

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat innehåller 4,5 mg dinutuximab beta.

Varje injektionsflaska innehåller 20 mg dinutuximab beta i 4,5 ml.

Dinutuximab beta är en chimär mus/human monoklonal IgG1-antikropp som framställts i en däggdjurscellinje (CHO) med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Färglös eller svagt gulaktig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Qarziba är indicerat för behandling av högriskneuroblastom hos patienter i åldern 12 månader och äldre som tidigare fått induktionskemoterapi där åtminstone partiellt svar har uppnåtts, efterföljt av myeloablative behandling och stamcellstransplantation, samt patienter med tidigare recidiverande eller refraktärt neuroblastom, med eller utan kvarvarande sjukdom. Före behandlingen av recidiverande neuroblastom ska aktiv progredierande sjukdom stabiliseras genom andra lämpliga åtgärder.

Hos patienter med tidigare recidiverande eller refraktär sjukdom och hos patienter som inte har uppnått ett fullständigt svar efter förstahandsbehandling, ska Qarziba kombineras med interleukin-2 (IL-2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Qarziba får endast användas på sjukhus och måste administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av onkologiska behandlingar. Det måste administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med beredskap för hantering av allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi, i en miljö där det finns omedelbar tillgång till komplett återupplivningsutrustning.

Dosering

Behandlingen med Qarziba består av fem på varandra följande kurer, där varje kur omfattar 35 dagar. Den individuella dosen bestäms utifrån kroppsytan och ska vara totalt 100 mg/m² per behandlingskur.

Två olika administreringssätt är möjliga:

- Kontinuerlig infusion under de första 10 dagarna i varje kur (sammanlagt 240 timmar) med en daglig dos på 10 mg/m²
- Eller fem dagliga infusioner om 20 mg/m² som ges under 8 timmar, under de första 5 dagarna i varje kur.

När IL-2 kombineras med Qarziba ska det ges som subkutana injektioner om 6×10^6 IE/m²/dag, under två perioder av 5 dagar i följd, vilket ger en total dos om 60×10^6 IE/m² per kur. Den första 5-dagarskuren ska inledas 7 dagar före den första infusionen av dinutuximab beta och den andra 5-dagarskuren ska inledas samtidigt med dinutuximab beta-infusionen (dagarna 1–5 i varje kur med dinutuximab beta).

- Före starten av varje behandlingskur ska följande kliniska parametrar utvärderas och behandlingen ska skjutas upp tills dessa värden har uppnåtts:
- Puls-oximetri > 94 % baserat på rumsluft.
- Adekvat benmärgsfunktion: absolut neutrofilantal $\geq 500/\mu\text{l}$, trombocytantal $\geq 20\,000/\mu\text{l}$, hemoglobin > 8,0 g/dl.
- Adekvat leverfunktion: alaninaminotransferas (ALAT)/ aspartataminotransferas (ASAT) < 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN).
- Adekvat njurfunktion: kreatininclearance eller glomerulär filtrationshastighet (GRF) > 60 ml/min/1,73 m²

Dosjustering av dinutuximab beta

Baserat på hur läkaren bedömer svårighetsgraden av biverkningarna av dinutuximab beta kan dosen minskas med 50 %, alternativt kan infusionen avbrytas tillfälligt. Som en följd av detta kan antingen infusionstiden förlängas eller, om patienten tolererar detta, infusionshastigheten ökas upp till 3 ml/timme (kontinuerlig infusion), för att administrera den totala dosen.

Rekommenderade dosjusteringar för dinutuximab beta

Biverkning	Svårighetsgrad	Behandlingsjustering
Alla biverkningar	Grad 1–2	Sänk infusionshastigheten till 50 % Efter att symtomen upphört, återgå till ursprunglig infusionshastighet
Överkänslighetsreaktion	t.ex. hypotoni	Avbryt infusionen och ge understödande behandling Efter att symtomen upphört, återgå till ursprunglig infusionshastighet
Dilaterade pupiller med trög ljusreflex +/- fotofobi		Avbryt infusionen Efter att symtomen upphört, återuppta infusionen med 50 % hastighet
Alla biverkningar	Grad ≥ 3	Avbryt infusionen och ge understödande behandling Återuppta infusionen med 50 % hastighet om biverkningen upphör eller förbättras till grad 1–2 Efter att symtomen upphört, öka till ursprunglig hastighet
	Återkomst av symtom	Avbryt infusionen Återuppta nästa dag om biverkningen upphör
Överkänslighetsreaktion	t.ex. bronkospasm, angioödem	Avbryt infusionen omedelbart och behandla på lämpligt sätt (se avsnitt 4.4) Återuppta behandlingen för efterföljande kurer

Kapillärläckage-syndrom		Avbryt infusionen och ge understödande behandling Återuppta med 50 % hastighet om biverkningen upphör eller förbättras till grad 1–2
Central neurotoxicitet		Avbryt infusionen omedelbart, uteslut andra orsaker och ge lämplig behandling. Det finns begränsade data om att återuppta behandlingen och inga rekommendationer kan ges.

Behandling med dinutuximab beta ska sättas ut permanent om följande toxiciteter uppstår:

- grad 3 eller 4 anafylaxi
- långvarig grad 2 perifer motorisk neuropati
- grad 3 perifer neuropati
- grad 3 syn- och ögontoxicitet
- grad 4 hyponatremi (<120 mEq/l) trots adekvat vätskebehandling
- återkommande eller grad 4 av kapillärläckagesyndrom (kräver ventilatorstöd)
- svår central neurotoxicitet som inkluderar grad 3 eller 4 med betydande, långvarigt neurologiskt bortfall utan påvisbar orsak, återkommande neurotoxicitet av grad 1–3 och permanent neurologiskt bortfall
- alla grader av bakre reversibelt encefalopatisyndrom och transversell myelit

Nedsatt njur- och leverfunktion

Det finns inga data från patienter med nedsatt njur- och leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Qarziba för barn yngre än 12 månader har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Qarziba är avsett för intravenös infusion. Lösningen ska administreras via perifer eller central intravenös infart. Andra intravenöst samadministrerade medel ska ges via separat intravenös kateter (se avsnitt 6.6).

För kontinuerliga infusioner administreras lösningen med en hastighet på 2 ml per timme (48 ml per dag) genom en infusionspump.

För dagliga 8-timmars infusioner administreras lösningen med en hastighet på cirka 13 ml per timme.

Premedicinering ska alltid övervägas före varje infusion (se avsnitt 4.4).

