ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu zawiera 4,5 mg dinutuksymabu beta.
Każda fiolka zawiera 20 mg dinutuksymabu beta w 4,5 ml.

Dinutuksymab beta jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wytwarzanym w hodowli komórek ssaków (jajnika chomika chińskiego - CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda fiolka 4,5 ml zawiera 0,45 mg polisorbatu 20.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Płyn bezbarwny do delikatnie żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Qarziba jest wskazany do leczenia nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię indukcyjną z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapię mieloablacyjną oraz przeszczepienie komórek macierzystych, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie, z chorobą resztkową lub bez. Przed leczeniem nawrotowego nerwiaka zarodkowego aktywnie postępującą chorobę należy ustabilizować przy pomocy innych odpowiednich metod.

U pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie chorobą w wywiadzie oraz u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie po terapii pierwszej linii, Qarziba należy podawać w skojarzeniu z interleukiną-2 (IL-2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Qarziba stosowany jest wyłącznie w warunkach szpitalnych i musi być podawany pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu terapii onkologicznych. Produkt leczniczy musi być podawany przez profesjonalny personel medyczny przygotowany do odpowiedniego postępowania w przypadku ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, w środowisku zapewniającym natychmiastowy, pełny dostęp do środków resuscytacji.

<u>Dawkowanie</u>

Leczenie produktem Qarziba obejmuje 5 kolejnych cykli, z których każdy trwa 35 dni. Indywidualną dawkę określa się na podstawie powierzchni ciała (pc.). Dawka całkowita na cykl leczenia powinna wynosić 100 mg/m^2 pc.

Lek można podawać na dwa sposoby:
- ciągła infuzja przez pierwszych 10 dni każdego cyklu (łącznie 240 godzin) w dawce dobowej wynoszącej 10 mg/m^2 pc.
- lub pięć infuzji podawanych codziennie przez 8 godzin w dawce 20 mg/m^2 pc., w ciągu 5 pierwszych dni każdego cyklu.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Qarziba w skojarzeniu z IL-2, należy ją podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 6×10^6 IU/m^2 pc./dobę, przez 2 okresy trwające 5 kolejnych dni, co daje całkowitą dawkę wynoszącą 60×10^6 IU/m^2 pc. na cykl leczenia. Pierwszy trwający 5-dni cykl powinien się rozpocząć 7 dni przed pierwszą infuzją dinutuksymabu beta, a drugi trwający 5-dni cykl powinien się rozpocząć jednocześnie z infuzją dinutuksymabu beta (dni 1. do 5. każdego cyklu leczenia dinutuksymabem beta).

Przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia należy dokonać oceny poniższych parametrów klinicznych i opóźnić leczenie do czasu uzyskania podanych wartości:
- pulsoksymetria > 94% podczas oddychania powietrzem atmosferycznym
- odpowiednia czynność szpiku kostnego: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥ 500/µl, liczba płytek krwi ≥ 20 000/µl, hemoglobina > 8,0 g/dl
- odpowiednia czynność wątroby: aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT)/ aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) <5 razy górna granicy normy (GGN)
- odpowiednia czynność nerek: klirens kreatyniny lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) > 60 ml/min/1,73 m^2 pc.

Modyfikacja dawki dinutuksymabu beta

Na podstawie oceny ciężkości działań niepożądanych dinutuksymabu beta przez lekarza u pacjentów można zastosować dawkę zmniejszoną o 50% lub tymczasowo przerwać podawanie infuzji. Wskutek tego wydłużeniu ulega okres infuzji bądź - jeśli jest to tolerowane przez pacjenta - można zwiększyć szybkość infuzji do 3 ml/h (infuzja ciągła), w celu podania całości dawki.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki dinutuksymabu beta

Działanie niepożądane	**Nasilenie**	**Modyfikacja leczenia**
Dowolne	**1. - 2. stopnia**	Zmniejszyć szybkość infuzji do 50% Po ustąpieniu wznowić infuzję z pierwotną szybkością
Reakcja nadwrażliwości	np. niedociśnienie	Przerwać infuzję i zastosować leczenie wspomagające Po ustąpieniu wznowić infuzję z pierwotną szybkością
Rozszerzone źrenice z opóźnionym odruchem źrenicznym na światło +/- światłowstręt		Przerwać infuzję Po ustąpieniu wznowić infuzję z 50% szybkością
Dowolne	**≥ 3. stopnia**	Przerwać infuzję i zastosować leczenie wspomagające Wznowić infuzję z 50% szybkością w przypadku ustąpienia działania niepożądanego lub złagodzenia jego objawów do 1. - 2. stopnia Po ustąpieniu zwiększyć do pierwotnej szybkości

	Nawrót	Przerwać infuzję Wznowić kolejnego dnia w przypadku ustąpienia działania niepożądanego
Reakcja nadwrażliwości	np. skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy	Natychmiast przerwać infuzję i zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4) Wznowić leczenie w kolejnych cyklach
Zespół przesiąkania włośniczek		Przerwać infuzję i zastosować leczenie wspomagające Wznowić infuzję z 50% szybkością w przypadku ustąpienia działania niepożądanego lub złagodzenia jego objawów do 1. - 2. Stopnia
Neurotoksyczność ośrodkowego układu nerwowego		Natychmiast przerwać infuzję, wykluczyć inne możliwe czynniki i zastosować odpowiednie leczenie. Dostępne są ograniczone dane dotyczące wznowienia leczenia i sformułowanie zaleceń nie jest możliwe.

Leczenie dinutuksymabem beta należy całkowicie odstawić w razie wystąpienia następujących objawów toksyczności:
- anafilaksja 3. lub 4. stopnia
- długotrwała obwodowa neuropatia ruchowa 2. stopnia
- neuropatia obwodowa 3. stopnia
- zaburzenia dotyczące oczu 3. stopnia
- hiponatremia 4. stopnia (<120 mEq/l) pomimo odpowiedniej podaży płynów
- zespół przesiąkania włośniczek (nawracający lub 4. stopnia) (wymagający wspomagania oddychania)
- ciężka neurotoksyczność ośrodkowego układu nerwowego stopnia 3. lub 4. ze znacznym i długotrwałym deficytem neurologicznym bez wykrywalnej przyczyny, nawracająca neurotoksyczność stopnia 1.-3. i trwały deficyt neurologiczny
- wszystkie stopnie zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii i poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby
Nie ma danych dla pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Dotychczas nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Qarziba u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania
Qarziba jest przeznaczony do infuzji dożylnych. Roztwór należy podawać przez obwodowy lub centralny cewnik dożylny. Inne leki podawane jednocześnie drogą dożylną należy podawać przez oddzielny dostęp dożylny (patrz punkt 6.6).

W przypadku infuzji ciągłych roztwór podaje się z szybkością 2 ml na godzinę (48 ml na dobę) z użyciem pompy infuzyjnej.

W przypadku codziennych infuzji trwających 8 godzin roztwór podaje się z szybkością około 13 ml na godzinę.

Przed rozpoczęciem każdej infuzji należy zawsze rozważyć możliwość premedykacji (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Rozległa przewlekła albo ostra 3. lub 4. stopnia choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGVHD)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ból
Ból neuropatyczny występuje zazwyczaj na początku leczenia i przed każdą infuzją dinutuksymabu beta wymagana jest premedykacja lekami przeciwbólowymi, w tym dożylnymi opioidami. W leczeniu bólu zalecana jest terapia potrójna, obejmująca nieopioidowe leki przeciwbólowe (zgodne z wytycznymi WHO), gabapentynę i opioidowe leki przeciwbólowe. Indywidualne dawki mogą się znacznie różnić między sobą.

Nieopioidowe leki przeciwbólowe
W trakcie leczenia należy ciągle stosować nieopioidowe leki przeciwbólowe, np. paracetamol lub ibuprofen.

Gabapentyna
U pacjenta należy zastosować premedykację w dawce 10 mg/kg mc./dobę, rozpoczynającą się 3 dni przed infuzją dinutuksymabu beta. Kolejnego dnia dawkę dobową gabapentyny należy zwiększyć do 2×10 mg/kg mc./dobę doustnie, a dzień przed rozpoczęciem infuzji dinutuksymabu beta i dalej do 3×10 mg/kg mc./dobę doustnie. Maksymalna pojedyncza dawka gabapentyny wynosi 300 mg. Taki schemat dawkowania należy kontynuować tak długo, jak jest to konieczne.
Doustną dawkę gabapentyny należy stopniowo zmniejszać po odstawieniu dożylnej infuzji morfiny, najpóźniej po zakończeniu terapii infuzyjnej dinutuksymabem beta.

