

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 4,5 mg dinutuksimaba beta.
Ena viala vsebuje 20 mg dinutuksimaba beta v 4,5 ml.

Dinutuksimab beta je himerno mišje-človeško monoklonsko protitelo IgG1, pridobljeno v celični liniji sesalskih celic (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje
Prozorna do rahlo rumena tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Qarziba je indicirano za zdravljenje nevroblastoma z visokim tveganjem pri bolnikih, starih 12 mesecev in več, ki so že prejeli indukcijsko kemoterapijo in dosegli vsaj delni odziv, po katerem so prejeli še mieloablaacijsko terapijo in presaditev matičnih celic, in pri bolnikih z recidivnim ali neodzivnim nevroblastomom v anamnezi, z rezidualno boleznijo ali brez nje. Pred zdravljenjem recidivnega nevroblastoma je treba morebitno aktivno napredujočo bolezen stabilizirati z drugimi ustreznimi ukrepi.

Pri bolnikih z recidivno/neodzivno boleznijo in tistih, ki po zdravljenju prve linije niso dosegli popolnega odziva, je treba zdravilo Qarziba kombinirati z interlevkinom-2 (IL-2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Qarziba je namenjeno samo uporabi v bolnišnici in ga je treba dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z onkološkimi terapijami. Zdravilo mora dati zdravstveni delavec, ki je pripravljen za ukrepanje v primeru hudih alergijskih reakcij, vključno z anafilaksijo, v okolju, v katerem je takoj na voljo vse potrebno za reanimacijo.

Odmerjanje

Zdravljenje z zdravilom Qarziba je sestavljeno iz petih zaporednih ciklov, vsak cikel pa traja 35 dni. Posamezni odmerek se določi na podlagi telesne površine in mora skupaj znašati 100 mg/m² na cikel.

Možna sta dva načina dajanja zdravila:

- neprekinjena infuzija v prvih desetih dneh vsakega cikla (skupno 240 ur) v dnevnem odmerku 10 mg/m^2
- ali pet dnevnih infuzij po 20 mg/m^2 , danih v osmih urah, prvih pet dni vsakega cikla.

Kadar se IL-2 daje v kombinaciji z zdravilom Qarziba, ga je treba dati v obliki subkutanih injekcij $6 \times 10^6 \text{ i. e./m}^2/\text{dan}$, v dveh obdobjih po 5 zaporednih dni, tako da bolnik prejme skupni odmerek $60 \times 10^6 \text{ i. e./m}^2$ na cikel zdravljenja. Prvi petdnevni cikel se mora začeti sedem dni pred prvo infuzijo dinutuksimaba beta, drugi petdnevni cikel pa se mora začeti sočasno z infuzijo dinutuksimaba beta (1. do 5. dan vsakega cikla z dinutuksimabom beta).

Pred začetkom vsakega cikla zdravljenja je treba oceniti naslednje klinične parametre in zdravljenje odložiti, dokler niso dosežene naslednje vrednosti:

- pulzna oksimetrija $> 94 \%$ na sobnem zraku,
- ustrezna funkcija kostnega mozga: absolutno število nevtrofilcev $\geq 500/\mu\text{l}$, število trombocitov $\geq 20.000/\mu\text{l}$, hemoglobin $> 8,0 \text{ g/dl}$,
- ustrezna jetrna funkcija: alanin-aminotransferaza (ALT)/aspartat-aminotransferaza (AST) < 5 -kratna zgornja meja normalnih vrednosti (upper limit of normal - ULN),
- ustrezna ledvična funkcija: očistek kreatinina ali hitrost glomerulne filtracije (glomerular filtration rate - GFR) $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Prilagajanje odmerka dinutuksimaba beta

Glede na zdravnikovo oceno izraženosti neželenih reakcij na dinutuksimab beta bo pri bolnikih odmerek zdravila morda zmanjšan za 50% ali pa bo infuzija začasno prekinjena. Posledično bo obdobje infundiranja podaljšano ali pa bo, če bo bolnik to ustrezno prenašal, hitrost infundiranja povečana na 3 ml/h (neprekinjena infuzija), da bo bolnik prejel celoten odmerek.

Priporočene prilagoditve odmerka dinutuksimaba beta

Neželeni učinek	Resnost	Prilagoditev zdravljenja
Kateri koli	Stopnja 1 ali 2	Znižajte hitrost infuzije na polovico. Po odpravi neželenega učinka ponovno vzpostavite prvotno hitrost infuzije.
Preobčutljivostna reakcija	npr. hipotenzija	Prekinite infundiranje in nudite podporne ukrepe. Po odpravi neželenega učinka ponovno vzpostavite prvotno hitrost infuzije.
Razširjene zenice s počasnim refleksom na svetlobo +/- fotofobija		Prekinite infundiranje. Po odpravi neželenega učinka ponovno vzpostavite infuzijo s polovično hitrostjo.
Kateri koli	Stopnja ≥ 3	Prekinite infundiranje in nudite podporne ukrepe. Ponovno vzpostavite infuzijo s polovično hitrostjo, če je neželena reakcija odpravljena ali če se izboljša do stopnje 1 ali 2. Po odpravi neželenega učinka povečajte hitrost infundiranja na prvotno hitrost.
	ponoven pojav	Prekinite infundiranje. Če je neželeni učinek odpravljen, nadaljujte naslednji dan.

Preobčutljivostna reakcija	npr. bronhospazem, angioedem	Takoj prekinite infundiranje in ustrezno zdravite (glejte poglavje 4.4). Nadaljujte zdravljenje v naslednjih ciklih.
Sindrom kapilarnega prepuščanja		Prekinite infundiranje in nudite podporne ukrepe. Ponovno vzpostavite infuzijo s polovično hitrostjo, če je neželeni učinek odpravljen ali če se izboljša do stopnje 1 ali 2.
Centralna nevrotoksičnost		Takoj prekinite infundiranje, izključite druge faktorje, ki vplivajo na stanje, in ustrezno zdravite. Razpoložljivi podatki o ponovnem začetku zdravljenja so omejeni in priporočil ni mogoče dati.

Zdravljenje z dinutuksimabom beta je treba trajno prekiniti, če se pojavijo naslednje toksičnosti:

- anafilaksija stopnje 3 ali 4,
- daljša periferna motorična nevropatija stopnje 2,
- periferna nevropatija stopnje 3,
- toksičnost za vid oz. oko stopnje 3,
- hiponatriemija stopnje 4 (< 120 mmol/l) kljub primernemu nadziranju tekočin,
- sindrom povečane prepustnosti kapilar, ki se ponavlja oziroma doseže stopnjo 4 (zahteva dihalno podporo z respiratorjem),
- huda centralna nevrotoksičnost, ki vključuje stopnjo 3 ali 4 z znatnim dolgotrajnim nevrološkim deficitom brez kakšnega ugotovljivega razloga, recidivantna nevrotoksičnost stopnje 1-3 in trajen nevrološki deficit,
- vse stopnje sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije in transverznega mielitisa.

Okvara ledvic in jeter

Ni podatkov o bolnikih z okvaro ledvic in jeter (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Qarziba pri otrocih, mlajših od 12 mesecev, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Qarziba je namenjeno za intravensko infundiranje. Raztopino je treba dati prek periferne ali centralne intravenske linije. Druga zdravila, ki se sočasno dajejo intravensko, je treba dovajati prek ločene infuzijske linije (glejte poglavje 6.6).