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Akut grad 3 eller 4, eller omfattande kronisk graft-versus-host-sjukdom (GvHD)

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Smärta

Neuropatisk smärta uppträder vanligtvis i början av behandlingen och premedicinering med analgetika, inkluderande intravenösa opioider, krävs före varje infusion av dinutuximab beta. En trippelbehandling bestående av icke-opioida analgetika (enligt WHO-riktlinjer), gabapentin och opioider rekommenderas som smärtbehandling. Den individuella dosen kan variera stort.

Icke-opioida analgetika

Icke-opioida analgetika ska användas permanent under behandlingen, t.ex. paracetamol eller ibuprofen.

Gabapentin

Patienten ska genomgå förbehandling med 10 mg/kg/dag, med början 3 dagar före infusionen med dinutuximab beta. Den dagliga dosen av gabapentin höjs till 2×10 mg/kg/dag oralt nästa dag och till 3×10 mg/kg/dag oralt dagen innan infusionen med dinutuximab beta sätts in och därefter. Den maximala engångsdosen av gabapentin är 300 mg. Detta doseringsschema ska gälla så länge patienten behöver det.

Oralt gabapentin ska reduceras stegvis efter avvänjningen från intravenös morfininfusion, senast efter det att infusionsbehandlingen med dinutuximab beta infusion har avbrutits.

Opioider

Opioider är standardbehandling tillsammans med dinutuximab beta. Den första infusionsdagen och behandlingskuren kräver vanligtvis en högre dos än de efterföljande dagarna och kurena.

- Före insättningen av en kontinuerlig intravenös infusion med morfin ska en bolusinfusion på 0,02 till 0,05 mg/kg/timme morfin sättas in 2 timmar före infusionen med dinutuximab beta.
- Därefter rekommenderas en doshastighet om 0,03 mg/kg/timme samtidigt med infusionen av dinutuximab beta.
- Vid dagliga infusioner med dinutuximab beta ska infusionen med morfin fortsätta vid sänkt hastighet (t.ex. 0,01 mg/kg/timme) under 4 timmar efter att infusionen med dinutuximab beta upphört.
- Vid en kontinuerlig infusion kan det, allt efter patientens smärtupplevelse, vara möjligt att avvänja patienten från morfin på 5 dagar genom att stegvis minska doshastigheten (t.ex. till 0,02 mg/kg/timme, 0,01 mg/kg/timme, 0,005 mg/kg/timme).
- Om kontinuerlig morfininfusion behövs längre tid än 5 dagar ska behandlingen gradvis sänkas med 20 % per dag efter den sista dagen för infusionen med dinutuximab beta.

Efter avvänjningen av intravenöst morfin, och vid svår neuropatisk smärta, kan oralt morfinsulfat (0,2 till 0,4 mg/kg var 4:e till 6:e timme) administreras på begäran. För måttlig neuropatisk smärta kan oralt tramadol administreras.

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner, däribland cytokinfrisättningssyndrom (CRS), anafylaktiska reaktioner och överkänslighetsreaktioner, kan uppträda trots premedicinering. Vid en allvarlig infusionsrelaterad reaktion (inräknat CRS) måste behandlingen med dinutuximab beta omedelbart avbrytas och akutbehandling eventuellt sättas in.

Cytokinfrisättningssyndrom uppträder ofta inom minuter till timmar efter inledningen av den första infusionen och kännetecknas av systemiska symtom såsom feber, hypotoni och urtikaria.

Anafylaktiska reaktioner kan uppträda så tidigt som inom ett fåtal minuter efter den första infusionen med dinutuximab beta och förknippas ofta med bronkospasm och urtikaria.

Premedicinering

Premedicinering med antihistamin (t.ex. difenhydramin) ska administreras genom intravenös injektion cirka 20 minuter före varje infusion med dinutuximab beta. Det rekommenderas att antihistaminadministrering upprepas var 4:e till 6:e timme efter behov under dinutuximabinfusionen.

Patienterna ska övervakas noga avseende anafylaxi och allergiska reaktioner, särskilt under den första och andra behandlingskuren.

Behandling av överkänslighetsreaktioner

Intravenöst antihistamin, adrenalin och prednisolon för intravenös administrering ska finnas omedelbart tillgängliga vid sängkanten under administreringen av dinutuximab beta för att hantera eventuella livshotande allergiska reaktioner. Det rekommenderas att behandlingen av sådana reaktioner innefattar prednisolon administrerat genom intravenös bolus och adrenalin administrerat genom intravenös bolus var 3:e till 5:e minut när så behövs, allt efter det kliniska svaret. Vid bronkiell och/eller pulmonell överkänslighetsreaktion rekommenderas inhalation med adrenalin som bör upprepas varannan timme, allt efter det kliniska svaret.

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom kännetecknas av förlust av kärltonus och läckage av plasmaproteiner samt vätska till det extravaskulära utrymmet. Kapillärläckagesyndrom utvecklas oftast inom ett fåtal timmar efter början av behandlingen, medan kliniska symtom (dvs. hypotoni, takykardi) rapporteras inträffa efter 2–12 timmar. Cirkulations- och andningsfunktionen måste övervakas noga.

Neurologiska ögonrubbningar

Ögonrubbningar kan ske eftersom dinutuximab beta binder till synnervsceller. Ingen dosjustering är nödvändig vid nedsatt synackommodation som kan korrigeras med glasögon, så länge det bedöms att detta tolereras.

Behandlingen måste avbrytas hos patienter med grad 3 av syntoxicitet (dvs. subtotal synförlust på toxicitetskala). Vid ögonrelaterade besvär oavsett slag ska patienterna genast remitteras till en ögonspecialist.

Perifer neuropati

Tillfälligt uppträdande av perifer neuropati har rapporterats med Qarziba. Fall av motorisk eller sensorisk neuropati som varar längre än 4 dagar måste utvärderas och icke-inflammatoriska orsaker, t.ex. sjukdomsförsämring, infektioner, metaboliska syndrom och samtidig medicinering, ska uteslutas.

Behandlingen ska sättas ut permanent hos patienter som upplever någon objektiv utdragen svaghet som kan tillskrivas administreringen av dinutuximab beta. Hos patienter med måttlig (grad 2) neuropati (motorisk med eller utan sensorisk påverkan) ska behandlingen avbrytas och kan återupptas efter att de neurologiska symtomen upphört.

Central neurotoxicitet

Central neurotoxicitet har rapporterats efter behandling med Qarziba. Om central neurotoxicitet uppkommer ska infusionen avbrytas omedelbart, patienten behandlas symtomatiskt och andra orsaker uteslutas, såsom infektion, metastatisk spridning av neuroblastom till CNS eller samtida neurotoxiska läkemedel.