Opioidy
Leczenie opioidowymi lekami przeciwbólowymi jest standardem w trakcie leczenia dinutuksymabem beta. W pierwszym dniu i cyklu infuzji konieczna jest na ogół większa dawka niż w kolejnych dniach i cyklach.

- 2 godziny przed infuzją dinutuksymabu beta, przed rozpoczęciem ciągłej dożylnej infuzji morfiny należy zacząć podawanie morfiny od bolusa w infuzji z szybkością 0,02 do 0,05 mg/kg mc./godzinę.
- Następnie zalecana jest szybkość dawkowania wynosząca 0,03 mg/kg mc./godzinę jednocześnie z infuzją dinutuksymabu beta.
- W przypadku codziennych infuzji dinutuksymabu beta, infuzję morfiny należy kontynuować ze zmniejszoną szybkością (np. 0,01 mg/kg mc./h) przez 4 godziny po zakończeniu infuzji dinutuksymabu beta.
- W przypadku infuzji ciągłej, w zależności od bólu przez pacjenta, możliwe jest odstawienie morfiny w ciągu 5 dni poprzez stopniowe zmniejszanie szybkości dawkowania (np. do 0,02 mg/kg mc./godzinę, 0,01 mg/kg mc./godzinę, 0,005 mg/kg mc./godzinę).
- Jeżeli ciągła infuzja morfiny jest wymagana przez czas dłuższy niż 5 dni, leczenie należy stopniowo redukować o 20% na dobę po ostatnim dniu podawania infuzji dinutuksymabu beta.

Po odstawieniu dożylnej morfiny, w przypadku silnego bólu neuropatycznego można podać na żądanie doustny siarczan morfiny (0,2 do 0,4 mg/kg mc. co 4 do 6 godzin). W przypadku umiarkowanego bólu neuropatycznego można podać doustny tramadol.

Reakcje nadwrażliwości
Mimo zastosowania premedykacji mogą wystąpić ciężkie reakcje związane z infuzją, w tym zespół uwalniania cytokin (CRS), reakcje anafilaktyczne i reakcje nadwrażliwości. Wystąpienie ciężkiej reakcji związanej z infuzją (w tym CRS) powoduje konieczność natychmiastowego przerwania terapii dinutuksymabem beta i może wymagać włączenia leczenia ratującego.

Zespół uwalniania cytokin często objawia się w ciągu kilku minut do kilku godzin po rozpoczęciu pierwszej infuzji i charakteryzuje się występowaniem objawów ogólnoustrojowych takich jak gorączka, niedociśnienie i pokrzywka.

Reakcje anafilaktyczne mogą wystąpić już w ciągu kilku minut od pierwszej infuzji dinutuksymabu beta i często są związane ze skurczem oskrzeli i pokrzywką.

Premedykacja
Na około 20 minut przed rozpoczęciem każdej infuzji dinutuksymabu beta należy zastosować premedykację lekiem przeciwhistaminowym (np. difenhydraminą) w formie wstrzyknięcia dożylnego. Zaleca się ponowne podawanie leku przeciwhistaminowego stosownie do potrzeb co 4-6 godzin w czasie infuzji dinutuksymabu.

Pacjentów należy poddawać uważnej obserwacji w celu wykrycia reakcji anafilaktycznych i alergicznych, zwłaszcza podczas pierwszego i drugiego cyklu leczenia.

Leczenie reakcji nadwrażliwości
W czasie podawania dinutuksymabu beta należy zapewnić bezpośredni dostęp przy łóżku pacjenta do dożylnych leków przeciwhistaminowych, epinefryny (adrenaliny) oraz prednizolonu w postaci dożylnej na wypadek wystąpienia reakcji alergicznych zagrażających życiu pacjenta. W przypadku wystąpienia takich reakcji zaleca się podanie prednizolonu w formie bolusa dożylnego oraz epinefryny w formie bolusa dożylnego co 3-5 minut stosownie do potrzeb, zależnie od odpowiedzi klinicznej. W przypadku reakcji nadwrażliwości oskrzeli i (lub) płuc zaleca się podanie epinefryny (adrenaliny) w postaci wziewnej, które należy ponawiać co 2 godziny, zależnie od odpowiedzi klinicznej.

Zespół przesiąkania włośniczek
Zespół przesiąkania włośniczek charakteryzuje się spadkiem oporu naczyniowego i wynaczynieniem białek osocza i płynów do przestrzeni pozanaczyniowej. Zespół przesiąkania włośniczek na ogół rozwija się w ciągu kilku godzin po rozpoczęciu leczenia, natomiast występowanie objawów klinicznych (tzn. niedociśnienia, tachykardii) odnotowuje się po upływie 2 do 12 godzin. Konieczna jest uważna obserwacja czynności krążeniowej i oddechowej.

Neurologiczne zaburzenia oka
Z uwagi na wiązanie dinutuksymabu beta do komórek nerwu wzrokowego mogą wystąpić zaburzenia oka. W przypadku zaburzeń akomodacji wzroku, które można skorygować okularami nie jest konieczna modyfikacja dawki, dopóki oceniane są one jako akceptowalne.
Leczenie należy przerwać u pacjentów, u których wystąpi toksyczne oddziaływanie na wzrok 3. stopnia (tzn. częściowa utrata wzroku według skali toksyczności). W przypadku zaburzeń dotyczących oczu pacjentów należy niezwłocznie skierować do lekarza okulisty.

Neuropatia obwodowa
W związku z leczeniem produktem Qarziba sporadycznie zgłaszano występowanie neuropatii obwodowej. Należy poddać ocenie przypadki neuropatii ruchowej lub czuciowej trwające dłużej niż 4 dni i wykluczyć przyczyny niezapalne, takie jak progresja choroby, zakażenia, zespoły metaboliczne i jednocześnie stosowane leki.

Leczenie należy odstawić na stałe u pacjentów, u których występuje obiektywne długotrwałe osłabienie przypisywane podawaniu dinutuksymabu beta. W przypadku pacjentów z umiarkowaną neuropatią (2. stopnia) (neuropatią ruchową z czuciową lub bez) leczenie należy przerwać i można je wznowić po ustąpieniu objawów neurologicznych.

Neurotoksyczność ośrodkowego układu nerwowego
Po leczeniu produktem Qarziba zgłaszano neurotoksyczność ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku wystąpienia neurotoksyczności ośrodkowego układu nerwowego infuzję należy natychmiast przerwać i leczyć pacjenta objawowo, przy czym należy wykluczyć inne możliwe czynniki, takie jak czynne zakażenie, przerzuty nerwiaka zarodkowego do OUN, jednoczesne stosowanie leków neurotoksycznych.

Leczenie dinutuksymabem beta należy trwale przerwać po wystąpieniu ciężkiej neurotoksyczności, obejmującej neurotoksyczność ośrodkowego układu nerwowego stopnia 3. lub 4. ze znacznym i długotrwałym deficytem neurologicznym bez wykrywalnej przyczyny, nawracającą neurotoksyczność stopnia 1.-3. i (lub) trwały deficyt neurologiczny oraz wszystkie stopnie zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii i poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego.

Zakażenia ogólnoustrojowe
W wyniku przebytych terapii odporność pacjentów może być obniżona. Z uwagi na to, że mają oni zazwyczaj założony centralny cewnik żylny in situ, są narażeni na ryzyko zakażenia ogólnoustrojowego. U pacjentów nie powinny występować objawy zakażenia ogólnoustrojowego, a wszelkie zaobserwowane zakażenia należy opanować przed rozpoczęciem terapii.

Toksyczność hematologiczna
W związku ze stosowaniem produktu Qarziba informowano o występowaniu toksyczności hematologicznej, jak erytropenia, trombocytopenia lub neutropenia. W przypadku toksyczności hematologicznej 4. stopnia, która przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia ulegnie złagodzeniu do co najmniej 2. stopnia lub do wartości początkowych, nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
Zaleca się regularne kontrolowanie czynności wątroby i stężeń elektrolitów.

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy
U pacjentów otrzymujących dinutuksymab beta notowano występowanie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS, ang. atypical haemolytic uraemic syndrome), w niektórych przypadkach prowadzącego do zgonu. Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy aHUS. Jeśli rozpozna się aHUS, konieczne jest natychmiastowe rozpoczęcie leczenia, a dinutuksymab beta należy trwale odstawić.

Substancje pomocnicze
Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mg polisorbatu 20 w każdej fiolce 4,5 ml, co odpowiada stężeniu 0,1 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie można wykluczyć ryzyka pośredniego zmniejszenia aktywności CYP z powodu większych stężeń TNF-α i IL-6, a co za tym idzie interakcji z innymi stosowanymi równolegle produktami leczniczymi.