Za neprekinjene infuzije se raztopina daje s hitrostjo 2 ml na uro (48 ml na dan) z infuzijsko črpalko.

Za osemurne dnevne infuzije se raztopina daje s hitrostjo približno 13 ml na uro.

Pred začetkom posamezne infuzije je treba vedno upoštevati premedikacijo (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Akutna stopnja 3 ali 4 ali obsežna kronična reakcija presadka proti gostitelju (graft-versus-host disease)

– GvHD).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Bolečine

Nevropatska bolečina se običajno pojavi na začetku zdravljenja. Pred vsako infuzijo dinutuksimaba beta je treba uporabiti premedikacijo z analgetiki, vključno z intravenskimi opioidi. Za lajšanje bolečin je priporočljiva trojna terapija, ki vključuje neopioidne analgetike (skladno s smernicami Svetovne zdravstvene organizacije), gabapentin in opioide. Posamezni odmerki se lahko zelo razlikujejo.

Neopioidni analgetiki

Neopioidne analgetike je treba med zdravljenjem uporabljati neprekinjeno, npr. paracetamol ali ibuprofen.

Gabapentin

Bolnike je treba pripraviti z odmerkom 10 mg/kg/dan, ki ga začnemo dajati tri dni pred infuzijo dinutuksimaba beta. Dnevni odmerek gabapentina se naslednji dan poveča na 2×10 mg/kg/dan peroralno, dan pred prvo infuzijo dinutuksimaba beta in naslednje dni pa na 3×10 mg/kg/dan peroralno. Največji enkratni odmerek gabapentina je 300 mg. Ta razpored odmerkov je treba ohranjati toliko časa, kot to potrebuje bolnik.

Peroralni odmerek gabapentina je treba po prekinitvi intravenske infuzije morfina postopoma ukiniti, najkasneje po zaključku zdravljenja z infuzijo dinutuksimaba beta.

Opioidi

Zdravljenje z opioidi je standardni ukrep pri zdravljenju z dinutuksimabom beta. Običajno je na prvi dan infuzije in v prvem ciklu potreben večji odmerek kot v nadaljnjih dneh in ciklih.

- Pred uvedbo neprekinjene intravenske infuzije morfina je treba začeti z bolusno infuzijo morfina 0,02 do 0,05 mg/kg/h dve uri pred infundiranjem dinutuksimaba beta.
- Nato je priporočljiva hitrost odmerjanja 0,03 mg/kg/h, sočasno z infuzijo dinutuksimaba beta.
- Ob dnevnih infuzijah dinutuksimaba beta je treba infundiranje morfina nadaljevati z zmanjšano hitrostjo (npr. 0,01 mg/kg/h) še štiri ure po zaključku infuzije dinutuksimaba beta.
- Pri neprekinjeni infuziji je glede na bolnikovo dožemanje bolečine dajanje morfina mogoče prekiniti v petih dneh, tako da postopno zmanjšate hitrost odmerjanja morfina (npr. na 0,02 mg/kg/h, 0,01 mg/kg/h, 0,005 mg/kg/h).
- Če je neprekinjena infuzija morfina potrebna več kot pet dni, je treba zdravljenje postopoma zmanjševati za 20 % na dan, po zadnjem dnevu infundiranja dinutuksimaba beta.

Po prekinitvi intravenskega dajanja morfina je v primerih hude nevropatske bolečine mogoče po potrebi peroralno dati morfinijev sulfat (od 0,2 to 0,4 mg/kg vsakih 4 do 6 ur). Pri zmerni nevropatski bolečini je mogoče peroralno dati tramadol.

Preobčutljivostne reakcije

Kljub uporabi premedikacije se lahko pojavijo hude reakcije, povezane z infundiranjem, vključno s sindromom sproščanja citokinov (cytokine release syndrome - CRS), anafilaktičnimi in preobčutljivostnimi reakcijami. Če se pojavijo hude reakcije, povezane z infundiranjem (vključno s CRS), je treba takoj prekiniti zdravljenje z dinutuksimabom beta in po potrebi uvesti nujne ukrepe.

Sindrom sproščanja citokinov se običajno pojavi v nekaj minutah ali urah po uvedbi prve infuzije, zanj pa so značilni sistemski simptomi, kot so povišana telesna temperatura, hipotenzija in urtikarija.

Anafilaktične reakcije se lahko pojavijo že v nekaj minutah po začetku prve infuzije dinutuksimaba beta in so pogosto povezane z bronhospazmom in urtikarijo.

Premedikacija

Premedikacija z antihistaminiki (npr. difenhidraminom) je treba dati v obliki intravenske injekcije približno 20 minut pred začetkom vsake infuzije dinutuksimaba beta. Priporoča se, da se dajanje antihistaminika med infuzijo dinutuksimaba ponovi vsakih 4–6 ur, kot je potrebno.

Bolnike je treba natančno spremljati glede pojava anafilaksije in alergijskih reakcij, še zlasti v prvem in drugem ciklu zdravljenja.

Zdravljenje preobčutljivostnih reakcij

Med dajanjem dinutuksimaba beta morajo biti intravenski antihistaminiki, adrenalin in prednizolon za intravensko dajanje takoj na razpolago ob bolniški postelji za obvladovanje življenjsko nevarnih alergijskih reakcij. Priporoča se, da zdravljenje tovrstnih reakcij vključuje prednizolon, dan v obliki intravenskega bolusa, in adrenalin, dan v obliki intravenskega bolusa, vsakih 3–5 minut, skladno s kliničnim odzivom. V primeru bronhialne in/ali pljučne preobčutljivostne reakcije je priporočljiva inhalacija z adrenalinom, ki jo je treba ponoviti vsaki dve uri, skladno s kliničnim odzivom.

Sindrom povečane prepustnosti kapilar (capillary leak syndrome - CLS)

Za CLS je značilna izguba žilnega tonusa in ekstravazacija plazemskih beljakovin in tekočine v zunajžilni prostor. Običajno se razvije v nekaj urah po začetku zdravljenja, o kliničnih simptomih (tj. hipotenzija, tahikardija) pa so poročali po 2 do 12 urah. Potrebno je skrbno spremljanje cirkulatorne in dihalne funkcije.

Nevrološke očne bolezni

Očne bolezni se lahko pojavijo, ker se dinutuksimab beta veže na celice očesnega živca. V primeru motenj akomodacije vida, ki jih je mogoče korigirati z očali, prilagajanje odmerka ni potrebno, če se presodi, da bolnik te motnje dobro prenaša.

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih se razvije toksičnost za vid stopnje 3 (tj. nepopolna izguba vida glede na lestvico toksičnosti). V primeru težav z očmi je treba bolnike takoj napotiti na oftalmološki pregled.

Periferna nevropatija

Pri zdravljenju z zdravilom Qarziba so poročali o občasnem pojavljanju periferne nevropatije. Primere motorične ali senzorične nevropatije, ki trajajo več kot štiri dni, je treba oceniti in izključiti nevnetne vzroke zanj, kot so napredovanje bolezni, okužbe, metabolični sindromi in sočasna zdravila.