Behandling med dinutuximab beta ska sättas ut permanent efter uppkomst av svår neurotoxicitet som inkluderar central neurotoxicitet av grad 3 eller 4 med betydande, långvarigt neurologiskt bortfall utan påvisbar orsak, återkommande neurotoxicitet av grad 1–3 och/eller permanent neurologiskt bortfall och alla grader av bakre reversibelt encefalopatisyndrom och transversell myelit.

Systemiska infektioner

Patienternas immunförsvar är troligen nedsatt till följd av tidigare behandlingar. Eftersom de vanligtvis har en central venkateter insatt, riskerar de att utveckla en systemisk infektion. Patienterna får inte uppvisa tecken på systemisk infektion och all identifierad infektion ska vara under kontroll innan behandlingen inleds.

Hematologiska toxiciteter

Hematologiska toxiciteter har rapporterats uppträda med Qarziba, såsom erytropeni, trombocytopeni eller neutropeni. Grad 4 av hematologiska toxiciteter som förbättras till minst grad 2 eller utgångsvärden vid början av nästa behandlingskur kräver ingen dosjustering.

Onormala laboratorievärden

Regelbunden övervakning av leverfunktionen och elektrolyter rekommenderas.

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS) har rapporterats hos patienter som fick dinutuximab beta, i vissa fall med dödlig utgång. Patienter ska övervakas med avseende på tecken och symtom på aHUS. Om aHUS diagnostiseras krävs omedelbar behandling och dinutuximab beta ska sättas ut permanent.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. En risk för indirekt reducering av CYP-aktiviteten till följd av högre nivåer av TNF- α och IL-6, och därmed interaktioner med samtidigt använda läkemedel, kan inte uteslutas.

Kortikosteroider

Till följd av kortikosteroiders immunsuppressiva aktivitet rekommenderas inte samtidig behandling med kortikosteroider inom 2 veckor före den första behandlingskuren fram till 1 vecka efter den sista behandlingskuren med dinutuximab beta, förutom vid livshotande tillstånd.

Vaccinationer

Vaccinationer ska undvikas under administreringen av dinutuximab beta fram till 10 veckor efter den sista behandlingskuren, till följd av stimulering av immunsystemet genom dinutuximab beta och möjlig risk för sällsynta neurologiska toxiciteter.

Intravenöst immunglobulin

Samtidig användning av intravenöst immunglobulin rekommenderas inte eftersom det kan störa den dinutuximab beta-beroende cellulära cytotoxiciteten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. Inga djurdata finns tillgängliga avseende teratogenicitet eller embryotoxicitet. Dinutuximab beta target (GD2) uttrycks på neuronala vävnader, särskilt under embryofetal utveckling, och kan passera placenta; därför kan Qarziba orsaka fosterskada vid administrering till gravida kvinnor.

Qarziba får inte användas under graviditet.

Amning

Det finns inga data från ammande kvinnor. Det är okänt om dinutuximab beta utsöndras i bröstmjolk. Amning ska avbrytas under behandling med Qarziba och under 6 månader efter den sista dosen.

Fertilitet

Effekterna av dinutuximab beta på människors fertilitet är inte kända. Särskilda fertilitetsstudier på djur har inte genomförts. Inga negativa effekter sågs dock på reproduktionsorganen i toxicitetsstudier utförda på marsvin och cynomolgusapa.

Qarziba får inte användas till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Fertila kvinnor rekommenderas att använda preventivmedel i 6 månader efter avslutad behandling med dinutuximab beta.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dinutuximab beta har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska inte använda maskiner eller framföra fordon under behandlingen med dinutuximab beta.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för dinutuximab beta har utvärderats hos 791 patienter med recidiverande eller refraktärt högriskneuroblastom, som fick läkemedlet som kontinuerlig infusion (212 patienter) eller som upprepade dagliga infusioner (416 patienter). Det kombinerades med isotretinoin hos de flesta patienter och med IL-2 hos 307 patienter.

De vanligaste biverkningarna var pyrexia (86 %) och smärta (57 %) som inträffade trots smärtlindrande behandling. Andra vanliga biverkningar var överkänslighet (74.1%), kräkning (55 %), diarré (52 %), kapillärläckagesyndrom (36 %), anemi (49 %), neutropeni (46 %), trombocytopeni (42 %) och hypotoni (41%).

Tabell över biverkningar

Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar och efter godkännande för försäljning redovisas per organsystemklass och frekvens och sammanfattas i nedanstående tabell. Dessa biverkningar visas efter MedDRA-klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenskategorierna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna redovisas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	infektion (inräknat pneumoni, hudinfektion, herpesvirusinfektion, myelit, encefalomyelit), utrustningsrelaterad infektion	sepsis		
Blodet och lymfsystemet	anemi, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni	lymfopeni	disseminerad intravasal koagulation, eosinofili	Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom
Immunsystemet	överkänslighet, cytokinfrisättningsyndrom	anafylaktiska reaktioner	serumsjuka	
Metabolism och nutrition	vätskeretention	nedsatt aptit, hypoalbuminemi, hyponatremi, hypokalemi, hypofosfatemi, hypomagnesemi, hypokalcemi, dehydrering		
Psykiska störningar		agitation, ångest		
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	perifer neuropati, krampanfall, parestesi, yrsel, tremor	intrakraniell tryckökning, bakre reversibelt	

			encefalopatisyndrom	
Ögon	mydriasis, tonisk pupill, ögonödem (ögonlock, periorbitalt)	oftalmoplegi, papillödem, ackommodationsrubning, dimsyn, fotofobi		
Hjärtat	takykardi	hjärtinsufficiens, vänsterkammardysfunktion, perikardiell utgjutning		
Blodkärl	hypotoni, kapillärläckagesyndrom	hypertoni	hypovolemisk chock, venoocklusiv sjukdom	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	hypoxi, hosta	bronkospasm, dyspné, andningssvikt, lunginfiltration, lungödem, pleurautgjutning, tachypné, laryngospasm		
Magtarmkanalen	kräkning, diarré, förstoppning, stomatit	illamående, läppödem, ascites, bukdistension, ileus, torra läppar	enterokolit	
Lever och gallvägar			hepatocellulär skada	
Hud och subkutan vävnad	pruritus, hudutslag, urtikaria	dermatit (inräknat exfoliativ), erytem, torr hud, hyperhidros, petekier, ljuskänslighetsreaktion		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		muskelkramper		
Njurar och urinvägar		oliguri, urinretention, hyperfosfaturi, hematuri, proteinuri	njursvikt	