Kortykosteroidy
Nie zaleca się równoczesnego leczenia kortykosteroidami w okresie od 2 tygodni przed pierwszym cyklem leczenia do 1 tygodnia po ostatnim cyklu leczenia dinutuksymabem beta z uwagi na ich działanie immunosupresyjne, poza stanami zagrażającymi życiu.

Szczepienia
Należy unikać szczepień w trakcie podawania dinutuksymabu beta do 10 tygodni po ostatnim cyklu leczenia, z uwagi na stymulację układu odpornościowego przez dinutuksymab beta i możliwe ryzyko rzadkiej toksyczności neurologicznej.

Immunoglobulina podawana dożylnie
Nie zaleca się dożylnego podawania immunoglobulin, ponieważ mogą one kolidować z zależną od dinutuksymabu beta cytotoksycznością komórkową.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak danych dotyczących stosowania produktu u kobiet w ciąży. Brak danych z badań na zwierzętach dotyczących działania teratogennego lub embriotoksyczności. Celem dla dinutuksymabu beta jest disialogangliozyd (GD2), który ulega ekspresji na powierzchni tkanek neuronalnych, zwłaszcza podczas rozwoju zarodkowo-płodowego, i może przenikać przez łożysko; z tego względu Qarziba podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu.

Produktu leczniczego Qarziba nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią
Brak danych dotyczących stosowania produktu u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy dinutuksymab beta jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Podczas leczenia produktem Qarziba i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

Płodność
Wpływ dinutuksymabu beta na płodność u ludzi jest nieznany. Specjalne badania wpływu na płodność na zwierzętach nie były prowadzone; jednakże w badaniach toksyczności przeprowadzonych na świnkach morskich i makakach (Cynomolgus) nie zaobserwowano szkodliwego wpływu na organy rozrodcze.

Produktu Qarziba nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały antykoncepcję przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia dinutuksymabem beta.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Dinutuksymab beta wywiera silny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. W trakcie leczenia dinutuksymabem beta pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Bezpieczeństwo stosowania dinutuksymabu beta oceniano u 795 pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka i nawrotowym/opornym na leczenie, którzy otrzymywali lek w formie infuzji ciągłej (379) lub w formie powtarzanych codziennych infuzji (416). U większości pacjentów stosowano go w skojarzeniu z kwasem 13-cis retynowym, a u 307 pacjentów wraz z IL-2.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach zainicjowanych przez sponsorów akademickich (ang. *Investigator-Sponsored Studies*, ISS) (wyłączając badanie APN311-302, w którym uwzględniono tylko ciężkie działania niepożądane) były: gorączka (86%), kaszel (60%), wymioty (52%), biegunka (48%), niedociśnienie (47%) i ból (46%), który występował pomimo podawania leków przeciwbólowych. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi były: zaparcia (46%), świąd (46%), niedokrwistość (44%) i zespół przesiąkania włośniczek (35%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu

przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania i podsumowano w poniższej tabeli. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów zgodnie ze słownikiem MedDRA oraz częstością występowania. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o danej częstości występowania działania niepożądane wymieniono według nasilenia w porządku malejącym.

Klasyfikacja układów i narządów	**Kategoria częstości występowania**	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie[1], zakażenie związane z produktem
	Często	Sepsa
	Niezbyt często	Bakteriemia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość
	Często	Koagulopatia, eozynofilia, limfopenia, leukocytoza
	Niezbyt często	Hematotoksyczność
	Częstość nieznana	Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Zespół uwalniania cytokin, reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość
	Niezbyt często	Choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt, hipoalbuminemia, hipokalcemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipofosfatemia
	Często	Odwodnienie, zatrzymanie płynów, hiperurykemia, hipomagnezemia, kwasica metaboliczna[2]
	Niezbyt często	Hiperfosfatemia, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja, pobudzenie, lęk, bezsenność, nastrój zmieniony, drażliwość, niepokój
	Niezbyt często	Agresja, stan splątania, majaczenie, omamy, zmiana osobowości
	Częstość nieznana	Zachowanie anormalne, zaburzenie afektywne
Zaburzenia układu ne/rwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy, neuropatia obwodowa, napad drgawkowy, parestezja, drżenie
	Niezbyt często	Encefalopatia, omdlenie
	Częstość nieznana	Podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, demielinizacja
Zaburzenia oka	Bardzo często	Obrzęk oka (powieki, okołooczodołowy)
	Często	Zaburzenie oka[3], rozszerzenie źrenic, mioza, nierówne źrenice, oftalmoplegia[4], światłowstręt, nieostre widzenie
	Niezbyt często	Zapalenie rogówki, zwiększone łzawienie, upośledzenie widzenia
	Częstość nieznana	Tarcza zastoinowa, pupillotonia
Zaburzenia serca	Bardzo często	Tachykardia

	Często	Bradykardia
	Niezbyt często	Niewydolność serca, kardiomegalia, wysięk osierdziowy
	Częstość nieznana	Zaburzenia czynności lewej komory
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Zespół przesiąkania włośniczek, niedociśnienie
	Często	Nadciśnienie, bladość
	Niezbyt często	Sinica, zapalenie naczyń, choroba zarostowa żył
	Częstość nieznana	Wstrząs hipowolemiczny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel, hipoksja, zaburzenie oddychania[5]
	Często	Skurcz oskrzeli[6], krwawienie z nosa, przekrwienie nosa, wysięk opłucnowy, niewydolność oddechowa[7], wyciek z nosa, przyspieszone oddychanie, obrzęk płuc, nacieki w płucach, stan zapalny płuc
	Niezbyt często	Astma, kichanie, stridor
	Częstość nieznana	Skurcz krtani
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty
	Często	Rozdęcie jamy brzusznej, wodobrzusze, suchość warg, niestrawność, krwotok z przewodu pokarmowego[8], niedrożność przewodu pokarmowego[9], zapalenie jelit[10], zapalenie jamy ustnej, obrzęk wargi, obłożony język
	Niezbyt często	Zapalenie odbytu, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, zapalenie trzustki
	Częstość nieznana	Toksyczność żołądkowo-jelitowa
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Cytoliza wątrobowa, hepatotoksyczność
	Niezbyt często	Cholestaza, hepatomegalia
	Częstość nieznana	Uszkodzenie komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Suchość skóry, świąd[11], wysypka[12], rumień[13], pokrzywka
	Często	Zapalenie skóry[14], nadpotliwość, wybroczyny, choroba skóry[15]
	Niezbyt często	Pęcherz, łysienie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, reakcja nadwrażliwości na światło, plamica, reakcja skórna, toksyczność dla skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Kurcze mięśni, osłabienie mięśni
	Niezbyt często	Masa w szyi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Zatrzymanie moczu
	Często	Niewydolność nerek[16], dyzuria, oliguria, hematuria, białkomocz
	Niezbyt często	Nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból[17], obrzęk[18], gorączka, pogorszenie stanu sprawności[19], reakcja w miejscu wstrzyknięcia[20], dreszcze

	Często	Hipotermia
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, nieprawidłowe stężenie elektrolitów we krwi[21], nieprawidłowy wynik badania krwi[22]
	często	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hipertriglicerydemia, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
	niezbyt często	szmer sercowy, zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji skrócony

1: Zakażenia obejmują częste zakażenia, takie jak zapalenie oskrzeli, zapalenie czerwieni wargowej, zakażenie *Clostridium difficile*, zapalenie spojówek, białko C-reaktywne podwyższone, zapalenie żołądka i jelit, półpasiec, objawy grypopodobne, limfadenopatia, zapalenie błony śluzowej, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła, zapalenie płuc, nieżyt nosa, zapalenie migdałków, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego.

2: Kwasica metaboliczna obejmuje zwiększoną lukę anionową i zmniejszone stężenie wodorowęglanów we krwi.

3: Zaburzenia oka obejmują zaburzenia akomodacji, suchość oka, przekrwienie oczu, toksyczność oczną i upośledzony odruch źreniczny.

4: Oftalmoplegia obejmuje cykloplegię, opadanie powieki i porażenie tęczówki.

5: Zaburzenia oddychania obejmują dysfonię, duszność, duszność w spoczynku, zaburzenie płucne, nadciśnienie płucne i ucisk w gardle.

6: Skurcz oskrzeli obejmuje niedrożność oskrzeli i świszczący oddech.

7: Niewydolność oddechowa obejmuje zespół ostrej niewydolności oddechowej, hipowentylację, kwasicę oddechową, niewydolność oddechu i zmniejszoną częstość oddychania.

8: Krwotok z przewodu pokarmowego obejmuje krwotok z odbytu, krwotok z wrzodu żołądka i obecność świeżej krwi w kale.

