

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Qarziba 4.5 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 mL ta' konċentrat fih 4.5 mg ta' dinutuximab beta.
Kull kunjett fih 20 mg ta' dinutuximab beta f'4.5 mL.

Dinutuximab beta huwa antikorp IgG1 monoklonali kimeriku ġurdien-bniedem prodott f'linja ta' ċelluli mammiferi (CHO) permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Likwidu bla kulur għal kemmxejn isfar

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Qarziba huwa indikat għat-trattament ta' newroblastoma ta' riskju għoli f'pazjenti li għandhom 12-il xahar u iżjed, li kienu rċevew qabel kimoterapija tal-induzzjoni u kisbu mill-inqas rispons parzjali, segwit minn terapija majeloablativa u trapjant taċ-ċelloli staminali, kif ukoll f'pazjenti bi storja ta' newroblastoma rikaduta jew refrattarja, b'marda residwa jew mingħajrha. Qabel it-trattament ta' newroblastoma rikaduta, kwalunkwe marda li tkun qed tagħmel progress b'mod attiv jehtieg li tiġi stabilizzata b'miżuri xierqa oħra.

F'pazjenti bi storja ta' marda rikaduta/refrattarja u f'pazjenti li ma kisbux rispons komplet wara t-terapija tal-ewwel għażla, Qarziba jenhtieg li jiġi kkombinat ma' interleukin-2 (IL-2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Qarziba huwa ristrett għall-użu fl-isptar biss u jrid jingħata taħt is-superviżjoni ta' tabib esperjenzat fl-użu ta' terapiji onkoloġiċi. Dan irid jingħata minn professjonista fil-kura medika ppreparat biex jimmaniġġja reazzjonijiet allergiċi severi inkluż l-anafilassi f'ambjent fejn is-servizzi ta' risuxxitazzjoni sħiħa huma disponibbli immedjatament.

Pożoloġija

It-trattament b'Qarziba jikkonsisti f'5 korsijiet konsekuttivi, fejn kull kors ikun jinkludi 35 jum. Id-doża individwali tiġi ddeterminata abbażi tal-erja tas-superfċje tal-ġisem u jenhtieg li tkun total ta' 100 mg/m² għal kull kors.

Huma possibbli żewġ metodi ta' kif għandu jingħata:

- infużjoni kontinwa matul l-ewwel 10 ijiem ta' kull kors (total ta' 240 siegħa) bid-doża ta' kuljum ta' 10 mg/m²
- jew hames infużjonijiet kuljum ta' 20 mg/m² mogħtija fuq medda ta' 8 sigħat, fl-ewwel 5 ijiem ta' kull kors.

Meta IL-2 jiġi kkombinat ma' Qarziba, dan jenħtieġ li jingħata bhala injezzjonijiet taht il-ġilda ta' 6×10⁶ IU/m²/jum, għal 2 perjodi ta' 5 ijiem konsekuttivi, li jirriżultaw f' doża totali ta' 60×10⁶ IU/m² għal kull kors. L-ewwel kors ta' 5 ijiem jenħtieġ li jibda 7 ijiem qabel l-ewwel infużjoni ta' dinutuximab beta u t-tieni kors ta' 5 ijiem jenħtieġ li jibda fl-istess hin mal-infużjoni ta' dinutuximab beta (jiem 1 sa 5 ta' kull kors ta' dinutuximab beta).

Qabel il-bidu ta' kull kors ta' trattament, jenħtieġ li jiġu evalwati l-parametri kliniċi li ġejjin u t-trattament jenħtieġ li jiġi ttardjat sakemm jintlahqu dawn il-valuri:

- ossimetrija tal-polz > 94 % fuq arja tal-kamra
- funzjoni adegwata tal-mudullun: għadd ta' newtrofili assolut ≥ 500/μL, għadd tal-pjastrini tad-dem $\geq 20.000/\mu\text{L}$, emoglobina > 8.0 g/dL
- funzjoni adegwata tal-fwied: alanina aminotransferazi (ALT)/ aspartataminotransferazi (AST) < 5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN)
- funzjoni adegwata tal-kliwi: tneħħija tal-kreatinina jew rata tal-filtrazzjoni glomerulari (GRF) > 60 mL/min/1.73 m²

Modifikazzjoni fid-doża ta' dinutuximab beta

Abbażi tal-evalwazzjoni mit-tabib tas-severità tar-reazzjonijiet avversi tal-mediċini għal dinutuximab beta, il-pazjenti jista' jsirilhom tnaqqis fid-doża ta' 50 % jew interruzzjoni temporanja tal-infużjoni. Bhala konsegwenza, jew jittawwal il-perjodu ta' infużjoni jew, jekk tkun ittollerata mill-pazjent, ir-rata ta' infużjoni tista' tiżdied sa 3 mL/h (infużjoni kontinwa), sabiex tingħata d-doża totali.