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	pyrexia, frossa, smärta*, perifert ödem, ansiktsödem	reaktion på injektionsstället		
Undersökningar	Viktökning, förhöjda nivåer av transaminaser, förhöjda nivåer av gamma-glutamyltransferas, förhöjda nivåer av bilirubin i blodet, förhöjt blodkreatinin	viktminskning, nedsatt glomerulär filtrationshastighet, hypertriglyceridemi, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förlängd protrombintid, förlängd trombintid		

*däribland buksmärta, smärta i extremiteter, orofaryngeal smärta och ryggvärk som rapporterats hos > 10 % av patienterna. Andra vanliga typer av smärtor som rapporterats är artralgi, smärta vid injektionsstället, muskuloskeletal smärta, skelettsmärta, bröstsmärta och nacksmärta.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighet

De vanligaste överkänslighetsreaktionerna var hypotoni (42,2 %), urtikaria (7 %) och bronkospasm (1 %). Cytokinfriättningsyndrom rapporterades också hos 32 % av patienterna. Allvarliga anafylaktiska reaktioner uppträdde hos 3,5 % av patienterna.

Smärta

Smärta uppträder vanligtvis under den första infusionen med dinutuximab beta och minskar med behandlingskurerna. Oftast rapporterade patienterna buksmärta, smärta i extremiteterna, ryggsmärta, bröstsmärta eller artralgi.

Kapillärläckagesyndrom

Sammanlagt var 10 % av kapillärläckagesyndromen allvarliga (grad 3–4) och deras frekvens minskade med behandlingskurerna.

Ögonproblem

I dessa ingick nedsatt visuell akkommodation som kan korrigeras med glasögon, samt mydriasis (2 %), periorbitalt ödem och ögonlocksödem (3 %), dimsyn (3 %) eller fotofobi (3 %), som vanligtvis var reversibla efter avbruten behandling. Allvarliga ögonförändringar rapporterades även, inräknat oftalmoplegi (2 %) och optikusatrofi.

Perifer neuropati

Både motorisk och sensorisk perifer neuropati har rapporterats, hos sammanlagt 9 % av patienterna. De flesta av dessa händelser var av grad 1–2 och upphörde.

Central neurotoxicitet

Rapporter om central neurotoxicitet och svår neurotoxicitet har inkommit, inklusive bakre reversibelt encefalopatisyndrom (0,7 %) och krampanfall (1,7 %).

Säkerhetsprofil med och utan IL-2

Kombinationen av Qarziba med IL-2 ökar risken för biverkningar jämfört med Qarziba utan IL-2, särskilt för pyrexia (94 % mot 80 %), kapillärläckagesyndrom (45 % mot 20 %), smärta relaterad till dinutuximab beta (70 % mot 62 %), hypotoni (44 % mot 27 %), respektive perifer neuropati (9 % mot 5 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering med dinutuximab beta har rapporterats.

Vid överdosering, observera patienterna noga avseende tecken eller symtom på biverkningar och ge vid behov understödande vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01FX06

Verkningsmekanism

Dinutuximab beta är en chimär monoklonal IgG1-antikropp som är specifikt styrd mot kolhydratkomponenten av disialogangliosid 2 (GD2), som överuttrycks på neuroblastomceller.

Farmakodynamisk effekt

Dinutuximab beta har visat sig binda neuroblastomcellinjer som är kända för att uttrycka GD2 in vitro och har visat sig inducera både komplementberoende cytotoxicitet (CDC) och antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC). I närvaro av humana effektorceller, däribland perifera nukleära blodkroppar och granulocyter från normala humana donatorer, visade sig dinutuximab beta mediera lys av flera humana neuroblastom och melanomcellinjer på ett dosberoende sätt. Dessutom visade studier in vivo att dinutuximab beta kunde hämma levermetastas i en syngen musmodell av levermetastas.

Neurotoxicitet förknippad med dinutuximab beta beror sannolikt på induktion av mekanisk allodyni som kan vara förmedlad av dinutuximab betas reaktivitet med GD2-antigen på ytan av perifera nervfibrer och myelin.

Klinisk effekt

Effekten av dinutuximab beta har utvärderats i en randomiserad kontrollerad prövning som jämförde administreringen av dinutuximab beta med eller utan IL-2 vid förstahandsterapi av patienter med högriskneuroblastom och i två enkelarmade studier vid recidiverande eller refraktär sjukdom.

Patienter med recidiverande och refraktär sjukdom

I ett s.k. compassionate use-program (studie 1) mottog 54 patienter 10 mg/m²/dag dinutuximab beta som gavs genom kontinuerlig 10 dagars intravenös infusion i en 5-veckorskur, samtidigt med subkutant IL-2 (6 x 10⁶ IE/m²/dag som gavs dagarna 1–5 och 8–12 av varje kur) och följdes av oral 13-cis-RA-behandling (160 mg/m²/dag under 14 dagar per kur). Samma behandlingsregim användes i en fas II-studie (studie 2), med 44 inskrivna patienter.

Sammantaget hade dessa 98 patienter primärt refraktärt neuroblastom (40) eller recidiverande neuroblastom (49) med ytterligare nio patienter som skrevs in efter förstahandsterapi. Dessa utgjordes av 61 pojkar och 37 flickor i åldern 1–26 år (medianvärde 5 år). De flesta hade en initial diagnos av INSS stadium 4-sjukdom utan MYCN-förstärkning (16 % av patienterna hade MYCN-förstärkta tumörer och hos 14 % saknades denna information). De flesta patienter med recidiverande sjukdom skrevs in efter deras första recidiv och mediantiden från diagnos till första recidiv var cirka 14 månader. Behandlingen av sjukdomen före immunterapi innefattade en intensiv kemoterapieregim följt av autolog stamcellstransplantation (ASCT), radioterapi och operation. Vid baseline hade 72 patienter mätbar sjukdom och 26 patienter ingen spårbar sjukdom.

Överlevnaden (händelsefri överlevnad, total överlevnad) visas efter typ av sjukdom i tabell 1. Den totala svarsfrekvensen (fullständigt svar plus partiellt svar) från patienter med tecken på sjukdom vid baseline var 36 % (95 % konfidensintervall [25; 48]) och var gynnsammare hos patienter med refraktär sjukdom (41 % [23; 57]) än hos patienter med recidiverande sjukdom (29 % [15; 46]).