9: Niedrożność przewodu pokarmowego obejmuje niedrożność jelita, niedrożność jelita porażenną, upośledzone opróżnianie żołądka, niedrożność jelita cienkiego i podniedrożność jelita.

10: Zapalenie jelit obejmuje zapalenie jelita grubego wywołane przez *Clostridium difficile*, zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita grubego niedokrwienne, zapalenie jelita i zakaźne zapalenie jelit.

11: Świąd obejmuje świąd oka, świąd w jamie ustnej, świąd narządów płciowych i świąd sromu i pochwy.

12: Wysypka obejmuje wysypkę uogólnioną, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową i wysypkę swędzącą.

13: Rumień obejmuje rumień odbytu, rumień w przewodzie słuchowym, rumień wielopostaciowy, rumień na powiece, rumień wargi, rumień dłoniowy, rumień prącia i rumień sromu i pochwy.

14: Zapalenie skóry obejmuje pieluszkowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, uogólnione złuszczające zapalenie skóry, wyprysk i wyprysk powiek.

15: Choroba skóry obejmuje odbarwienie skóry i hiperpigmentację skóry.

16: Niewydolność nerek obejmuje ostre uszkodzenie nerek, bezmocz i azotemię.

17: Ból obejmuje ból w jamie brzusznej, ból kończyn, ból jamy ustnej i gardła, ból pleców, ból stawów, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kości, ból w klatce piersiowej i ból szyi.

18: Obrzęk obejmuje obrzęk mózgu, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy i obrzęk miejscowy.

19: Pogorszenie stanu sprawności obejmuje astenię, zmęczenie, senność i złe samopoczucie.

20: Reakcja w miejscu wstrzyknięcia obejmuje ból w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia i pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia.

21: Nieprawidłowe stężenie elektrolitów we krwi obejmuje hiperkaliemię, hipermagnezemię, hiperkalcemię i hipernatremię.

22: Nieprawidłowy wynik badania krwi obejmuje nieprawidłową aktywność aminotransferaz, nieprawidłowe stężenie chlorków we krwi, magnez we krwi podwyższony, mocznik we krwi obniżony, nieprawidłową liczbę bazofilów, eozynofilów i neutrofilów, nieprawidłowe

średnie stężenie hemoglobiny w erytrocytach i nieprawidłową średnią objętość erytrocytu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość
Najczęstsze reakcje nadwrażliwości obejmowały niedociśnienie (48,0%), pokrzywkę (13,3%) i skurcz oskrzeli (9,3%). U 1,6% pacjentów wystąpił zespół uwalniania cytokin, a u mniej niż 1% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje anafilaktyczne.

Ból
Ból występuje zwykle podczas pierwszej infuzji dinutuksymabu beta i zmniejsza się w kolejnych cyklach leczenia. Pacjenci najczęściej zgłaszali ból brzucha, ból kończyn, ból pleców, ból w klatce piersiowej lub ból stawów.

Zespół przesiąkania włośniczek
Ogółem w 5,2% przypadków zespół przesiąkania włośniczek był ciężki (3.-4. stopnia) i częstość jego występowania malała w kolejnych cyklach leczenia.

Zaburzenia dotyczące oczu
Obejmowały one upośledzenie akomodacji oka możliwe do skorygowania okularami, jak również rozszerzenie źrenic (5,6%), obrzęk oka, w tym obrzęk okołooczodołowy/oczodołowy i obrzęk powiek (13,3%), nieostre widzenie (4,7%) lub światłowstręt (2,1%). Działania te na ogół ustępowały po zakończeniu leczenia. U 2,5% pacjentów zgłaszano ciężkie zaburzenia oka, takie jak oftalmoplegia i tarcza zastoinowa.

Neuropatia obwodowa
Zgłaszano zarówno neuropatie ruchowe, jak i czuciowe, łącznie u 1,9% pacjentów.

Neurotoksyczność ośrodkowego układu nerwowego
Zgłaszano przypadki neurotoksyczności ośrodkowego układu nerwowego i ciężkiej neurotoksyczności, w tym u 1,6% pacjentów napady drgawkowe a u mniej niż 1% pacjentów zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.

Profil bezpieczeństwa z IL-2 i bez
Stosowanie produktu Qarziba z IL-2 zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z produktem Qarziba bez IL-2, zwłaszcza pod względem gorączki (88% vs 83%), zespołu przesiąkania włośniczek (44% vs 14%), bólu związanego z dinutuksymabem beta (46% vs 33%), niedociśnienia (51% vs 39%) i neuropatii obwodowej (2,4% vs 0,7%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano przypadków przedawkowania dinutuksymabu beta.
W razie przedawkowania należy ściśle monitorować stan pacjenta w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FX06

Mechanizm działania
Dinutuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, swoiście skierowanym przeciw ugrupowaniu węglowodanowemu disialogangliozydu 2 (GD2), który charakteryzuje się dużą ekspresją na powierzchni komórek nerwiaka zarodkowego.

Działanie farmakodynamiczne
Wykazano, że dinutuksymab beta łączy się w warunkach *in vitro* z liniami komórek nerwiaka zarodkowego, o których wiadomo, że wykazują ekspresję GD2 i powoduje on zarówno cytotoksyczność zależną od dopełniacza (CDC), jak i cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ADCC). W obecności ludzkich komórek efektorowych, w tym jądrzastych komórek krwi obwodowej i granulocytów od zdrowych dawców ludzkich, dinutuksymab beta pośredniczył w niszczeniu linii komórkowych nerwiaka zarodkowego i czerniaka w sposób zależny od dawki. Ponadto, w badaniach *in vivo* wykazano, że dinutuksymab beta pozwala na zahamowanie przerzutów do wątroby na syngenicznym mysim modelu przerzutów do wątroby.

Neurotoksyczność związana z dinutuksymabem beta wynika prawdopodobnie z indukcji allodynii mechanicznej, na którą wpływać może reaktywność dinutuksymabu beta wobec antygenu GD2 występującego na powierzchni obwodowych włókien nerwowych i mieliny.

Skuteczność kliniczna
Skuteczność dinutuksymabu beta oceniano w randomizowanym kontrolowanym badaniu, w którym porównywano podawanie dinutuksymabu beta z IL-2 lub bez w leczeniu pierwszej linii pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka oraz w dwóch badaniach jednoramiennych u osób z nerwiakiem zarodkowym nawrotowym/opornym na leczenie.

Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym nawrotowym i opornym na leczenie
W programie eksperymentalnego leczenia ze wskazań humanitarnych (tzw. „compassionate use") (badanie 1), 54 pacjentów otrzymywało 10 mg/m^2 pc./dobę dinutuksymabu beta podawanego w formie ciągłej 10-dniowej infuzji w 5-tygodniowym cyklu leczenia, równolegle ze stosowaną podskórnie IL-2 (6x10^6 IU/m^2 pc./dobę podawaną w dniach 1-5 i 8-12 każdego cyklu), po czym stosowano doustne leczenie 13-cis-RA (160 mg/m^2 pc./dobę przez 14 dni na cykl). Ten sam schemat leczenia zastosowano w badaniu II fazy (badanie 2), do którego zakwalifikowano 122 pacjentów.

Ogółem u tych 176 pacjentów występował pierwotny oporny na leczenie nerwiak zarodkowy (84) lub nawrotowy nerwiak zarodkowy (83), przy czym dodatkowych 9 pacjentów zakwalifikowano po terapii pierwszej linii. Było to 103 chłopców i 73 dziewczęta, w wieku od 1 do 27 lat (mediana 5,5 roku). U większości w momencie rozpoznania stwierdzono IV stadium choroby według systemu INSS bez amplifikacji MYCN (u 22% z tych pacjentów w IV stadium choroby występowały guzy z amplifikacją MYCN, a u 6% ta informacja była niedostępna). Większość pacjentów z chorobą nawrotową zakwalifikowano po pierwszym nawrocie choroby, a mediana czasu od rozpoznania do pierwszego nawrotu wynosiła około 14 miesięcy. Leczenie choroby przed immunoterapią obejmowało schemat intensywnej chemioterapii, a następnie autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT), radioterapię i zabieg chirurgiczny. W punkcie wyjściowym u 117 pacjentów występowała mierzalna lub wykrywalna choroba, a u 59 pacjentów nie stwierdzono wykrywalnej choroby.

Wskaźniki przeżycia (przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie całkowite) przedstawiono według rodzajów choroby w tabeli 1. Całkowity wskaźnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita plus odpowiedź częściowa) u pacjentów z cechami choroby w punkcie wyjściowym wynosił 52% (przedział ufności 95% [42; 61]) i był korzystniejszy u pacjentów z chorobą oporną na leczenie (58% [44; 70]) niż u pacjentów z chorobą nawrotową (44% [31; 59]).