Modifiki fid-doża rakkomandati għal dinutuximab beta

Reazzjoni avversa	Severità	Modifika tat-trattament
Kwalunkwe	Grad 1-2	Naqqas ir-rata ta' infużjoni għal 50 % Wara r-riżoluzzjoni, kompli l-infużjoni bir-rata oriġinali
Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva	eż. pressjoni baxxa	Interrompi l-infużjoni u agħti miżuri ta' appoġġ Wara r-riżoluzzjoni, kompli l-infużjoni bir-rata oriġinali
Pupilli dilatati b'rifless ta' dawl batut +/- fotofobija		Interrompi l-infużjoni Wara r-riżoluzzjoni, kompli l-infużjoni b' rata ta' 50 %
Kwalunkwe	Grad ≥ 3	Interrompi l-infużjoni u agħti miżuri ta' appoġġ Kompli l-infużjoni b' rata ta' 50 % jekk l-ADR tirisolvi jew titjeb għal Grad 1-2 Wara r-riżoluzzjoni, żid għar-rata oriġinali
	Rikorrenti	Waqqaf l-infużjoni Kompli l-jum ta' wara jekk l-ADR tirisolvi

Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva	eż. bronkospazmu, anġjoedema	Interrompi l-infużjoni immedjatament u ttratta kif xieraq (ara s-sezzjoni 4.4) Kompli t-ttrattament għall-korsijiet sussegwenti
sindrome ta' tnixxija kapillari		Interrompi l-infużjoni u aġti mizuri ta' appoġġ Kompli b' rata ta' 50 % jekk l-ADR ttrissolvi jew titjeb għal Grad 1-2
Newrotossicità ċentrali		Interrompi l-infużjoni immedjatament, eskcludi fatturi oħra li jinfluwenzaw u ttratta kif xieraq. Hemm <i>data</i> limitata disponibbli dwar it-tkomplija tat-ttrattament u ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni

It-ttrattament b' dinutuximab beta jenhtieg li jitwaqqaf b' mod permanenti jekk isehhu t-tossicitajiet li ġejjin:

- anafilassi ta' grad 3 jew 4
- newropatija motorja periferali ta' grad 2 mtawla
- newropatija periferika ta' grad 3
- tossicità tal-ġhajnejn ta' vista ta' grad 3
- iponatremija ta' grad 4 (<120 mEq/L) minkejja ġestjoni tal-fluwidu mhux xierqa
- sindrome ta' tnixxija kapillari rikorrenti jew ta' grad 4 (jehtieg appoġġ bil-ventilatur)
- newrotossicità ċentrali severa li tinkludi grad 3 jew 4 b' deficit newroloġiku fit-tul u sostanzjali mingħajr ebda raġuni identifikabbli, newrotossicità rikorrenti ta' grad 1-3, u deficit newroloġiku permanenti
- il-grad kolla ta' sindrome tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri u mijelite trasversa

Indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied

M'hawn l-ebda *data* f' pazjenti b' indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied (ara sezzjoni 5.2)

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Qarziba fit-tfal ta' inqas minn 12-il xahar ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Qarziba huwa għal infużjoni ġol-vina. Is-soluzzjoni jenhtieg li tingħata permezz ta' linja ġol-vina periferali jew ċentrali. Aġenti oħrajn li jingħataw flimkien ġol-vina jenhtieg li jingħataw permezz ta' linja tal-infużjoni separata (ara sezzjoni 6.6).

Għal infużjonijiet kontinwi, is-soluzzjoni tingħata b' rata ta' 2 mL kull siegħa (48 mL kuljum) bl-użu ta' pompa tal-infużjoni.

Għal infużjonijiet ta' 8 sigħat kuljum, is-soluzzjoni tingħata b' rata ta' madwar 13 mL kull siegħa.

Jenhtieg li dejjem titqies premedikazzjoni qabel il-bidu ta' kull infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Għal struzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Marda tat-trapjant kontra l-ospitu (GvHD) akuta ta' grad 3 jew 4, jew estensiva kronika

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Uġiġh

L-uġiġh newropatiku normalment iseħħ fil-bidu tat-trattament u hija meħtieġa premedikazzjoni b'analgeziċi, inkluż opjojdi ġol-vina, qabel kull infużjoni ta' dinutuximab beta. Għat-trattament tal-uġiġh, hija rakkomandata terapija trippla, inklużi analgeziċi mhux opjojdi (skont il-linji gwida tal-WHO), gabapentin u opjojdi, Id-doża individwali tista' tvarja ħafna.