Tabell 1: Händelsefri överlevnad och total överlevnad hos recidiverande och refraktära patienter

		Studie 1 N = 29	Studie 2 N = 19	Studie 1 N = 15	Studie 2 N = 25
		Recidiverande patienter		Refraktära patienter	
Händelsefri överlevnad	1 år	45 %	42 %	58 %	60 %
	2 år	31 %	37 %	29 %	56 %
Total överlevnad	1 år	90 %	74 %	93 %	100 %
	2 år	69 %	42 %	70 %	78 %

Förstahandsterapi för patienter som fått autolog stamcellstransplantation

I studie 3 skrevs patienter in med högriskneuroblastom efter att de hade fått induktionskemoterapi och uppnått åtminstone ett partiellt svar, följt av myeloablativ behandling och stamcellstransplantation. Patienter med progredierande sjukdom uteslöts. Dinutuximab beta administrerades med dosen 20 mg/m²/dag 5 dagar i följd, som gavs genom 8 timmars intravenös infusion i en 5-veckorskur och kombinerades med 13-cis-RA med eller utan ytterligare subkutant IL-2 vid samma doseringar som i de tidigare studierna.

Sammanlagt 370 patienter randomiserades och behandlades. Dessa innefattade 64 % manliga och 36 % kvinnliga patienter med en medianålder på 3 år (0,6–20 år); 89 % hade en tumör i INSS-stadium 4 och MYCN-förstärkning rapporterades i 44 % av fallen. Studiens primära effektmått var 3 år av händelsefri överlevnad och det sekundära effektmåttet utgjordes av den totala överlevnaden. Händelsefri överlevnad och total överlevnad visas i tabell 2 och 3 enligt tecken på sjukdom vid baseline.

För patienter utan tecken på sjukdom vid baseline förbättrades inte den händelsefria överlevnaden eller den totala överlevnaden genom tillsats av IL-2.

Tabell 2: Händelsefri överlevnad och total överlevnad [95 % konfidensintervall] hos patienter utan tecken på sjukdom vid baseline (fullständigt svar på initial behandling)

Effekt	utan IL2 N = 104			med IL-2 N = 107		
	1 år	2 år	3 år	1 år	2 år	3 år
Händelsefri överlevnad	77 % [67; 84]	67 % [57; 75]	62 % [51; 71]	73 % [63; 80]	70 % [60; 77]	66 % [56; 75]
Total överlevnad	89 % [81; 94]	78 % [68; 85]	71 % [60; 80]	89 % [81; 93]	78 % [68; 85]	72 % [61; 80]

Tabell 3: Händelsefri överlevnad och total överlevnad [95 % konfidensintervall] hos patienter med tecken på sjukdom vid baseline (inget fullständigt svar på initial behandling)

Effekt	utan IL2 N = 73			med IL-2 N = 76		
	1 år	2 år	3 år	1 år	2 år	3 år
Händelsefri överlevnad	67 % [55; 76]	58 % [45; 69]	46 % [33; 58]	72 % [60; 81]	62 % [49; 72]	54 % [41; 65]
Total överlevnad	83 % [72; 90]	73 % [61; 82]	54 % [40; 66]	86 % [75; 92]	71 % [58; 80]	63 % [50; 74]

Immunogenitet

I tre kliniska studier var förekomsten av läkemedelsbindande antikroppar (anti-drug antibodies, ADA) 57,1 % (112/196) hos patienter som klassificerades som ADA-positiva, baserat på att de haft minst ett mätbart ADA-svar under behandlingens gång. Neutraliserande antikroppsaktivitet observerades hos 63,5 % (54/85) av de ADA-positiva patienterna i två studier. Det förelåg en generell tendens till lägre koncentration av dinutuximab beta med ökande ADA-titer (låg, medelhög och hög). Den minskade dinutuximab beta-koncentrationen påverkade det farmakodynamiska svaret hos 16,8 % av patienterna (33/196) med en hög ADA-titer. Utifrån tillgängliga data är det inte möjligt att fastställa ett kvantitativt samband mellan ADA-titer och påverkan på läkemedlets effekt.

Inga tydliga samband mellan ADA-svar och relevanta utvalda säkerhetsrelaterade händelser observerades.

Ur ett effekt- och säkerhetsperspektiv finns ingen grund för att justera eller avsluta behandlingen mot bakgrund av uppmätta ADA-svar.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Qarziba för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för neuroblastom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel av etiska skäl. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dinutuximab beta har undersökts med hjälp av kortvariga infusioner (20 mg/m²/dag under 8 timmar i fem dagar) och långvariga infusioner (kontinuerlig infusion med 100 mg/m² i tio dagar).

Absorption

Dinutuximab beta administreras som intravenös infusion. Den maximala koncentrationen (medelvärde [$\pm$ SD]) efter långvarig infusion var 11,2 ($\pm$ 3,3) mg/l. Andra administreringsvägar har inte undersökts.

Distribution

Beräknat populationsmedelvärde ($\pm$ SD) för den centrala distributionsvolymen var 2,04 ($\pm$ 1,05) l och för den perifera distributionsvolymen 2,65 ($\pm$ 1,01) l.

Metabolism

Metabolismen av dinutuximab beta har inte studerats. Dinutuximab beta är ett protein som förväntas metaboliseras till små peptider och enskilda aminosyror av allmänt förekommande proteolytiska enzymer.

Eliminering

Clearance efter den långvariga infusionen var 0,72 ($\pm$ 0,24) l/m²/dag. Ackumulationsförhållandet för C_{max} var 1,13 ($\pm$ 0,54) efter fem behandlingar med långvarig infusion (medelvärde [$\pm$ SD]). Den skenbara terminala elimineringshalveringstiden (t_{1/2}) var 8,7 ($\pm$ 2,6) dagar (medelvärde [$\pm$ SD]). Clearance av dinutuximab beta ökade i närvaro av höga ADA-titrar (anti-drug antibodies) oberoende av neutraliserande aktivitet. (Se immunogenitet i avsnitt 5.1).

Linjäritet/icke-linjäritet

Variationer i dosen av den första infusionen i Studie 2 visade en dosproportionell ökning av exponeringen (AUC_∞) upp till den rekommenderade dosen 100 mg/m² per behandling i 10 dagar.

Specifika populationer

Patienternas ålder varierade från 1–27 år (medianvärde 6 år). Kroppsvikten varierade från 9–75 kg (medianvärde 18,5 kg) och kroppsytan varierade från 0,44–1,94 m² (medianvärde 0,75 m²). En populationsfarmakokinetisk två-kompartimentmodell med första ordningens eliminering från centralt kompartiment framtoogs med hjälp av data från 224 patienter i fyra studier (kortvarig infusion: 30 patienter, långvarig infusion: 194 patienter). Parametrar för volym och clearance ökade för alla populationer med ökande kroppsstorlek. Kroppsvikt och ADA-titer var kovariater för clearance, medan kroppsvikt, ålder och samtidig administrering av IL-2 var kovariater för distributionsvolym.