Tabela 1: Wskaźniki przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) i przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów z chorobą nawrotową i oporną na leczenie

		Pacjenci z chorobą nawrotową		Pacjenci z chorobą oporną na leczenie	
		Badanie 1 N = 29	**Badanie 2 N = 51**	**Badanie 1 N = 15**	**Badanie 2 N = 66**
EFS	1 rok	45%	43%	58%	77%
	2 lata	31%	35%	29%	73%
	3 lata	24%	31%	29%	67%
OS	1 rok	90%	84%	93%	96%
	2 lata	69%	59%	70%	85%
	3 lata	55%	53%	70%	77%

Pacjenci z terapią pierwszej linii, którzy otrzymali autologiczny przeszczep komórek macierzystych
W badaniu 3 pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka zakwalifikowano po leczeniu za pomocą chemioterapii indukcyjnej z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapii mieloablacyjnej oraz autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych. Pacjentów z progresją choroby wykluczono z badania. Dinutuksymab beta podawano w dawce wynoszącej 20 mg/m^2 pc./dobę przez 5 kolejnych dni, w formie 8-godzinnej infuzji dożylnej w 5--tygodniowym cyklu leczenia. Stosowano go w skojarzeniu z 13-cis-RA i dodatkowo z podawaną podskórnie IL-2 lub bez, według takiego samego dawkowania jak w poprzednich badaniach.

Do badania zrandomizowanych zostało i leczenie otrzymało łącznie 370 pacjentów. Sześćdziesiąt cztery procent (64%) pacjentów stanowiły osoby płci męskiej, a 36% płci żeńskiej, z medianą wieku wynoszącą 3 lata (0,6 do 20); u 89% stwierdzono IV stadium choroby według systemu INSS, a w 44% przypadków odnotowano amplifikację MYCN. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności stanowił 3-letni wskaźnik EFS, a drugorzędowym punktem końcowym był OS. Wskaźniki EFS i OS przedstawiono w tabelach 2 i 3 według cech choroby w punkcie wyjściowym oraz w tabeli 4 dla całej populacji.

W przypadku pacjentów bez cech choroby w punkcie wyjściowym dodanie IL-2 nie wpłynęło na poprawę EFS ani OS.

Tabela 2: Wskaźniki przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) i przeżycia całkowitego (OS) [przedział ufności 95%] u pacjentów bez cech choroby w punkcie wyjściowym (całkowita odpowiedź na leczenie początkowe)

Skuteczność	**bez IL2 N=104**			**z IL-2 N=107**		
	1 rok	**2 lata**	**3 lata**	**1 rok**	**2 lata**	**3 lata**
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]

Tabela 3: Wskaźniki przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) i przeżycia całkowitego (OS) [przedział ufności 95%] u pacjentów z cechami choroby w punkcie wyjściowym (brak całkowitej odpowiedzi na leczenie początkowe)

Skuteczność	**bez IL2 N=73**			**z IL-2 N=76**		
	1 rok	**2 lata**	**3 lata**	**1 rok**	**2 lata**	**3 lata**
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]

Tabela 1: Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) i przeżycia całkowitego (OS) w leczeniu pierwszej linii

Skuteczność	**Bez IL-2 N=180**			**Z IL-2 N=190**		
	1 rok	**2 lata**	**3 lata**	**1 rok**	**2 lata**	**3 lata**
EFS	72% [65; 78]	63% [55; 70]	55% [47; 63]	72% [65; 78]	66% [59; 73]	61% [53; 68]
OS	86% [80; 91]	76% [69; 82]	64% [55; 71]	88% [82; 92]	75% [68; 81]	69% [61; 76]

Immunogenność

W czterech badaniach powstawanie przeciwciał przeciwlekowych (ang. *antidrug antibodies*, ADA) stwierdzono u 52,9% (181/342) pacjentów na podstawie co najmniej jednej zmierzonej odpowiedzi ADA w trakcie leczenia DB. Spośród wszystkich pacjentów ADA-dodatnich poddanych ocenie u 64,8% (83/128) stwierdzono aktywność przeciwciał neutralizujących. Obserwowana częstość występowania ADA i przeciwciał neutralizujących w dużym stopniu zależy od czułości i swoistości testu. Z tego względu porównanie częstości występowania ADA w badaniach opisanych tutaj z częstością występowania ADA w innych badaniach może być mylące.
Obserwowano ogólną tendencję obniżania się stężenia dinutuksymabu beta wraz ze wzrostem miana ADAmax (maksymalnego miana zmierzonego u każdego pacjenta), które sklasyfikowano jako niskie, średnie i wysokie. U 15,8% (54/342) pacjentów z wysokim mianem ADAmax zmniejszenie stężenia dinutuksymabu beta miało wpływ na odpowiedzi farmakodynamiczne, co znalazło odzwierciedlenie w zmniejszeniu cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (CDC). Na aktywację komórek NK nie ma wpływu obecność wysokiego miana ADA. Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie ilościowego związku między mianem ADA a wpływem na skuteczność.

Nie zaobserwowano wyraźnych związków między odpowiedzią ADA a odpowiednimi wybranymi zdarzeniami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania.

Z punktu widzenia skuteczności i bezpieczeństwa nie ma uzasadnienia dla dostosowania lub zaprzestania leczenia na podstawie zmierzonych odpowiedzi ADA.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Qarziba w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nerwiakiem zarodkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach.
Oznacza to, że ze względów etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dinutuksymab beta badano stosując infuzje krótkoterminowe (STI, pięć dni ośmiogodzinnych wlewów w dawce 20 mg/m^2/dobę) i długoterminowe (LTI, dziesięć dni ciągłego wlewu w dawce 100 mg/m^2).

Wchłanianie
Dinutuksymab beta podaje się w infuzji dożylnej. Maksymalne stężenie (średnia [± %RSD]) pod koniec długoterminowej infuzji w cyklu 1 u pacjentów przestrzegających zaleceń dotyczących dawkowania wynosiło 10,6 (± 23%) mg/l. Inne drogi podania nie były badane.

Dystrybucja
Średnia populacyjna (±%RSD) oszacowana dla centralnej objętości dystrybucji wynosiła 2,45 (± 27%) l/m^2, a dla obwodowej objętości dystrybucji 3,18 (± 36%) l/ m^2.

Metabolizm
Nie badano metabolizmu dinutuksymabu beta. Oczekuje się, że dinutuksymab beta jako białko będzie metabolizowany do małych peptydów i pojedynczych aminokwasów przez wszechobecne enzymy proteolityczne.

Eliminacja
Klirens po infuzji długoterminowej wynosił 0,76 (± 32%) l/d/m^2. W trzech badaniach u pacjentów przestrzegających zaleceń dotyczących dawkowania stosunek wartości C_{max} podczas piątej infuzji długoterminowej do wartości C_{max} podczas pierwszej infuzji długoterminowej wynosił od 1,1 do 1,5. Pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 11,4 (± 63%) dnia (średnia [± RSD]). Klirens dinutuksymabu beta zwiększał się w obecności wysokich mian przeciwciał przeciwlekowych, niezależnie od aktywności neutralizującej. (patrz Immunogenność, punkt 5.1).

Liniowość lub nieliniowość
W badaniu 2 zmiany dawki podczas pierwszej infuzji wykazywały proporcjonalny do dawki wzrost ekspozycji (AUC∞) do poziomu dawki zalecanej 100 mg/m^2 na cykl przez 10 dni.

Populacje szczególne
Wiek pacjentów wahał się od 1 roku do 27 lat (mediana 6 lat). Masa ciała wahała się od 9 do 75 kg (mediana 18,5 kg), a powierzchnia ciała od 0,44 do 1,94 m^2 (mediana 0,75 m^2). Dwukompartmentowy model farmakokinetyki populacyjnej z eliminacją pierwszego rzędu z kompartmentu centralnego został opracowany na podstawie danych od 224 pacjentów w czterech badaniach (30 pacjentów otrzymujących STI i 194 pacjentów otrzymujących LTI). Wraz ze wzrostem wielkości ciała wzrastały parametry objętości i klirensu. Masa ciała i miano ADA były współzmiennymi dla klirensu, natomiast masa ciała, wiek i równoczesne podawanie IL-2 były współzmiennymi dla objętości dystrybucji.

Wiek
Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały porównywalną ekspozycję na dinutuksymab beta u pacjentów w każdym wieku po podaniu dawki 100 mg/m^2.