Zdravljenje je treba trajno prekiniti pri bolnikih, pri katerih se razvije kakršna koli dolgotrajna objektivna šibkost, ki jo je mogoče pripisati dajanju dinutuksimaba beta. Pri bolnikih z zmerno (stopnja 2) nevropatijo (motorična s senzorično nevropatijo ali brez nje) je treba zdravljenje prekiniti in uvesti znova, ko nevrološki simptomi izzvenijo.

Centralna nevrotoksičnost

Po zdravljenju z zdravilom Qarziba so poročali o centralni nevrotoksičnosti. Če se pojavi centralna nevrotoksičnost, je treba infundiranje takoj prekiniti, bolnika simptomatsko zdraviti in izključiti druge dejavnike, ki vplivajo na stanje, na primer aktivno okužbo, metastatično širjenje nevroblastoma v centralno živčevje in sočasna nevrotoksična zdravila.

Zdravljenje z dinutuksimabom beta je treba trajno ukiniti po pojavu hude nevrotoksičnosti, ki vključuje centralno nevrotoksičnost stopnje 3 ali 4 z znatnim dolgotrajnim nevrološkim deficitom brez kakšnega ugotovljivega razloga, recidivantno nevrotoksičnost stopnje 1-3 in/ali trajen nevrološki deficit in vse stopnje sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije in transverznega mielitisa.

Sistemske okužbe

Bolniki imajo zaradi predhodnih zdravljenj zelo verjetno oslabilen imunski sistem. Ker imajo običajno vstavljen centralni venski kateter (*in situ*), je tveganje za razvoj sistemske okužbe večje. Bolniki ne smejo kazati simptomov sistemskih okužb, kakršna koli ugotovljena okužba pa mora biti pred začetkom terapije pod nadzorom.

Hematološke toksičnosti

Pri zdravljenju z zdravilom Qarziba so poročali o pojavu hematoloških toksičnosti, kot so eritropenija, trombocitopenija ali nevtropenija. Hematološke toksičnosti stopnje 4, ki se do začetka naslednjega cikla zdravljenja izboljšajo najmanj do stopnje 2 ali do izhodiščnih vrednosti, ne potrebujejo prilagajanja odmerka.

Nenormalni rezultati laboratorijskih testov

Priporočljivo je spremljanje jetrne funkcije in elektrolitov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Tveganja za posredno zmanjšanje aktivnosti CYP zaradi višjih vrednosti TNF- α in IL-6 ter zato medsebojnega delovanja v primeru sočasne uporabe drugih zdravil ni mogoče izključiti.

Kortikosteroidi

Zaradi njihovega imunosupresivnega delovanja sočasno zdravljenje s kortikosteroidi v dveh tednih pred prvim ciklom zdravljenja do enega tedna po zadnjem ciklu zdravljenja z dinutuksimabom beta ni priporočljivo, razen v primeru življenjsko nevarnih stanj.

Cepjenja

V času dajanja dinutuksimaba beta in deset tednov po zadnjem ciklu zdravljenja se je priporočljivo izogibati cepljenjem, saj dinutuksimab beta stimulira imunski odziv in povzroči tveganje za redke nevrološke toksičnosti.

Intravenski imunoglobulin

Sočasna uporaba intravenskih imunoglobulinov ni priporočljiva, saj lahko vplivajo na od dinutuksimaba beta odvisno celično citotoksičnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi dinutuksimaba beta pri nosečnicah ni. Podatki o teratogenosti in embriotoksičnosti pri živalih niso na voljo. Cilj delovanja dinutuksimaba beta (GD2) se nahaja na površini nevronskega tkiva, zlasti v obdobju razvoja zarodka/plodu, in lahko prehaja prek posteljice, zato lahko zdravilo Qarziba ob dajanju nosečnicam škoduje plodu.

Zdravila Qarziba se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Podatkov o uporabi dinutuksimaba beta pri doječih ženskah ni. Ni znano, ali se dinutuksimab beta izloča v materino mleko. Ženske morajo med zdravljenjem z zdravilom Qarziba prekiniti dojenje in ne smejo dojiti še vsaj šest mesecev po zadnjem odmerku.

Plodnost

Učinki dinutuksimaba beta na plodnost pri ljudeh niso znani. Namenskih študij o plodnosti pri živalih niso izvedli, vendar pa v študijah toksičnosti pri morskih prašičkih in javanskih makakih niso bili opaženi neželeni učinki na reproduktivne organe.

Zdravilo Qarziba se ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Priporočljivo je, da ženske v rodni dobi uporabljajo kontracepcijo šest mesecev po prekinitvi zdravljenja z dinutuksimabom beta.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Dinutuksimab beta ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki med zdravljenjem z dinutuksimabom beta ne smejo voziti in upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost dinutuksimaba beta so ocenjevali pri 791 bolnikih z nevroblastomom z visokim tveganjem ter z recidivnim ali neodzivnim nevroblastomom, ki so zdravilo prejeli v obliki neprekinjene infuzije (212) ali kot ponavljajoče se vsakodnevne infuzije (416). Pri večini bolnikov so zdravljenje kombinirali s 13-cis-retinoidno kislino, pri 307 bolnikih pa z IL-2.

Najpogostejša neželena učinka sta bili pireksija (86 %) in bolečina (57 %), ki sta se pojavili kljub zdravljenju z analgetiki. Drugi pogosti neželeni učinki so bili preobčutljivost (74,1 %), bruhanje (55 %), driska (52 %), sindrom kapilarne prepuščenosti (36 %), anemija (49 %), nevtropenija (46 %), trombocitopenija (42 %) in hipotenzija (41 %).

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so navedeni glede na organske sisteme in pogostnost in so povzeti v spodnji preglednici. Predstavljeni so v skladu z organskimi sistemi in pogostnostjo po sistemu MedDRA. Kategorije pogostnosti so opredeljene: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vrste neželenih učinkov, ki so jih opažali v obdobju trženja zdravila, so skladni z učinki, ugotovljenimi v kliničnih preskušanjih.

Razvrstitev po organskih sistemih	zelo pogosti	pogosti	občasni
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (vključno s pljučnico, okužbo kože, okužbo z virusom herpesa, mielitisom, encefalomyelitisom), okužba, povezana z medicinskimi pripomočki	sepsa	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija, levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija	limfopenija	diseminirana intravaskularna koagulacija, eozinofilija
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost, sindrom sproščanja citokinov	anafilaktična reakcija	serumska bolezen
Presnovne in prehranske motnje	zastajanje tekočine	zmanjšan tek, hipoalbuminemija, hiponatriemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, hipomagneziemija, hipokalciemija, dehidracija	
Psihiatrične motnje		agitacija, anksioznost	
Bolezni živčevja	glavobol	periferna nevropatija, epileptični napad, parestezija, omotica, tremor	povišan intrakranialni tlak, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Očesne bolezni	midriaza, pupilotonija, očesni edem (edem veke ali periorbitalni edem)	oftalmoplegija, edem papile vidnega živca, motnje akomodacije, zamegljen vid, fotofobija	
Srčne bolezni	tahikardija	srčno popuščanje, disfunkcija levega prekata, perikardni izliv	
Žilne bolezni	hipotenzija, sindrom povečane prepustnosti kapilar	hipertenzija	hipovolemični šok, venska okluzivna bolezen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	hipoksija, kašelj	bronhospazem, dispneja, odpoved dihal, pljučni infiltrat, pljučni edem, plevralni izliv, tahipneja, laringospazem	
Bolezni prebavil	bruhanje, driska, zaprtost, stomatitis	navzea, edem ustnic, ascites, abdominalna distenzija, ileus, suhe ustnice	enterokolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			okvara jetrnih celic
Bolezni kože in podkožja	pruritus, izpuščaj, urtikarija	dermatitis (vključno z eksfoliativnim dermatitisom), eritem, suha koža, hiperhidroza, petehije, reakcije preobčutljivosti na svetlobo	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči	
Bolezni ledvic in sečil		oligurija, zastajanje urina, hiperfosfaturija, hematurija, proteinurija	odpoved ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, mrzlica, bolečine*, periferni edem, otekanje obraza	reakcije na mestu injiciranja	
Preiskave	povečana telesna masa, povečana vrednost transaminaz, povečana vrednost gama-glutamyltransferaze, povečana vrednost bilirubina v krvi, povečana vrednost kreatinina v krvi	zmanjšana telesna masa, zmanjšana stopnja glomerulne filtracije, hipertrigliceridemija, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, podaljšan protrombinski čas, podaljšan trombinski čas	