Ålder

De farmakokinetiska populationsanalyserna visade jämförbar exponering för dinutuximab beta hos patienter av alla åldrar som studerades vid dosen 100 mg/m².

Kön

De farmakokinetiska populationsanalyserna med 89 kvinnor (40 %) och 135 män (60 %) visade ingen kliniskt betydelsefull påverkan av kön på farmakokinetiken för dinutuximab beta.

Etnicitet

Eftersom den farmakokinetiska populationen var övervägande kaukasisk (92,9 %) studerades etnicitet inte formellt som en potentiell farmakokinetisk kovariat.

Vikt

Dosering baserat på kroppsytan ger konsekvent exponering i alla populationer.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier har utförts med patienter med nedsatt njurfunktion. Njurfunktion var inte ett signifikant kovariat i farmakokinetiska populationsanalyser som inkluderade patienter med normal njurfunktion och lindrigt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Farmakokinetiken hos patienter med ALAT > 3x ULN var jämförbar med den hos patienter med ALAT $\leq$ 3 x ULN.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmän toxicologi

Dinutuximab beta har administrerats till juvenila marsvin av bägge kön, liksom till unga cynomolgusapor av bägge kön, i upprepade doseringsregimer som överskrider rekommenderad klinisk dos. Resultaten visade bland annat förändring (minskning) av mjältvikt liksom benmärgsförändringar (atrofi som drabbar myeloida och erytroida prekursorcellinjer). Benmärgsförändringarna var lätta till svåra och återgick efter avslutad administrering. Inga effekter på de kardiovaskulära funktionerna (EKG, blodtryck) sågs hos apor.

Annat

Inga icke-kliniska studier har utförts för att utvärdera dinutuximab betas potential att orsaka karcinogenicitet, genotoxicitet eller utvecklings- och reproduktionstoxicitet. Studier av toxicitet vid upprepade dosering på marsvin och cynomolgusapor visade inga biverkningar för dinutuximab beta på reproduktionsorganen vid exponeringsnivåer över de kliniska nivåerna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Sackaros
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år

Utspädd lösning (infusionsvätska, lösning)

Kemisk och fysikalisk stabilitet av färdigberedd lösning har visats i upp till 48 timmar vid 25 °C (50 ml spruta) och i upp till 7 dagar vid 37 °C (250 ml infusionspåse), efter kumulativ förvaring i kylskåp (2 °C–8 °C) i 72 timmar (se avsnitt 6.6).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör färdigberedd lösning användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider vid användning och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara längre tid än 24 timmar vid 2–8 °C, om inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar injektionsflaska av glas, typ I (6 ml), med en halobutylgummipropp och ett "flip off"-lock av aluminium, innehållande en extraherbar minimivolymer på 4,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Infusionsvätskan måste beredas under aseptiska förhållanden. Lösningen får inte utsättas för direkt solljus eller värme.

Den patientspecifika dagliga dosen av Qarziba beräknas utifrån kroppsytan (se avsnitt 4.2). Qarziba ska spädas aseptiskt till den patientspecifika koncentrationen/dosen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning innehållande 1 % humanalbumin (t.ex. 5 ml humanalbumin 20 % per 100 ml natriumkloridlösning).

För kontinuerliga infusioner kan infusionsvätskan, beredas på nytt varje dag, eller så att det räcker för upp till 5 dagars kontinuerlig infusion. Den dagliga dosen är 10 mg/m². Mängden lösning för infusion per dag (i en behandlingskur på 10 dagar i följd) ska vara 48 ml; med 240 ml för en 5-dagarsdos. Det rekommenderas att 50 ml lösning bereds i en 50 ml spruta, eller 250 ml i en infusionspåse som lämpar sig för den använda infusionspumpen, dvs. en överfyllnad på 2 ml (spruta) eller 10 ml (infusionspåse) för att medge dödvolym i infusionssystemen.

För upprepade dagliga 8-timmars infusioner är den dagliga dosen 20 mg/m² och den beräknade dosen ska spädas i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) innehållande 1 % humanalbumin.

Infusionsvätskan ska administreras via perifer eller central intravenös infart. Andra intravenöst samadministrerade medel ska ges via separat intravenös kateter. Inspektera behållaren visuellt avseende partiklar före administrering. Användning av ett in-line-filter med en porstorlek på 0,22 mikrometer rekommenderas under infusionen.

För kontinuerliga infusioner kan alla medicintekniska produkter lämpade för en infusionshastighet på 2 ml per timme användas, t.ex. sprutinfusionspump/infusor, elektronisk ambulatorisk infusionspump. Observera att elastomerpumpar inte anses lämpliga i kombination med in-line-filter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1191/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 08 maj 2017
Datum för den senaste förnyelsen: 6 januari 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDENE FTER
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I
UNDANTAGSFALL**

Då detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): För att samla in data om smärta och smärtbehandling, effekter på det centrala och perifera nervsystemet, inbegripet synnedsättning, och långsiktig säkerhet och effektivitet, ska innehavaren av godkännandet för försäljning inkomma med resultatet av en studie som bygger på data ur ett register över patienter med neuroblastom av högrisktyp.	Årliga rapporter som ska lämnas in

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
dinutuximab beta

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 ml koncentrat innehåller 4,5 mg dinutuximab beta.
Varje 4,5 ml injektionsflaska innehåller 20 mg dinutuximab beta.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Histidin, sackaros, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor, saltsyra.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska
4,5 ml = 20 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1191/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Qarziba

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
dinutuximab beta
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

4,5 ml = 20 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning dinutuximab beta

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Qarziba är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Qarziba
3. Hur du använder Qarziba
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Qarziba ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Qarziba är och vad det används för

Qarziba innehåller dinutuximab beta, som tillhör en grupp läkemedel som kallas ”monoklonala antikroppar”. Dessa är proteiner som specifikt känner igen och binder till andra unika proteiner i kroppen. Dinutuximab beta binder till en molekyl som finns på cancercellerna och som kallas disialogangliosid 2 (GD2). Detta aktiverar kroppens immunförsvar så att det angriper cancercellerna.

Qarziba **används för att behandla neuroblastom (en typ av cancer)** med hög risk för att komma tillbaka efter en serie behandlingar, som inkluderar stamcellstransplantation för att åter bygga upp immunförsvaret. Det används även för att behandla neuroblastom som har kommit tillbaka (recidiv) eller som inte kunde behandlas fullständigt med tidigare behandlingar.