Płeć
Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmującej 89 kobiet (40%) i 135 mężczyzn (60%) nie wykazała klinicznie znaczącego wpływu płci na farmakokinetykę dinutuksymabu beta.

Rasa
Ponieważ w analizie farmakokinetycznej populacja obejmowała głównie rasę kaukaską (92,9%), rasa nie była formalnie badana jako potencjalna współzmienna farmakokinetyczna.

Masa ciała
Dawkowanie na podstawie powierzchni ciała zapewniało stałą ekspozycję w badanych populacjach.

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzono formalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Czynność nerek nie była istotną współzmienną w populacyjnych analizach farmakokinetycznych obejmujących pacjentów z prawidłową czynnością nerek i z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Niewydolność wątroby
Nie przeprowadzono formalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wyniki badań farmakokinetyki były porównywalne u pacjentów z AlAT >3 x GGN i pacjentów z AlAT ≤3 x GGN.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksykologia
Dinutuksymab beta podawano młodym samcom i samicom świnek morskich oraz młodym samcom i samicom małp makaków (Cynomolgus) w dawkach wielokrotnych, które przekraczały zalecaną dawkę kliniczną. Wśród istotnych wyników wymienić należy zmianę (zmniejszenie) masy grasicy oraz zmiany w szpiku kostnym (zanik obejmujący linie prekursorowych komórek mieloidalnych i erytroidalnych). Zmiany w szpiku kostnym miały nasilenie od niewielkiego do silnego i ustępowały po przerwaniu podawania leku. U małp nie stwierdzono wpływu na funkcje układu krążenia (EKG, ciśnienie tętnicze).

Inne
Nie przeprowadzono nieklinicznych badań w celu oceny potencjału rakotwórczego, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu dinutuksymabu beta na rozrodczość i rozwój. W badaniach toksyczności przewlekłej u świnek morskich i małp makaków (Cynomolgus) nie zaobserwowano niepożądanych działań dinutuksymabu beta na organy rozrodcze z ekspozycją powyżej poziomów klinicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Sacharoza
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań
Kwas chlorowodorowy (do korekty pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
4 lata

Rozcieńczony roztwór (roztwór do infuzji)
Wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność leku w trakcie używania wynosi do 48 godzin w temperaturze 25°C (strzykawka 50 ml) i do 7 dni w temperaturze 37ºC (worek infuzyjny 250 ml), po łącznym przechowywaniu w lodówce (2°C – 8°C) przez 72 godziny (patrz punkt 6.6).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie produktu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, za dotrzymanie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania w trakcie używania przed wykorzystaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik. Na ogół czas ten wynosi maksymalnie 24 godziny w temperaturze 2 - 8°C, o ile rozcieńczenia nie dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta fiolka ze szkła typu I (6 ml) z korkiem z gumy halobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu Flip off, zawierająca minimalną pobieralną objętość koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji wynoszącą 4,5 ml.

Każde pudełko zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do infuzji musi być sporządzany w warunkach aseptycznych. Roztwór należy chronić przed bezpośrednim nasłonecznieniem i działaniem ciepła.

Dawkę dobową produktu Qarziba dla danego pacjenta oblicza się na podstawie powierzchni ciała (patrz punkt 4.2).
Qarziba należy rozcieńczać w warunkach aseptycznych do stężenia/dawki ustalonej dla danego pacjenta z użyciem roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) zawierającego 1% ludzkiej albuminy (np. 5 ml ludzkiej albuminy 20% na 100 ml roztworu chlorku sodu).

Do infuzji ciągłych można codziennie przygotowywać świeży roztwór do infuzji lub sporządzić go w ilości wystarczającej na maksymalnie 5 dni ciągłej infuzji. Dawka dobowa wynosi 10 mg/m^2 pc. Ilość roztworu podawanego w postaci infuzji na dobę (w trakcie cyklu leczenia trwającego 10 kolejnych dni) powinna wynosić 48 ml; dawka 5-dniowa wynosi 240 ml. Zaleca się przygotowanie 50 ml roztworu w strzykawce 50 ml bądź 250 ml w worku infuzyjnym odpowiednim dla wykorzystywanej pompy infuzyjnej, tzn. nadmiar wynoszący 2 ml (strzykawka) lub 10 ml (worek infuzyjny) dla uwzględnienia martwej objętości systemów infuzyjnych.

Dla powtarzanych codziennych 8-godzinnych infuzji dawka dobowa wynosi 20 mg/m^2 pc. i obliczoną dawkę należy rozcieńczyć w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) zawierającego 1% ludzkiej albuminy.

Roztwór do infuzji należy podawać przez obwodowy lub centralny cewnik dożylny. Inne leki podawane równolegle drogą dożylną należy podawać przez oddzielny dostęp dożylny. Przed podaniem pojemnik należy poddać kontroli wzrokowej w celu wykrycia obecności cząstek stałych. Zaleca się, aby w czasie infuzji stosować wbudowany filtr o średnicy porów 0,22 mikrometra.

Do infuzji ciągłych można stosować dowolne urządzenie medyczne odpowiednie do infuzji z szybkością 2 ml na godzinę, np. strzykawkowe pompy infuzyjne/infuzory, elektroniczne ambulatoryjne pompy infuzyjne. Nie uznaje się za odpowiednie połączenia pomp elastomerowych z wbudowanymi filtrami.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1191/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 maja 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 stycznia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy(-ów) odpowiedzialnego(-ych) za zwolnienie serii

Patheon Italia S.P.A.
Seconda Traversa Sinistra
Via Morolense 5,
03013 Ferentino
Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	**Termin**
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu (PASS): w celu zebrania danych na temat bólu i jego leczenia, wpływu na obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy, w tym zaburzeń widzenia, długoterminowego bezpieczeństwa i długotrwałej skuteczności, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki badań w oparciu o dane pochodzące z rejestru pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka.	Należy przedstawiać roczne sprawozdania

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
dinutuksymab beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

1 ml koncentratu zawiera 4,5 mg dinutuksymabu beta.
Każda fiolka zawiera 20 mg dinutuksymabu beta w 4,5 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Histydyna, sacharoza, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań, kwas solny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka
20 mg/4,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania dożylnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1191/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

qarziba

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod kreskowy 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNE IDENTYFIKATORY – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FIOLKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
dinutuksymab beta
Do stosowania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

20 mg/4,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
dinutuksymab beta

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Qarziba i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Qarziba
3. Jak stosować Qarziba
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Qarziba
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Qarziba i w jakim celu się go stosuje

Qarziba zawiera dinutuksymab beta, który należy do grupy leków o nazwie „przeciwciała monoklonalne”. Są to białka, które w swoisty sposób rozpoznają inne unikalne białka w organizmie i wiążą się z nimi. Dinutuksymab beta wiąże się z cząsteczką o nazwie disialogangliozyd 2 (GD2), która występuje na powierzchni komórek rakowych i w ten sposób aktywuje układ odpornościowy organizmu, w wyniku czego atakuje on komórki rakowe.

Qarziba **stosowany jest w leczeniu nerwiaka zarodkowego** o wysokim ryzyku nawrotu po serii terapii, w tym po przeszczepieniu komórek macierzystych w celu odbudowy układu odpornościowego. Jest stosowany także w leczeniu nawrotu nerwiaka zarodkowego lub braku możliwości pełnego leczenia wcześniej stosowanymi terapiami.

Przed leczeniem nawrotowego nerwiaka zarodkowego lekarz ustabilizuje aktywnie postępującą chorobę innymi odpowiednimi środkami.

Lekarz zadecyduje o ewentualnej konieczności równoczesnego stosowania drugiego leku - interleukiny--2 - w leczeniu raka u pacjenta.

Nerwiak zarodkowy jest rodzajem raka wywodzącym się z nieprawidłowych komórek nerwowych organizmu, zwłaszcza w gruczołach znajdujących się nad nerkami. Jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych okresu niemowlęcego.

Stosuje się go u pacjentów w wieku od 12 miesięcy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Qarziba

Kiedy nie stosować leku Qarziba

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na dinutuksymab beta lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- pacjent ma rozległą przewlekłą albo ostrą 3. lub 4. stopnia chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi
  Ta choroba jest reakcją, w której **komórki przeszczepionej tkanki atakują komórki biorcy**.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed podaniem leku Qarziba u pacjenta zostaną wykonane badania krwi w celu skontrolowania czynności wątroby, płuc, nerek i szpiku kostnego.