*vključuje bolečine v trebuhu, bolečine v okončinah, bolečine v ustih in žrelu in bolečine v hrbtu, o katerih so poročali pri > 10 % bolnikov. Druge pogoste vrste bolečin, o katerih so poročali so bile bolečine v sklepih, bolečina na mestu injiciranja, mišično-skeletne bolečine, bolečine v kosteh, bolečine v prsnem košu in bolečine v vratu.

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije, ki so se pojavljale najpogosteje, so vključevale hipotenzijo (42,2 %), urtikarijo (7 %) in bronhospazem (1 %). Pri 32 % bolnikov so poročali tudi o sindromu sproščanja citokinov. Resne anafilaktične reakcije so se pojavile pri 3,5 % bolnikov.

Bolečine

Bolečine se tipično pojavijo med prvo infuzijo dinutuksimaba beta in se zmanjšajo v naslednjih ciklih zdravljenja. Bolniki so najpogosteje poročali o bolečini v trebuhu, bolečini v okončinah, bolečini v hrbtu, bolečini v prsnem košu in artralgiji.

Sindrom povečane prepustnosti kapilar (CLS)

Skupno je bilo 10 % primerov CLS hudih (stopnja 3–4), njihova pogostnost pa se je zmanjšala v naslednjih ciklih zdravljenja.

Težave z očmi

Te so vključevale motnje akomodacije vida, ki jih je mogoče korigirati z očali, midriazo (2 %), periorbitalni edem in edem očesnih vek (3 %), zamegljen vid (3 %) ali fotofobijo (3 %); ti učinki pa so bili običajno reverzibilni po prekinitvi zdravljenja. Poročali so tudi o hudih očesnih boleznih, vključno z oftalmoplegijo (2 %) in optično atrofijo.

Periferna nevropatija

Poročali so o motorični in senzorični periferni nevropatiji, skupno pri 9 % bolnikov. Večina teh dogodkov je bila stopnje 1–2 in je izzvenela.

Centralna nevrotoksičnost

Poročali so o centralni nevrotoksičnosti in hudi nevrotoksičnosti, vključno s sindromom posterioorne reverzibilne encefalopatije (0,7 %) in napadi krčev (1,7 %).

Varnostni profil z IL-2 in brez njega

Kombinacija zdravila Qarziba z IL-2 poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, v primerjavi z zdravilom Qarziba brez IL-2, še zlasti za pireksijo (94 % v primerjavi z 80 %), CLS (45 % v primerjavi s 20 %), bolečino, povezano z dinutuksimabom beta (70 % v primerjavi s 62 %), hipotenzijo (44 % v primerjavi s 27 %) in periferno nevropatijo (9 % v primerjavi s 5 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja dinutuksimaba beta.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba pri bolnikih natančno spremljati znake ali simptome neželenih učinkov in uvesti primerno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01FX06

Mehanizem delovanja

Dinutuksimab beta je himerno monoklonsko protitelo IgG1, ki je specifično usmerjeno proti ogljikovodikovemu delu disialogangliozida 2 (GD2), ki je močno izražen na površini celic nevroblastoma.

Farmakodinamični učinki

S preskušnji *in vitro* so dokazali, da se dinutuksimab beta veže na celične linije nevroblastoma, za katere je znano, da izražajo GD2, in da povzroča od komplementa odvisno citotoksičnost (complement dependent cytotoxicity – CDC) in od protiteles odvisno celično posredovano citotoksičnost (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity – ADCC). Dokazali so, da dinutuksimab beta ob prisotnosti humanih efektorskih celic, vključno z jedrnimi celicami periferne krvi in granulociti zdravih človeških darovalcev, povzroča lizo celičnih linij humanega nevroblastoma in melanoma, sorazmerno z odmerkom. Poleg tega so študije *in vivo* pokazale, da lahko dinutuksimab beta zavira jetrne metastaze v singenskem mišjem modelu jetrnih metastaz.

Nevrotoksičnost, povezana z dinutuksimabom beta, verjetno nastane zaradi sprožitve mehanske alodinije, ki je lahko posledica reagiranja dinutuksimaba beta z antigenom GD2 na površini perifernih živčnih vlaken in mielina.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost dinutuksimaba beta so ocenjevali v randomiziranem nadzorovanem preskušanju, v katerem so primerjali dajanje dinutuksimaba beta z IL-2 in brez IL-2 v zdravljenju prve linije pri bolnikih z nevroblastomom z visokim tveganjem in v dveh študijah s po eno skupino bolnikov z recidivno/neodzivno boleznijo.

Bolniki z recidivno in neodzivno boleznijo

V programu sočutne uporabe (študija 1) je 54 bolnikov prejelo odmerek 10 mg/m²/dan dinutuksimaba beta v obliki neprekinjene 10-dnevne intravenske infuzije v pettedenskem ciklu zdravljenja, sočasno s subkutanim IL-2 (6 x 10⁶ i. e./m²/dan, ki so ga prejeli od 1. do 5. dneva in od 8. do 12. dneva vsakega cikla), infuziji pa je sledilo zdravljenje s peroralno 13-cis-RA (160 mg/m²/dan 14 dni v vsakem ciklu). Enak režim zdravljenja so uporabili v študiji II. faze (študija 2), ki je vključevala 44 bolnikov.

Skupno je imelo teh 98 bolnikov primarni neodzivni nevroblastom (40) ali recidivni nevroblastom (49), dodatnih devet bolnikov pa je bilo vključenih po zdravljenju prve linije. Ti bolniki so bili: 61 fantov in 37 deklet, starih od 1 do 26 let (mediana starost: pet let). Večina jih je imela začetno diagnozo bolezni stopnje 4 po INSS (International Neuroblastoma Staging System – mednarodni sistem stopenj nevroblastoma) brez amplifikacije MYCN (16 % udeležencev je imelo z genom MYCN amplificirane tumorje, pri 14 % pa tega podatka ni bilo). Večina bolnikov z recidivno boleznijo je bila vključena po prvem relapsu, mediana čas od diagnoze do prvega relapsa pa je bil približno 14 mesecev. Zdravljenje bolezni pred imunoterapijo je vključevalo režim intenzivne kemoterapije, ki mu je sledila avtologna presaditev matičnih celic (autologous stem cell transplantation – ASCT), radioterapija in operacija. V izhodišču je imelo 72 bolnikov merljivo bolezen, pri 26 pa bolezni ni bilo mogoče zaznati.

