóðlýsuþvageitrunarheilkenni)

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Qarziba

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Nota skal Qarziba tafarlaust eftir að umbúðir hafa verið rofnar.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Qarziba inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dínútúxímab beta.
  1 ml af þykkni inniheldur 4,5 ml af dínútúxímab beta. Hvert hettuglas inniheldur 20 mg af dínútúxímab beta í 4,5 ml.
- Önnur innihaldsefni eru histidín, súkrósi, pólýsorbat 20, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til að stilla pH).

Lýsing á útliti Qarziba og pakkningastærðir

Qarziba er litlaus til fölgulur vökvisem afgreiddur er í glæru hettuglasi úr gleri með gúmmítappa og álinnsigli.
Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

- **Markaðsleyfishafi**
  Recordati Netherlands B.V.
  Beechavenue 54,
  1119PW Schiphol-Rijk
  Holland

- **Framleiðandi**
  Patheon Italia S.P.A.
  Via Morolense,
  5 – 03013 Ferentino
  Ítalía

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Qarziba má eingöngu nota á sjúkrahúsum og má aðeins gefa undir umsjón læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja. Aðeins heilbrigðisstarfsmaður sem er búinn undir að takast á við alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi, má gefa lyfið og eingöngu má gefa það í umhverfi þar sem tafarlaust er hægt að beita fullum endurlífgunaraðgerðum.

Skammtar
Meðferð með dínútúxímab beta samanstendur af 5 samfelldum lotum, hver lota stendur yfir í 35 daga. Einstaklingsbundni skammturinn er ákvarðaður á grundvelli líkamsyfirborðs og á að vera samtals 100 mg/m^2 í hverri lotu.

Tvær aðferðir við lyfjagjöf eru mögulegar:
- samfellt innrennsli fyrstu 10 dagana í hverri lotu (samtals 240 klst.) með dagskammtinum 10 mg/m^2
- eða fimm dagleg innrennsli með 20 mg/m^2 sem gefin eru á 8 klst. fyrstu 5 dagana í hverri meðferðarlotu

Ef IL-2 er gefið samhliða dínútúxímab beta skal gefa það með inndælingu undir húð í 5 daga samfellt tvisvar sinnum í hverri lotu. Fyrri 5 daga meðferðina skal hefja 7 dögum fyrir fyrsta innrennsli dínútúxímab beta. Síðari 5 daga meðferðina með IL-2 skal hefja samhliða innrennsli dínútúxímab beta (á degi 1 til 5 í hverri lotu). IL-2 er gefið sem 6×10^6 a.e./m^2/dag, sem leiðir til heildarskammtsins 60×10^6 a.e./m^2/lotu.

Undirbúningur innrennslisins
Undirbúa þarf innrennslislyfið, lausnina við smitgátaraðstæður. Lausnin má ekki verða útsett fyrir beinu sólarljósi eða hita.

Sjúklingasértækur dagskammtur Qarziba er reiknaður út frá líkamsyfirborði. Þynna skal Qarziba að viðhafðri smitgát að tilgreindri sjúklingasértækri þéttni/skammti með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn sem inniheldur 1% mannaalbúmín (t.d. 5 ml af mannaalbúmíni 20% í 100 ml af natríumklóríðlausn).

- Fyrir samfelld innrennsli má útbúa innrennslislyfið, lausnina daglega eða útbúa nægilegt magn fyrir allt að 5 daga samfellt innrennsli. Dagskammturinn er 10 mg/m^2. Magn lausnar sem gefa skal með innrennsli á dag (í meðferðarlotu sem eru 10 samfelldir dagar) á að vera 48 ml og 240 ml fyrir 5 daga skammt. Mælt er með því að útbúa 50 ml af lausn í 50 ml sprautu eða 250 ml í innrennslispoka sem hentar fyrir viðkomandi innrennslisdælu, þ.e. yfirmagn sem er 2 ml (sprautu) eða 10 ml (innrennslipoka) til að gera ráð fyrir dauðu rúmmáli innrennsliskerfanna.
- Fyrir endurtekin dagleg innrennsli er dagsskammturinn 20 mg/m^2 og reiknaðan skammt á að þynna með 100 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) sem inniheldur 1% mannaalbúmín.

Gjöf innrennslisins
Innrennslislyfið, lausnina á að gefa í útlæga eða miðlæga bláæðaslöngu. Gefa skal önnur lyf sem gefin eru samhliða í bláæð í aðskilda innrennslisslöngu. Fyrir gjöf á að skoða ílátið með tilliti til agna. Mælt er með því að nota 0,22 míkrómetra síu í slönguna meðan á innrennsli stendur.

Fyrir samfellt innrennsli má nota öll lækningatæki sem henta fyrir innrennsli með hraðanum 2 ml á klst., t.d. sprautudælur/innrennslisdælur eða rafrænar færanlegar innrennslisdælur. Athugið að fjaðrandi (elastomeric) dælur eru ekki taldar hentugar samhliða slöngusíum.

Geymsla þynntrar lausnar
Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í allt að 48 klst. við 25°C (50 ml sprauta) og í allt að 7 daga við 37 °C (250 ml innrennslispoki) eftir geymslu í kæli (2°C – 8°C) í alls 72 klst.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og fullgildar smitgátaraðstæður.

Förgun
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.