Przy pierwszym podaniu leku Qarziba i w trakcie cyklu leczenia u pacjenta może wystąpić:

- **ból**
  Ból jest jednym z najczęstszych działań niepożądanych leku Qarziba. Zwykle występuje na początku infuzji. W związku z tym lekarz zastosuje odpowiednie leczenie przeciwbólowe rozpoczynające się 3 dni przed podaniem leku Qarziba i kontynuowane w trakcie jego stosowania.
- **reakcje alergiczne lub inne reakcje związane z infuzją**
  Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia jakiejkolwiek reakcji w trakcie infuzji lub po niej, takiej jak:
  - gorączka, dreszcze lub niskie ciśnienie krwi
  - problemy z oddychaniem
  - wysypka skórna, pokrzywka.

  Pacjent otrzyma odpowiednie leczenie, aby zapobiec wystąpieniu tych reakcji i będzie poddawany uważnej obserwacji w celu wykrycia tych objawów podczas infuzji leku Qarziba.
- **przesiąkanie z małych naczyń krwionośnych (zespół przesiąkania włośniczek)**
  Przesiąkanie składników krwi z małych naczyń krwionośnych może spowodować gwałtowny obrzęk rąk, nóg i innych części ciała. Dodatkowe objawy to nagłe obniżenie ciśnienia krwi, zawroty głowy oraz trudności z oddychaniem.
- **zaburzenia dotyczące oczu**
  Mogą wystąpić zmiany widzenia.
- **zaburzenia dotyczące nerwów**
  Może wystąpić drętwienie, uczucie mrowienia lub pieczenia dłoni, stóp, nóg lub ramion, osłabione czucie lub osłabienie podczas poruszania
- **zaburzenia dotyczące rdzenia kręgowego i mózgu**
  Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak znaczny i długotrwały deficyt neurologiczny bez widocznej przyczyny np. osłabienie mięśni lub utrata siły mięśni nóg (lub ramion), problemy z poruszaniem się lub nietypowe odczucia i drętwienie, uporczywy lub nagły ból głowy lub postępująca utrata pamięci i zdolności poznawczych, subtelne zmiany osobowości, niezdolność do koncentracji, letarg i postępująca utrata przytomności.
- **objawy niewydolności nerek**
  Należy poinformować lekarza lub członka personelu pielęgniarskiego o zmianie częstości oddawania moczu lub braku oddawania moczu.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia w przypadku wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów. W niektórych przypadkach leczenie można wznowić po przerwie lub podawać lek w wolniejszym tempie, ale czasami może być konieczne całkowite przerwanie leczenia.

W czasie przyjmowania leku lekarz zleci wykonanie badań krwi oraz może zlecić badanie wzroku.

Dzieci

Leku nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 12 miesięcy, ze względu na niewystarczające doświadczenie ze stosowaniem leku w tej grupie wiekowej.

Qarziba a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Nie należy stosować **leków, które hamują czynność układu odpornościowego** w okresie od 2 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku Qarziba do 1 tygodnia po ostatnim cyklu leczenia, o ile nie są one zalecone przez lekarza. Przykładami leków hamujących czynność układu odpornościowego są kortykosteroidy stosowane w celu zmniejszenia stanu zapalnego lub zapobiegania odrzuceniu przeszczepu narządów.

W trakcie leczenia produktem Qarziba i 10 tygodni po jego zakończeniu należy unikać **szczepień**.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, przed rozpoczęciem przyjmowania leku Qarziba powinna skonsultować się z lekarzem. Zaleca się stosowanie antykoncepcji przez 6 miesięcy po zakończeniu stosowania leku Qarziba. Lek Qarziba można stosować jedynie wtedy, gdy według oceny lekarza korzyści ze stosowania przewyższają ryzyko dla płodu.

Należy poinformować lekarza, jeżeli pacjentka karmi piersią. Nie należy karmić piersią w trakcie stosowania leku Qarziba i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki. Nie wiadomo, czy lek ten może przenikać do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Qarziba ma wiele działań niepożądanych, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Nie należy wykonywać tych czynności, jeżeli zdolność pacjenta do koncentracji i reagowania jest ograniczona.

Qarziba zawiera polisorbat 20

Ten lek zawiera 0,45 mg polisorbatu 20 w każdej fiolce 4,5 ml, co odpowiada stężeniu 0,1 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u Ciebie lub Twojego dziecka występują jakiekolwiek znane alergie.

3. Jak stosować Qarziba

Leczenie nadzorować będzie lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w czasie pobytu w szpitalu. Jest podawany do jednej z żył (infuzja dożylna), zwykle przez specjalne przewody (cewniki) i pompy. W trakcie i po infuzji pacjent będzie poddawany regularnej obserwacji w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z infuzją.

Qarziba będzie podawany w pięciu cyklach leczenia trwających po 35 dni, a infuzja będzie trwała 5 lub 10 dni na początku każdego cyklu. Zalecana dawka wynosi **100 mg** dinutuksymabu beta **na metr kwadratowy powierzchni ciała na cykl leczenia.** Lekarz obliczy powierzchnię ciała pacjenta na podstawie wzrostu i masy ciała.

Jeżeli lekarz uzna za stosowne jednoczesne podanie interleukiny-2, zostanie ona podana dwukrotnie, w formie wstrzyknięcia podskórnego, każdorazowo przez 5 kolejnych dni (przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem Qarziba).

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów:
Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):
- gwałtowny obrzęk rąk, nóg lub innych części ciała, nagły spadek ciśnienia krwi, zawroty głowy i trudności w oddychaniu (zespół przesiąkania włośniczek)
- ból brzucha, gardła, klatki piersiowej, twarzy, dłoni, stóp, nóg, rąk, pleców, szyi, stawów lub mięśni

Częste (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób):
- reakcje alergiczne i zespół uwalniania cytokin z objawami takimi jak obrzęk twarzy lub gardła, trudności z oddychaniem, zawroty głowy, pokrzywka, przyspieszone lub wyczuwalne tętno, obniżone ciśnienie krwi, pokrzywka, wysypka, gorączka lub nudności

Inne działania niepożądane i ich częstości są następujące:
Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):
- gorączka, dreszcze
- wymioty, biegunka, zaparcia, nudności, zmniejszenie apetytu
- kaszel
- swędzenie, wysypka, suchość skóry
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia
- obniżone ciśnienie krwi, przyspieszone tętno
- niedobór tlenu,
- obrzęk tkanek (twarzy, warg, wokół oczu, w kończynach dolnych) lub obrzęk spowodowany zatrzymaniem płynów
- zwiększenie masy ciała
- zakażenie, zwłaszcza zakażenie związane z cewnikiem podającym lek
- ból głowy
- zatrzymanie moczu
- zmiany w wynikach badań krwi (np. w stężeniu soli mineralnych lub innych składników krwi)
- niewydolność nerek
- nieprawidłowe wyniki badań krwi lub moczu (krwinki i inne składniki, parametry czynności wątroby, czynności nerek)
- ogólne osłabienie lub mniejsza zdolność do wykonywania codziennych czynności

Częste (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób):
- zakażenie zagrażające życiu (sepsa)
- pobudzenie, niepokój, szczególne uczucie smutku lub beznadziejności, skłonność do irytacji lub gniewu
- zaburzenia nerwów w ramionach lub nogach (wraz z nietypowymi odczuciami lub osłabieniem), zawroty głowy, drżenie, skurcze mięśni, drgawki
- porażenie mięśni oczu, nieostre widzenie, wrażliwość na światło, obrzęk siatkówki
- wysokie ciśnienie tętnicze
- wolne tętno

- niewydolność oddechowa, płyn w płucach
- nagły skurcz dróg oddechowych (skurcz oskrzeli), przyspieszony oddech, trudności w oddychaniu lub głośny oddech
- krwawienie z żołądka lub jelit
- wzdęcia brzucha, gromadzenie płynu w jamie brzusznej, niestrawność lub dolegliwości żołądkowe
- zapalenie jamy ustnej i warg
- problemy skórne takie jak zaczerwienienie, egzema, nadmierna potliwość
- nieprawidłowa czynność nerek, bolesne oddawanie moczu
- zmniejszenie masy ciała
- utrata płynów (odwodnienie)
- zaburzenia krzepnięcia krwi (krew może krzepnąć zbyt łatwo lub zbyt słabo)
- podwyższony poziom kwasu moczowego we krwi
- nierównowaga kwasowo-zasadowa organizmu
- zasiniaczenie lub małe czerwone/fioletowe plamki na skórze
- bladość spowodowana zmniejszonym przepływem krwi lub niedotlenieniem
- osłabienie mięśni lub utrata siły
- nietypowo niska temperatura ciała
- uszkodzenie komórek wątroby (cytoliza wątrobowa)
- wysokie stężenie trójglicerydów, kreatyniny i bilirubiny we krwi