Före behandling av ett återfall av neuroblastom kommer behandlande läkare att stabilisera sjukdomsaktiviteten med hjälp av andra lämpliga metoder.

Läkaren kommer även att besluta om samtidig administrering av ett andra läkemedel, interleukin-2, är nödvändigt för att behandla din cancer.

Neuroblastom är en typ av cancer som uppstår i onormala nervceller i kroppen, särskilt i körtlarna ovanför njurarna. Den är en av de vanligaste cancerformerna hos barn.

Läkemedlet används till patienter från 12 månaders ålder.

2. Vad du behöver veta innan du använder Qarziba

Använd inte Qarziba

- om du är allergisk mot dinutuximab beta eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har akut allvarlig (grad 3 eller 4) eller långvarig omfattande graft-versus-host-sjukdom

Denna sjukdom är en reaktion vid vilken **cellerna i den transplanterade vävnaden angriper mottagarens celler.**

Varningar och försiktighet

Innan du får Qarziba kommer du att få lämna blodprov för att kontrollera funktionen hos levern, lungorna, njurarna och benmärgen.

Det kan hända att du märker något av följande när du påbörjar behandlingen med Qarziba och under behandlingskuren:

- **smärta**
Smärta är en av de vanligaste biverkningarna av Qarziba. Den uppstår vanligtvis i början av infusionen. Läkaren kommer därför att ge dig en lämplig smärtlindrande behandling som inleds 3 dagar innan behandlingsstart och fortsätter medan du använder Qarziba.
- **allergiska reaktioner eller andra infusionsrelaterade reaktioner**
Tala om för läkare eller sjuksköterska om du får någon form av reaktion under eller efter infusionen, såsom
 - feber, skakningar och/eller lågt blodtryck,
 - svårigheter att andas,
 - hudutslag, nässelutslag.Du kommer att få en lämplig behandling för att förebygga dessa reaktioner och du kommer att övervakas noga avseende dessa symtom medan du får infusionen med Qarziba.
- **läckage från små blodkärl (kapillärläckagesyndrom)**
Läckage av blodkomponenter från de små blodkärlen kan leda till hastig svullnad i armar, ben och andra delar av kroppen. Snabbt blodtrycksfall, yrsel och andningssvårigheter är andra tecken.
- **ögonproblem**
Du kan märka av synförändringar.
- **problem med nerverna**
Du kan märka av domningar, stickningar eller en brännande känsla i händerna, fötterna, benen eller armarna; nedsatt känsel eller svaghet vid rörelse.
- **ryggmärgs- och hjärnproblem (centrala nervsystemet)**
Berätta för din läkare eller sjuksköterska om du har några symtom från centrala nervsystemet, t.ex. betydande långvarigt neurologiskt bortfall utan uppenbar anledning, såsom muskelsvaghet eller förlust av muskelstyrka i benen (eller armarna), rörlighetsproblem eller ovanliga förnimmelser och domningar. Långvarig eller plötslig huvudvärk, eller tilltagande minnesförsämring och kognitiv förmåga, vaga personlighetsförändringar, oförmåga att koncentrera dig, slöhet eller tilltagande medvetandeförlust.
- **symtom på njursvikt**
Tala om för läkare eller sjuksköterska om du märker av några förändringar av hur ofta du kissar eller om du inte kissar.

Tala omedelbart om för läkare om du lägger märke till något av dessa symtom.

Läkaren kan bestämma att din behandling ska avbrytas om du har något av de problem som nämns här. I vissa fall kan din behandling återupptas igen efter ett avbrott eller återupptas i långsammare takt, men ibland kan den behöva avbrytas helt.

Läkaren kommer att ta blodprov och eventuellt genomföra en synundersökning medan du tar detta läkemedel.

Barn

Detta läkemedel ska inte ges till barn yngre än 12 månader på grund av otillräcklig erfarenhet i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Qarziba

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Använd inte **läkemedel som hämmar immunförsvaret** från 2 veckor före den första dosen med Qarziba och fram till 1 vecka efter den sista behandlingskuren, såvida inte detta ordinerats av läkare. Exempel på läkemedel som hämmar immunförsvaret är kortikosteroider, som minskar inflammation eller förhindrar avstötning av organtransplantat.

Undvik **vaccinationer** under behandlingen med Qarziba och 10 veckor därefter.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Tala med läkare innan du får Qarziba om du kan få barn (är i fertil ålder). Det rekommenderas att använda preventivmedel i 6 månader efter avslutad behandling med Qarziba. Du får bara använda Qarziba om läkaren bedömer att nyttan överväger riskerna för ett foster.

Tala om för din läkare om du ammar. Du får inte amma under behandlingen med Qarziba och under 6 månader efter den sista dosen. Det är inte känt om läkemedlet kan passera över i bröstmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Qarziba har flera biverkningar som kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Utför inte dessa aktiviteter om din koncentrations- och reaktionsförmåga påverkats.

3. Hur du använder Qarziba

En läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel kommer att övervaka din behandling. Läkemedlet kommer att ges av en läkare eller sjuksköterska under din sjukhusvistelse. Det ges i en ven (intravenös infusion), oftast med hjälp av särskilda slangar (katetrar) och en pump. Under och efter infusionen kommer du att kontrolleras regelbundet för att se om du får några infusionsrelaterade biverkningar.

Qarziba kommer att ges genom fem behandlingskuror på 35 dagar och infusionerna pågår i 5 eller 10 dagar i början av varje kur. Den rekommenderade dosen är **100 mg** dinutuximab beta **per kvadratmeter kroppsytta för varje behandlingskur**. Läkaren kommer att beräkna din kroppsytta med hjälp av din längd och vikt.

Om läkaren överväger samtidig administrering av interleukin-2 kommer det att ges två gånger, som injektion under huden, varje gång i 5 dagar i följd (före och under behandlingen med Qarziba).

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart med läkare eller sjuksköterska om du får något av följande:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- hastig svullnad i armar, ben och andra delar av kroppen; snabbt blodtrycksfall; yrsel och andningssvårigheter (kapillärläckagesyndrom)
- smärta i mage, hals, bröst, ansikte, händer, fötter, ben, armar, rygg, hals, leder eller muskler

- allergiska reaktioner och cytokinfrisättningssyndrom med symtom såsom svullnad i ansiktet eller halsen, andningssvårigheter, yrsel, nässelutslag, snabba eller märkbara hjärtslag, lågt blodtryck, nässelutslag, hudutslag, feber eller illamående.