Stopnje preživetja (preživetje brez bolezenskih dogodkov, skupno preživetje) so predstavljene po vrsti bolezni v preglednici 1. Skupna stopnja odziva (popolni odziv plus delni odziv) pri bolnikih z dokazi o bolezni v izhodišču je znašala 36 % (95 % interval zaupanja [25; 48]) in je bila ugodnejša pri bolnikih z neodzivno boleznijo (41 % [23; 57]) v primerjavi z bolniki z recidivno boleznijo (29 % [15; 46]).

Preglednica 1: Preživetje brez dogodka (event-free survival – EFS) in skupno preživetje (overall survival – OS) pri bolnikih z recidivno in neodzivno boleznijo

		Študija 1 N = 29	Študija 2 N = 19	Študija 1 N = 15	Študija 2 N = 25
		Bolniki z recidivno boleznijo		Bolniki z neodzivno boleznijo	
EFS	1. leto	45 %	42 %	58 %	60 %
	2. leto	31 %	37 %	29 %	56 %
OS	1. leto	90 %	74 %	93 %	100 %
	2. leto	69 %	42 %	70 %	78 %

Bolniki prve linije, ki so prejeli avtologno presaditev matičnih celic

V študijo 3 so bili bolniki z nevroblastomom z visokim tveganjem vključeni po tem, ko so prejeli indukcijsko kemoterapijo in dosegli vsaj delni odziv, po čemer so prejeli še mieloablacijsko terapijo in presaditev matičnih celic. Bolniki s progresivno boleznijo so bili izključeni. Dinutuksimab beta so dajali v odmerku 20 mg/m²/dan pet zaporednih dni, z osemurno intravensko infuzijo v pettedenskem ciklu zdravljenja, in so ga kombinirali s 13-cis-RA in z dodatnim subkutanim IL-2 ali brez njega v enakih odmerjanjih kot v prejšnjih študijah.

Skupno je bilo randomiziranih in je prejelo zdravljenje 370 bolnikov. Med njimi je bilo 64 % bolnikov moškega spola in 36 % ženskega spola, mediano starost je bila tri leta (od 0,6 do 20); 89 % jih je imelo tumor stopnje 4 po INSS, o amplifikaciji MYCN pa so poročali v 44 % primerov. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo triletno preživetje brez dogodka, sekundarni opazovani dogodek pa je bilo skupno preživetje. Stopnje preživetja brez dogodka in skupnega preživetja so predstavljene v preglednicah 2 in 3, glede na dokaze o bolezni v izhodišču.

Pri bolnikih brez dokazov o bolezni v izhodišču dodajanje IL-2 ni izboljšalo preživetja brez dogodka in skupnega preživetja.

Preglednica 2: Stopnje preživetja brez dogodka (EFS) in skupnega preživetja (OS) [95-odstotni interval zaupanja] pri bolnikih brez dokazov o bolezni v izhodišču (popoln odziv na začetno zdravljenje)

Učinkovitost	brez IL-2 N = 104			z IL-2 N = 107		
	1. leto	2. leto	3. leto	1. leto	2. leto	3. leto
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]

Preglednica 3: Stopnje preživetja brez dogodka (EFS) in skupnega preživetja (OS) [95-odstotni interval zaupanja] pri bolnikih z dokazi o bolezni v izhodišču (nepopoln odziv na začetno zdravljenje)

Učinkovitost	brez IL-2 N = 73			z IL-2 N = 76		
	1. leto	2. leto	3. leto	1. leto	2. leto	3. leto
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]

Imunogenost

V 3 kliničnih študijah so se ADA pojavila v 57,1 % (112/196) preiskovancev, ki so jih razvrstili kot pozitivne na ADA, ker so imeli vsaj en merljiv odziv ADA med zdravljenjem. Aktivnost nevtralizirajočih protiteles so ugotovili pri 63,5 % (54/85) preiskovancev, pozitivnih na ADA, v 2 študijah. Ugotovili so splošen trend nižjih koncentracij dinutuksimaba z naraščajočim titrom ADA (nizek, srednji in visok). Pri 16,8 % preiskovancev (33/196) z visokim titrom ADA je znižanje koncentracije dinutuksimaba beta vplivalo na farmakodinamične odzive. Na podlagi razpoložljivih podatkov ni možno določiti kvantitativne povezave med titrom ADA in vplivom na učinkovitost.

Jasnih povezav med odzivom ADA in relevantnimi izbranimi dogodki v povezavi z varnostjo niso ugotovili.

S stališča učinkovitosti in varnosti ni logičnega razloga za prilagoditev ali prekinitev zdravljenja na podlagi izmerjenih odzivov ADA.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Qarziba za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju nevroblastoma (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“.

To pomeni, da iz etičnih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dinutuksimab beta so raziskovali z uporabo kratkoročnih infuzij (short term infusions – STI; pet dni osemurnih infuzij po 20 mg/m²/dan) in dolgoročnih infuzij (long term infusions – LTI; deset dni neprekinjene infuzije po 100 mg/m²).

Absorpcija

Dinutuksimab beta se daje v obliki intravenske infuzije. Najvišja koncentracija (povprečje (+/- SD)) na koncu dolgoročne infuzije je bila 11,2 (+/- 3,3) mg/l. Drugih poti uporabe niso raziskovali.

Porazdelitev

Ocena povprečja populacije ($\pm$ SD) za centralni volumen porazdelitve je bila 2,04 ($\pm$ 1,05) l, za periferni volumen porazdelitve pa 2,65 ($\pm$ 1,01) l.

Biotransformacija

Presnove dinutuksimaba beta niso raziskovali. Ker je dinutuksimab beta beljakovina, se pričakuje, da se bo presnavljal v majhne peptide in posamične aminske kisline s povsod prisotnimi proteolitičnimi encimi.

Izločanje

Očistek po LTI je bil 0,72 ($\pm$ 0,24) l/d/m². Razmerje kopičenja za C_{max} je bilo 1,13 ($\pm$ 0,54) po 5 ciklih LTI (povprečje ($\pm$ SD)). Navidezni končni t_{1/2} izločanja je bil 8,7 ($\pm$ 2,6) dni (povprečje ($\pm$ SD)). Očistek dinutuksimaba beta se je zvečal v prisotnosti visokih titrov protiteles proti zdravilu ne glede na nevtralizirajočo aktivnost (glejte Imunogenost v poglavju 5.1).

Linearnost/nelinearnost

Spreminjanje odmerka prve infuzije v študiji 2 je pokazalo odmerku sorazmerno zvečanje izpostavljenosti (AUC ∞) do priporočenega odmerka 100 mg/m² [na cikel](#) za 10 dni.

Posebne skupine bolnikov

Starost bolnikov je segala od 1 do 27 let (mediana 6 let). Telesna masa je segala od 9 do 75 kg (mediana 18,5 kg), telesna površina pa od 0,44 do 1,94 m² (mediana 0,75 m²). Z uporabo podatkov z 224 bolnikov v štirih študijah (STI 30 bolnikov, LTI 194 bolnikov) so razvili dvorazdelčni model populacijske farmakokinetike z izločanjem prvega reda iz centralnega razdelka. Parametri volumna in očistka so se povečevali v razponu z naraščajočo velikostjo telesa. Telesna masa in titer ADA sta bila sospremenljivki za očistek, medtem ko so telesna masa, starost in sočasno dajanje IL-2 bile sospremenljivke za volumen porazdelitve.