Niezbyt częste (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 osób):
- obecność bakterii we krwi (zakażenie krwi)
- rodzaj alergii (choroba posurowicza) z gorączką, wysypką, zapaleniem stawów
- uszkodzenie mózgu, które może powodować splątanie, senność lub inne zaburzenia neurologiczne
- omdlenie lub utrata przytomności
- zapalenie oka (rogówki), łzawienie oczu
- niewydolność serca, płyn wokół serca (wysięk osierdziowy), powiększenie serca, szmer sercowy (nietypowy dźwięk serca)
- zapalenie jelit, uszkodzenie wątroby (w tym zapalenie, powiększenie lub uszkodzenie), zapalenie trzustki powodujące silny ból brzucha
- stan, w którym dochodzi do zatkania niektórych małych żył w wątrobie (choroba zarostowa żył)
- zapalenie naczyń krwionośnych
- świszczący oddech lub zapalenie płuc
- zatkany nos lub katar, kichanie
- reakcja skóry na światło, wysypka, zaczerwienienie lub pęcherze na skórze
- niebieskawe zabarwienie skóry
- problemy z krwią (zmiany w komórkach krwi)
- podwyższony poziom fosforanów we krwi, niski poziom cukru we krwi
- agresywne lub gwałtowne zachowanie
- splątanie lub dezorientacja
- widzenie lub słyszenie rzeczy, których nie ma (omamy)
- trudności z zasypianiem lub niemożność usiedzenia w miejscu
- ból lub podrażnienie w okolicy odbytu
- suchość w ustach, wzdęcia lub obłożony język, podrażnienie żołądka lub jelit
- wypadanie włosów
- zaczerwienienie, ból lub łuszczenie się skóry na dłoniach lub podeszwach stóp (zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej)
- trudności z kontrolowaniem oddawania moczu
- masa w szyi
- wynik badania krwi wskazujący, że krew może krzepnąć szybciej niż zwykle

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- skrajne zmęczenie i duszność (które mogą być spowodowane małą liczbą czerwonych krwinek), krwawienie i zasinienie (które mogą być spowodowane małą liczbą płytek krwi) oraz choroba nerek, w przebiegu której oddaje się mało moczu lub nie oddaje się go wcale (atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy)
- zmiany nastroju lub zachowania
- zwiększone ciśnienie wewnątrz czaszki, zaburzenie czynności mózgu charakteryzujące się bólem głowy, splątaniem, napadami i utratą wzroku (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii), uszkodzenie osłonki ochronnej nerwów (demielinizacja)
- obrzęk w tylnej części gałki ocznej (tarcza zastoinowa), rozszerzone źrenice lub nieprawidłowe reakcje źrenic (pupillotonia)
- osłabienie funkcji pompowania krwi przez serce (zaburzenia czynności lewej komory)
- wstrząs spowodowany zmniejszeniem objętości płynów w organizmie
- nagłe skurcze gardła (skurcz krtani)
- toksyczność żołądkowo-jelitowa
- uszkodzenie komórek wątroby

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania zgodnie z listą w Załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Qarziba

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po otwarciu lek Qarziba jest przeznaczony do natychmiastowego użycia.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Qarziba

- Substancją czynną leku jest dinutuksymab beta.
  1 ml koncentratu zawiera 4,5 mg dinutuksymabu beta. Każda fiolka zawiera 20 mg dinutuksymabu beta w 4,5 ml.
- Inne składniki leku to histydyna, sacharoza, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań, kwas solny (do ustalenia pH).

Jak wygląda lek Qarziba i co zawiera opakowanie

Qarziba jest płynem bezbarwnym do delikatnie żółtego, sprzedawanym w fiolkach z przezroczystego szkła z gumowym korkiem i aluminiowym uszczelnieniem.
Każde pudełko zawiera 1 fiolkę.

- **Podmiot odpowiedzialny**
  Recordati Netherlands B.V.

Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Holandia

- **Wytwórca**
  Patheon Italia S.P.A.
  Seconda Traversa Sinistra
  Via Morolense 5,
  03013 Ferentino
  Włochy

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {**MM/RRRR**}.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Qarziba stosowany jest wyłącznie w warunkach szpitalnych i musi być podawany pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu terapii onkologicznych. Produkt leczniczy musi być podawany przez pracownika opieki zdrowotnej przygotowanego do reagowania na ciężkie reakcje alergiczne, w tym anafilaksję, w środowisku zapewniającym natychmiastowy, pełny dostęp do środków resuscytacji.

Dawkowanie
Leczenie dinutuksymabem beta obejmuje 5 kolejnych cykli, z których każdy trwa 35 dni. Indywidualną dawkę określa się na podstawie powierzchni ciała. Dawka powinna wynosić łącznie 100 mg/m^2 na cykl leczenia.

Lek można podawać na dwa sposoby:
- ciągła infuzja przez pierwszych 10 dni każdego cyklu (łącznie 240 godzin) w dawce dobowej wynoszącej 10 mg/m^2
- lub pięć infuzji podawanych codziennie przez 8 godzin w dawce 20 mg/m^2, w ciągu 5 pierwszych dni każdego cyklu.

W przypadku podawania dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2, należy ją podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych przez 5 kolejnych dni, dwukrotnie w trakcie każdego cyklu. Pierwsze trwające 5-dni leczenie należy rozpocząć 7 dni przed pierwszą infuzją dinutuksymabu beta. Drugie trwające 5-dni leczenie IL--2 należy rozpocząć jednocześnie z infuzją dinutuksymabu beta (dni 1 do 5 każdego cyklu). IL-2 podaje się w dawce 6×10^6 IU/m^2/dobę, co daje całkowitą dawkę 60×10^6 IU/m^2/cykl.

Przygotowanie infuzji
Roztwór do infuzji musi być sporządzany w warunkach aseptycznych. Roztworu należy chronić przed bezpośrednim nasłonecznieniem i działaniem ciepła.

Dawkę dobową produktu Qarziba dla danego pacjenta oblicza się na podstawie powierzchni ciała. Qarziba należy rozcieńczać w warunkach aseptycznych do stężenia/dawki ustalonej dla danego pacjenta przy użyciu roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) zawierającego 1% ludzkiej albuminy (np. 5 ml ludzkiej albuminy 20% na 100 ml roztworu chlorku sodu).

- Do infuzji ciągłych można codziennie przygotowywać świeży roztwór do infuzji lub w sporządzić go ilości wystarczającej na maksymalnie 5 dni ciągłej infuzji. Dawka dobowa wynosi 10 mg/m^2. Ilość roztworu podawanego w postaci infuzji na dobę (w trakcie cyklu leczenia trwającego 10 kolejnych dni) powinna wynosić 48 ml; dawka 5-dniowa wynosi 240 ml. Zaleca się przygotowanie 50 ml roztworu w strzykawce 50 ml bądź 250 ml w worku infuzyjnym odpowiednim dla wykorzystywanej pompy infuzyjnej, tzn. nadmiar wynoszący 2 ml (strzykawka) lub 10 ml (worek infuzyjny) dla uwzględnienia martwej objętości systemów infuzyjnych.

- Dla powtarzanych codziennych infuzji dawka dobowa wynosi 20 mg/m^2 i obliczoną dawkę należy rozcieńczyć w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) zawierającego 1% ludzkiej albuminy.

Podawanie infuzji
Roztwór do infuzji należy podawać przez obwodowy lub centralny cewnik dożylny. Inne leki podawane równolegle drogą dożylną należy podawać przez oddzielny przewód infuzyjny. Przed podaniem pojemnik należy poddać kontroli wzrokowej pod kątem obecności cząstek stałych. Zaleca się, aby w czasie infuzji stosować wbudowany filtr o średnicy porów 0,22 mikrometra.

Do infuzji ciągłych można stosować dowolne urządzenie medyczne odpowiednie do infuzji z szybkością 2 ml na godzinę, np. strzykawkowe pompy infuzyjne/infuzory, elektroniczne ambulatoryjne pompy infuzyjne. Nie uznaje się za odpowiednie połączenia pomp elastomerowych z wbudowanymi filtrami.

Przechowywanie rozcieńczonego roztworu
Udowodniono, że chemiczna i fizyczna stabilność leku w trakcie używania wynosi do 48 godzin w temperaturze 25°C (strzykawka 50 ml) i do 7 dni w temperaturze 37ºC (worek infuzyjny 250 ml), po łącznym przechowywaniu w lodówce (2°C – 8°C) przez 72 godziny.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie produktu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, za dotrzymanie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania w trakcie używania przed wykorzystaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik. Na ogół czas ten wynosi maksymalnie 24 godziny w temperaturze 2 - 8°C, o ile rozcieńczenia nie dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Utylizacja
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.