Andra biverkningar inklusive deras frekvens:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- feber, frossa
- kräkning, diarré, förstoppning
- inflammation i munnen och läpparna (stomatit)
- hosta
- klåda, hudutslag
- lågt blodtryck, snabbare hjärtslag
- syrebrist
- svullnad av vävnad (i ansiktet, läpparna, runt omkring ögat, i benen)
- viktökning
- infektion, särskilt infektion i samband med användningen av katetern som tillför läkemedlet
- huvudvärk
- vidgade pupiller eller onormala pupillreaktioner
- onormala blod- eller urinvärden (blodkroppar och andra komponenter, leverfunktion, njurfunktion)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- livshotande infektion (blodförgiftning)
- krampanfall
- oro (agitation), ångest
- nervstörningar i armarna och/eller benen (med onormala förmimmelser eller svaghet), yrsel, darrningar, muskelkramper
- förlamning av ögonmusklerna, dimsyn, ljuskänslighet, svullnad av näthinnan
- högt blodtryck
- hjärtsvikt, vätskeansamling runt hjärtat
- nedsatt andningsfunktion, vätskeansamling i lungorna
- plötslig sammandragning av luftvägarna (bronkospasm, laryngospasm), snabb andning
- nedsatt aptit, illamående, svullen buk, vätskeansamling i bukhålan
- reaktioner vid injektionsstället, hudproblem såsom rodnad, torr hud, eksem, kraftig svettning, reaktion på ljus
- oförmåga att kissa eller minskad mängd urin
- viktninskning, vätskeförlust (uttorkning)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- chock på grund av minskad kroppsvätskevolym
- bildning av blodproppar i de små blodkärlen (disseminerad intravasal koagulation)
- en typ av allergi (serumsjuka) med feber, hudutslag, ledinflammation
- en hjärnsjukdom som kännetecknas av huvudvärk, förvirring, krampanfall och synförlust (bakre reversibelt encefalopatisyndrom)
- inflammation i tarmen, leverskada
- njursvikt
- ett tillstånd där vissa av de små venerna i levern är tilltäppta (venoocklusiv sjukdom)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- extrem trötthet och andfäddhet (kan bero på ett lågt antal röda blodkroppar), blödning och blåmärken (kan bero på ett lågt antal blodplättar) och njursjukdom med liten eller ingen urinerings (atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Qarziba ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”Utg.dat”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter att Qarziba öppnats är produkten avsedd att användas omedelbart.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är dinutuximab beta.
1 ml koncentrat innehåller 4,5 mg dinutuximab beta. Varje injektionsflaska innehåller 20 mg dinutuximab beta i 4,5 ml.
- Övriga innehållsämnen är histidin, sackaros, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Qarziba är en färglös eller svagt gulaktig vätska, som tillhandahålls i en klar injektionsflaska av glas med en gummiprop och aluminiumförsegling.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

- **Innehavare av godkännande för försäljning**
Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Nederländerna
- **Tillverkare**
Patheon Italia S.P.A.
Via Morolense,
5 – 03013 Ferentino
Italien

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Qarziba får endast användas på sjukhus och måste administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av onkologiska behandlingar. Det måste administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med beredskap för hantering av allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi, i en miljö där det finns omedelbar tillgång till komplett återupplivningsutrustning.

Dosering

Behandling med dinutuximab beta består av 5 på varandra följande behandlingskuror, där varje kur omfattar 35 dagar. Den individuella dosen bestäms utifrån kroppsytan och ska vara totalt 100 mg/m^2 per behandlingskur.

Två olika administreringssätt är möjliga:

- Kontinuerlig infusion under de första 10 dagarna i varje kur (sammanlagt 240 timmar) med en daglig dos på 10 mg/m^2
- Eller fem dagliga infusioner om 20 mg/m^2 som ges under 8 timmar, under de första 5 dagarna i varje kur.

Om IL-2 kombineras med dinutuximab beta ska det ges som subkutana injektioner 5 dagar i följd två gånger under varje kur. Den första 5-dagarsbehandlingen ska inledas 7 dagar före den första infusionen med dinutuximab beta. Den andra 5-dagarsbehandlingen med IL-2 ska inledas samtidigt med infusionen med dinutuximab beta (dagarna 1–5 i varje kur). IL-2 administreras som $6 \times 10^6 \text{ IE/m}^2/\text{dag}$, vilket ger en total dos om $60 \times 10^6 \text{ IE/m}^2/\text{kur}$.

Beredning av infusionen:

Infusionsvätskan, måste beredas under aseptiska förhållanden. Lösningen får inte utsättas för direkt solljus eller värme.

Den patientspecifika dagliga dosen av Qarziba beräknas utifrån kroppsytan. Qarziba ska spädas aseptiskt till den patientspecifika koncentrationen/dosen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning innehållande 1 % humanalbumin (t.ex. 5 ml humanalbumin 20 % per 100 ml natriumkloridlösning).

- För kontinuerliga infusioner kan infusionsvätskan, beredas på nytt varje dag, eller så att det räcker för upp till 5 dagars kontinuerlig infusion. Den dagliga dosen är 10 mg/m^2 . Mängden lösning för infusion per dag (i en behandlingskur på 10 dagar i följd) ska vara 48 ml; med 240 ml för en 5-dagarsdos. Det rekommenderas att 50 ml lösning bereds i en 50 ml spruta, eller 250 ml i en infusionspåse som lämpar sig för den använda infusionspumpen, dvs. en överfyllnad av 2 ml (spruta) eller 10 ml (infusionspåse) för att medge dödvolym i infusionssystemen.
- För upprepade dagliga infusioner är den dagliga dosen 20 mg/m^2 och den beräknade dosen ska spädas i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) innehållande 1 % humanalbumin.

Administrering av infusionen

Infusionsvätskan ska administreras via perifer eller central intravenös infart. Andra intravenöst samadministrerade medel ska ges via separat intravenös kateter. Inspektera behållaren visuellt avseende partiklar före administreringen. Användning av ett in-line-filter med en porstorlek på 0,22 mikrometer rekommenderas under infusionen.

För kontinuerliga infusioner kan alla medicintekniska produkter lämpade för en infusionshastighet på 2 ml per timme användas, t.ex. sprutinfusionspump/infusor, elektronisk ambulatorisk infusionspump. Observera att elastomerpumpar inte anses lämpliga i kombination med in-line-filter.

Förvaring av utspädd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet av färdigberedd lösning har visats i upp till 48 timmar vid 25 °C (50 ml spruta) och i upp till 7 dagar vid 37 °C (250 ml infusionspåse), efter kumulativ förvaring i kylskåp (2 °C–8 °C) i 72 timmar.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör färdigberedd lösning användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider vid användning och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara längre tid än 24 timmar vid 2–8 °C, om inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.