Starost

Populacijske farmakokinetične analize so pokazale primerljivo izpostavljenost dinutuksimabu beta pri bolnikih vseh starosti, proučevanih pri odmerku 100 mg/m².

Spol

Populacijska farmakokinetična analiza pri 89 bolnicah (40 %) in 135 bolnikih (60 %) ni pokazala klinično pomembnega učinka spola na farmakokinetiko dinutuksimaba beta.

Rasa

Ker je bila populacija za farmakokinetično analizo pretežno bele rase (92,9 %), rase niso formalno proučili kot možne farmakokinetične sospremenljivke.

Telesna masa

Odmerjanje na podlagi telesne površine zagotavlja usklajeno izpostavljenost v različnih populacijah.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso opravili formalnih študij. Ledvična funkcija ni bila pomembna sospremenljivka v populacijskih farmakokinetičnih analizah, v katere so bili vključeni bolniki z normalno funkcijo ledvic in blago okvaro ledvic.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso opravili formalnih študij. Bolniki z ALT > 3 x ULN so imeli farmakokinetiko, ki je bila primerljiva tisti pri bolnikih z ALT ≤ 3 x ULN.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

Dinutuksimab beta so dajali nedoraslim samcem in samicam morskih prašičkov in mladim samcem in samicam javanskih makakov v ponavljajočih odmerkih, ki so presegali priporočeni klinični odmerek. Pomembna odkritja so vključevala spremembe (zmanjšanje) mase priželjca in spremembe kostnega mozga (atrofija, ki vpliva na mieloidne in eritroidne prekursorske celične linije). Spremembe kostnega mozga so bile majhne do hude in so se izboljšale po prekinitvi odmerjanja. Pri opicah niso opazili učinkov na srčno-žilne funkcije (EKG, krvni tlak).

Drugo

Neklinične študije za oceno karcinogenega in genotoksičnega potenciala dinutuksimaba beta ter njegovega vpliva na razvoj in reproduktivno toksičnost niso bile izvedene. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, opravljenih na morskih prašičkih in javanskih makakih, niso opazili neželenih učinkov dinutuksimaba beta na reproduktivne organe pri ravneh izpostavljenosti, ki so presegale klinične ravni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
saharoza
polisorbat 20
voda za injekcije
klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
4 leti

Razredčena raztopina (raztopina za infundiranje)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za obdobje do 48 ur pri temperaturi 25 °C (50-mililitrska brizga) in za obdobje do 7 dni pri temperaturi 37 °C (250-mililitrska infuzijska vrečka), po skupno 72-urnem shranjevanju v hladilniku (2 °C–8 °C) (glejte poglavje 6.6).

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja pripravljene raztopine in za pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; čas ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorna viala (6 ml) iz stekla tipa I z zamaškom iz halobutilne gume in aluminijasto zaporko „flip-off“, ki vsebuje najmanjšo ekstraktibilno prostornino 4,5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Raztopino za infundiranje je treba pripraviti v aseptičnih pogojih. Raztopine ne smete izpostaviti neposredni sončni svetlobi ali toploti.

Dnevni odmerek zdravila Qarziba za posameznega bolnika se izračuna na podlagi njegove telesne površine (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Qarziba je treba aseptično razredčiti do koncentracije/odmerka za posameznega bolnika z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, ki vsebuje 1 % humanega albumina (npr. 5 ml 20-odstotnega humanega albumina na 100 ml raztopine natrijevega klorida).

Za neprekinjene infuzije je mogoče svežo raztopino za infundiranje pripraviti vsakodnevno ali pa v količini, ki zadošča za največ pet dni neprekinjenega infundiranja. Dnevni odmerek je 10 mg/m².

Količina raztopine, ki bo infundirana na dan (v okviru cikla zdravljenja, ki obsega deset zaporednih dni), mora biti 48 ml, za petdnevni odmerek pa 240 ml. Priporočljiva je priprava 50 ml raztopine v 50-ml brizgi ali 250 ml v infuzijski vrečki, primerni za uporabo z infuzijsko črpalko, pri čemer je treba upoštevati presežek 2 ml (brizga) ali 10 ml (infuzijska vrečka), ki zapolni mrtvo prostornino infuzijskih sistemov.

Za ponavljajoče se vsakodnevne osemurne infuzije je dnevni odmerek 20 mg/m², izračunani odmerek pa je treba razredčiti v 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), ki vsebuje 1 % humanega albumina.

Raztopino za infundiranje je treba dati prek periferne ali centralne intravenske linije. Druga zdravila, ki se sočasno dajejo intravensko, je treba dovajati prek ločene infuzijske linije. Vsebnik je treba pred uporabo vizualno pregledati, da ne vsebuje trdnih delcev. Med infuzijo je priporočljiva uporaba 0,22-mikrometrskega filtra v infuzijski liniji.

Za neprekinjene infuzije je mogoče uporabiti kateri koli medicinski pripomoček, ki je primeren za infundiranje s hitrostjo 2 ml na uro, npr. infuzijske črpalke z brizgo/infuzorje, elektronske ambulantne infuzijske črpalke. Upoštevajte, da črpalke iz elastomerov niso primerne za uporabo v kombinaciji s filtri v infuzijski liniji.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/17/1191/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08. maj 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 6. januarja 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke zdravilne učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v šestih mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe.

Opis	Do datuma
Neintervencijska varnostna študija po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS): imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za zbiranje podatkov o bolečinah in njihovem obvladovanju, učinku na periferni in osrednji živčni sistem, vključno s poslabšanjem vida, dolgoročni varnosti in dolgoročni učinkovitosti predložiti rezultate študije, ki temelji na podatkih, pridobljenih iz registra bolnikov z nevroblastomom z visokim tveganjem.	Predložitev letnih poročil

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
dinutuksimab beta

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml koncentrata vsebuje 4,5 mg dinutuksimaba beta.
ena 4,5-mililitrska viala vsebuje 20 mg dinutuksimaba beta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

histidin, saharoza, polisorbat 20, voda za injekcije, klorovodikova kislina.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala
20 mg/4,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/17/1191/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Qarziba

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

OZNAKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(-I) UPORABE

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
dinutuksimab beta
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

20 mg/4,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: informacije za uporabnika

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje dinutuksimab beta

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Qarziba in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Qarziba
3. Kako uporabljati zdravilo Qarziba
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Qarziba
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Qarziba in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Qarziba vsebuje dinutuksimab beta, ki spada v skupino zdravil, imenovanih „monoklonska protitelesa“. To so beljakovine, ki posebej prepoznajo druge edinstvene beljakovine v telesu in se vežejo nanje. Dinutuksimab beta se veže na molekulo, imenovano disialogangliosid 2 (GD2), ki je prisotna na rakavih celicah, in aktivira imunski sistem, da začne napadati rakave celice.

Zdravilo Qarziba **uporabljamo za zdravljenje nevroblastoma**, pri katerem obstaja veliko tveganje za njegov ponovni pojav po nizu zdravljenj, ki vključujejo presaditev matičnih celic za ponovno vzpostavitev imunskega sistema. Uporabljamo ga tudi za zdravljenje nevroblastoma, ki se je znova pojavil (recidiv, relaps) ali ki ga s predhodnimi zdravljenji ni bilo mogoče v celoti pozdraviti.

Pred zdravljenjem recidivnega nevroblastoma bo vaš lečeči zdravnik stabiliziral morebitno aktivno napredujočo bolezen z drugimi primernimi ukrepi.

Zdravnik se bo odločil tudi, ali je za zdravljenje vašega raka potrebno sočasno dajanje drugega zdravila, interlevkina-2.

Nevroblastom je vrsta raka, ki se razvija iz nenormalnih živčnih celic v telesu, še zlasti v nadledvičnih žlezah. To je eden najbolj pogostih rakov v zgodnjem otroštvu.

Uporabljamo ga pri bolnikih, starih 12 mesecev in več.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Qarziba

Ne uporabljajte zdravila Qarziba,

- če ste **alergični** na dinutuksimab beta ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če imate akutno stopnjo 3 ali 4 oziroma obsežno dolgotrajno reakcijo presadka proti gostitelju

Ta bolezen je reakcija, pri kateri **celice presajenega tkiva napadajo celice prejemnika.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli zdravilo Qarziba, bodo pri vas opravili krvne preiskave, s katerimi bodo preverili delovanje vaših jeter, pljuč, ledvic in kostnega mozga.

Ko boste prvič prejeli zdravilo Qarziba in med zdravljenjem z njim, boste morda opazili naslednje znake:

- **bolečina**
Bolečina je eden od najpogostejših neželenih učinkov zdravila Qarziba. Običajno se pojavi ob začetku infundiranja. Zato vam bo zdravnik dajal ustrezna zdravila za obvladovanje bolečine tri dni pred začetkom zdravljenja in ves čas uporabe zdravila Qarziba.
- **alergijske reakcije ali druge reakcije, povezane z infuzijo**
Obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro, če se pojavi katera koli reakcija med infuzijo ali po njej, kot so npr.:
 - povišana telesna temperatura, drgetanje in/ali nizek krvni tlak
 - težave z dihanjem
 - kožni izpuščaj, koprivnica.Prejeli boste ustrezno zdravljenje za preprečevanje teh reakcij. Med infuzijo zdravila Qarziba vas bodo natančno spremljani glede teh simptomov.
- **iztekanje iz kapilar (sindrom povečane prepustnosti kapilar)**
Uhajanje komponent krvi skozi stene kapilar lahko povzroči hitro otekanje rok, nog in drugih delov telesa. Drugi znaki so nenaden padec krvnega tlaka, omotičnost in težave z dihanjem.
- **težave z očmi**
Opazite lahko spremembe vida.
- **težave z živci**
Lahko boste občutili odrevenelost, mravljinčenje ali sklenje v dlaneh, stopalih, nogah ali rokah, zmanjšano občutljivost ali oslabelost pri gibanju.
- **težave s hrbtenjačo in možgani (centralno živčevje, CŽ)**
Povejte zdravniku ali medicinski sestri, če imate kakšne simptome povezane s CŽ, na primer: znaten dolgotrajen nevrološki izpad brez očitnega razloga, na primer oslabelost mišic ali izgubo mišične moči v nogah (ali rokah), ali težave z gibljivostjo ali nenavadne občutke in odrevenelost, trdovraten glavobol ali nenaden nastop glavobola ali progresivno izgubo spomina in kognitivnih (spoznavnih) sposobnosti, komaj zaznavne osebnostne spremembe, nezmožnost koncentracije, letargijo (otopelost) in progresivno izgubo zavesti.

Če se pri vas pojavi kateri koli od navedenih simptomov, takoj obvestite zdravnika.

Če imate katero od tu omenjenih težav, se lahko zdravnik odloči, da bo prekinil zdravljenje. V nekaterih primerih se lahko zdravljenje po prekinitvi ali z manjšimi odmerki spet začne, včasih pa je treba z zdravljenjem popolnoma prenehati.

Zdravnik bo opravil krvne preiskave in bo morda opravil očesni pregled v obdobju, ko jemljete to zdravilo.

Otroci

To zdravilo se ne sme dajati otrokom, mlajšim od 12 mesecev, saj nimamo dovolj izkušenj o njegovem delovanju v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Qarziba

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

V dveh tednih pred prvim odmerkom zdravila Qarziba do en teden po zadnjem ciklu zdravljenja ne uporabljajte **zdravil, ki zavirajo delovanje imunskega sistema**, razen če vam jih predpiše zdravnik. Primeri zdravil, ki zavirajo delovanje imunskega sistema, so kortikosteroidi, ki jih uporabljamo za zmanjšanje vnetja ali za preprečevanje zavrnitve presajenih organov.

Med zdravljenjem z zdravilom Qarziba in deset tednov po zaključku zdravljenja se morate izogibati **cepljenjem**.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste ženska v rodni dobi, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo Qarziba. Priporočljivo je, da šest mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Qarziba uporabljate kontracepcijo. Zdravilo Qarziba lahko uporabljate le, če zdravnik presodi, da koristi zdravila odtehtajo tveganja za plod.

Povejte zdravniku, če dojite. Med zdravljenjem z zdravilom Qarziba in še šest mesecev po zadnjem odmerku zdravila ne smete dojiti. Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Qarziba ima več neželenih učinkov, ki lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se pri vas pojavijo učinki na vašo sposobnost koncentracije in reagiranja, ne upravljajte vozil in strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo Qarziba

Zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka, bo nadziral vaše zdravljenje. Zdravilo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, ko boste v bolnišnici. Prejeli ga boste v eno od ven (intravenska infuzija), običajno po posebnih cevkah (katetri) in črpalki. Med infuzijo in po njej vas bodo redno spremljali glede neželenih učinkov, povezanih z infuzijo.

Zdravilo Qarziba vam bodo dajali v petih ciklih zdravljenja, ki obsegajo 35 dni, infuzija pa bo trajala 5 ali 10 dni na začetku vsakega cikla. Priporočeni odmerek je **100 mg dinutuksimaba beta na kvadratni meter telesne površine na cikel zdravljenja**. Zdravnik bo izračunal vašo telesno površino na podlagi telesne višine in mase.

Če se bo zdravnik odločil za sočasno dajanje interleukina-2, vam ga bodo dali dvakrat, z injiciranjem pod kožo, vsakokrat po pet zaporednih dni (pred zdravljenjem z zdravilom Qarziba in med njim).

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite kar koli od naslednjega, **takoj povejte z zdravniku ali medicinski sestri**:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 bolniku od 10):

- hitro otekanje rok, nog in drugih delov telesa, nenaden padec krvnega tlaka, omotičnost in težave z dihanjem (sindrom povečane prepustnosti kapilar)
- bolečine v želodcu, grlu, prsih, na obrazu, v dlaneh, stopalih, nogah, rokah, hrbtu, vratu, sklepih ali mišicah
- alergijske reakcije in sindrom sproščanja citokinov s simptomi, kot so otekanje obraza ali grla, težave z dihanjem, omotica, koprivnica, hiter ali opazen srčni utrip, nizek krvni tlak, koprivnica, izpuščaji, povišana telesna temperatura ali slabost.

Drugi neželeni učinki in njihove pogostnosti:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- povišana telesna temperatura, mrzlica
- bruhanje, driska, zaprtje
- vnetje ust in ustnic (stomatitis)
- kašelj
- srbenje, izpuščaj
- nizek krvni tlak, povišan srčni utrip
- pomanjkanje kisika
- otekanje tkiva (obraza, ustnic, okrog oči, v spodnjih okončinah)
- povečana telesna masa
- okužba, še zlasti okužba, ki je povezana s katetrom za dovajanje zdravila
- glavobol
- razširjene zenice ali nenormalne reakcije zenic
- nenormalne vrednosti krvnih ali urinskih testov (krvne celice in druge komponente, delovanje jeter, delovanje ledvic).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- življenjsko nevarna okužba (sepsa)
- napadi krčev
- agitacija, anksioznost
- motnja živcev v rokah in/ali nogah (z nenormalnimi občutki ali šibkostjo), vrtoglavica, tresenje, mišični krči
- paraliza očesnih mišic, zamegljen vid, občutljivost na svetlobo, otekanje v mrežnici
- visok krvni tlak
- srčno popuščanje, tekočina okrog srca
- odpoved dihal, tekočina v pljučih
- nenadna zavora dihalnih poti (bronhospazem, laringospazem), hitro dihanje
- zmanjšan tek, slabost, napetost v trebuhu, kopičenje tekočine v trebušni votlini
- reakcije na mestu injiciranja, težave s kožo, kot se npr. pordelost, suha koža, ekcem, prekomerno potenje, reakcija na svetlobo
- nezmožnost uriniranja ali izločanje manjše količine urina kot sicer
- izguba telesne mase, izguba tekočin (dehidracija).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- šok zaradi zmanjšane prostornine telesnih tekočin
- nastanek krvnih strdkov v majhnih krvnih žilah (diseminirana intravaskularna koagulacija)
- vrsta alergije (serumska bolezen) s povišano telesno temperaturo, izpuščaj, vnetje sklepov
- motnja možganov, za katero so značilni glavobol, zmedenost, napadi krčev in izguba vida (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)
- vnetje črevesja, poškodbe jeter
- odpoved ledvic
- stanje, pri katerem so nekatere majhne vene v jetrih zamašene (venska okluzivna bolezen)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Qarziba

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na oznaki in škatli poleg oznake „Uporabno do“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po odprtju je zdravilo Qarziba namenjeno za takojšnjo uporabo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Qarziba

- Zdravilna učinkovina je dinutuksimab beta.
1 mililiter koncentrata vsebuje 4,5 mg dinutuksimaba beta. Ena viala vsebuje 20 mg dinutuksimaba beta v 4,5 ml.
- Druge sestavine zdravila so histidin, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).

Izgled zdravila Qarziba in vsebina pakiranja

Zdravilo Qarziba je prozorna do rahlo rumena tekočina v prozorni stekleni viali z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko.

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

- **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**
Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Nizozemska
- **Izdelovalec**
Patheon Italia S.P.A.
Via Morolense,
5 – 03013 Ferentino
Italija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Zdravilo Qarziba je namenjeno samo uporabi v bolnišnici in ga je treba dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z onkološkimi terapijami. Zdravilo mora dati zdravstveni delavec, ki je

pripravljen za ukrepanje v primeru hudih alergijskih reakcij, vključno z anafilaksijo, v okolju, v katerem je takoj na voljo vse potrebno za reanimacijo.

Odmerjanje

Zdravljenje z dinutuksimabom beta je sestavljeno iz pet zaporednih ciklov, vsak cikel pa traja 35 dni. Posamezni odmerek se določi na podlagi telesne površine in mora skupaj znašati 100 mg/m^2 na cikel.

Možna sta dva načina dajanja zdravila:

- neprekinjena infuzija v prvih desetih dneh vsakega cikla (skupno 240 ur) v dnevnem odmerku 10 mg/m^2
- ali pet dnevnih infuzij po 20 mg/m^2 , danih v osmih urah, prvih pet dni vsakega cikla.

Če se IL-2 daje v kombinaciji z zdravilom dinutuksimabom beta, ga je treba dati v obliki subkutanih injekcij pet zaporednih dni, dvakrat v vsakem ciklu zdravljenja. Prvi petdnevni cikel se mora začeti sedem dni pred prvo infuzijo dinutuksimaba beta. Drugo petdnevno zdravljenje z IL-2 se mora začeti sočasno z infuzijo dinutuksimaba beta (1. do 5. dan vsakega cikla). Interleukin-2 se daje v odmerku $6 \times 10^6 \text{ i. e./m}^2/\text{dan}$, tako da bolnik prejme skupni odmerek $60 \times 10^6 \text{ i. e./m}^2/\text{cikel}$.

Priprava infuzije

Raztopino za infundiranje je treba pripraviti v aseptičnih pogojih. Raztopine ne smete izpostaviti neposredni sončni svetlobi ali toploti.

Dnevni odmerek zdravila Qarziba za posameznega bolnika se izračuna na podlagi njegove telesne površine. Zdravilo Qarziba je treba aseptično razredčiti do koncentracije/odmerka za posameznega bolnika z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, ki vsebuje 1 % humanega albumina (npr. 5 ml 20-odstotnega humanega albumina na 100 ml raztopine natrijevega klorida).

- Za neprekinjene infuzije je mogoče svežo raztopino za infundiranje pripraviti vsakodnevno ali pa v količini, ki zadošča za največ pet dni neprekinjenega infundiranja. Dnevni odmerek je 10 mg/m^2 . Količina raztopine, ki bo infundirana na dan (v okviru cikla zdravljenja, ki obsega deset zaporednih dni), mora biti 48 ml, za petdnevni odmerek pa 240 ml. Priporočljiva je priprava 50 ml raztopine v 50-ml brizgi ali 250 ml v infuzijski vrečki, primerni za uporabo z infuzijsko črpalko, pri čemer je treba upoštevati presežek 2 ml (brizga) ali 10 ml (infuzijska vrečka), ki zapolni mrtvo prostornino infuzijskih sistemov.
- Za ponavljajoče se vsakodnevne infuzije je dnevni odmerek 20 mg/m^2 , izračunani odmerek pa je treba razredčiti v 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), ki vsebuje 1 % humanega albumina.

Dajanje infuzije

Raztopino za infundiranje je treba dati prek periferne ali centralne intravenske linije. Druga zdravila, ki se sočasno dajejo intravensko, je treba dovajati prek ločene infuzijske linije. Vsebnik je treba pred uporabo vizualno pregledati, da ne vsebuje trdnih delcev. Med infuzijo je priporočljiva uporaba 0,22-mikrometrskega filtra v infuzijski liniji.

Za neprekinjene infuzije je mogoče uporabiti kateri koli medicinski pripomoček, ki je primeren za infundiranje s hitrostjo 2 ml na uro, npr. infuzijske črpalke z brizgo/infuzorje, elektronske ambulantne infuzijske črpalke. Upoštevajte, da črpalke iz elastomerov niso primerne za uporabo v kombinaciji s filtri v infuzijski liniji.

Shranjevanje razredčene raztopine

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za obdobje do 48 ur pri temperaturi 25°C (50-mililitrska brizga) in za obdobje do sedem dni pri temperaturi 37°C (250-mililitrska infuzijska vrečka), po skupno 72-urnem shranjevanju v hladilniku (2°C – 8°C).

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja pripravljene raztopine in za pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik;

čas ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.