Analgeziċi mhux opjojdi

L-analgeziċi mhux opjojdi jenħtieġ li jintużaw b' mod permanenti waqt it-trattament, eż. paracetamol jew ibuprofen.

Gabapentin

Il-pazjenti jenħtieġ li jingħata 10 mg/kg/jum, li tibda 3 ijiem qabel l-infużjoni ta' dinutuximab beta. Id-doża ta' kuljum ta' gabapentin tiżdied għal 2×10 mg/kg/jum mill-ħalq, il-jum ta' wara u għal 3×10 mg/kg/jum mill-ħalq, il-jum qabel il-bidu tal-infużjoni ta' dinutuximab beta u minn hemm 'il quddiem. Id-doża waħdanija massima ta' gabapentin hija ta' 300 mg. Din l-iskeda ta' dożaġġ jenħtieġ li tinzamm għal sakemm ikun meħtieġ mill-pazjent.

Gabapentin mill-ħalq jenħtieġ li jitnaqqas b' mod gradawli wara l-waqfa kompletament tal-infużjoni tal-morfina ġol-vina, mhux aktar tard minn wara li tkun waqfet it-terapija tal-infużjoni ta' dinutuximab beta.

Opjojdi

It-trattament bl-opjojdi huwa standard b' dinutuximab beta. L-ewwel jum jew kors tal-infużjoni normalment jeħtieġ doża oghla mill-jiem u l-korsijiet sussegwenti.

- Qabel il-bidu ta' infużjoni tal-morfina ġol-vina kontinwa, jenħtieġ li tinbeda infużjoni bolus ta' 0.02 sa 0.05 mg/kg/siegħa morfina sagħtejn qabel l-infużjoni ta' dinutuximab beta.
- Sussegwentement, hija rakkomandata rata ta' dożaġġ ta' 0.03 mg/kg/siegħa fl-istess ħin mal-infużjoni ta' dinutuximab beta.
- Bl-infużjonijiet ta' kuljum ta' dinutuximab beta, l-infużjoni tal-morfina jenħtieġ li titkompla b' rata mnaqqsa (eż. 0.01 mg/kg/h) għal 4 sigħat wara t-tmiem tal-infużjoni ta' dinutuximab beta.
- B' infużjoni kontinwa, bħala rispons għall-perċezzjoni tal-uġiġh tal-pazjent, jista' jkun possibbli li titwaqqaf kompletament il-morfina fi żmien 5 ijiem billi titnaqqas progressivament ir-rata tad-dożaġġ (eż. għal 0.02 mg/kg/siegħa, 0.01 mg/kg/siegħa, 0.005 mg/kg/siegħa).
- Jekk hija meħtieġa infużjoni tal-morfina kontinwa għal aktar minn 5 ijiem, it-trattament jenħtieġ li jitnaqqas b' mod gradwali b' 20 % kuljum wara l-aħħar jum tal-infużjoni ta' dinutuximab beta.

Wara l-waqfa kompletament tal-morfina ġol-vina f'każ ta' uġiġh newropatiku sever, jista' jingħata fuq talba sulfat tal-morfina mill-ħalq (0.2 sa 0.4 mg/kg kull 4 sa 6 sigħat). Għal uġiġh newropatiku moderat, jista' jingħata tramodol mill-ħalq

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni inkluż is-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokina (CRS), reazzjonijiet anafilattiċi u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, jistgħu jseħħu minkejja l-użu tal-premedikazzjoni. L-okkorrenza ta' reazzjoni severa relatata mal-infużjoni (inkluż CRS) teħtieġ it-twaqqif immedjat tat-terapija ta' dinutuximab beta u tista' tkun teħtieġ trattament ta' emerġenza.

Is-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokina spiss jimmanifesta ruħu fi ftit minuti sa sigħat wara l-bidu tal-ewwel infużjoni u huwa kkaratterizzat minn sintomi sistemici bħal deni, pressjoni baxxa u urtikarja.

Ir-reazzjonijiet anafilattiċi jistgħu jseħħu sa minn ftit minuti mill-ewwel infużjoni b' dinutuximab beta u huma assoċjati b' mod komuni ma' bronkospażmu u urtikarja.

Premedikazzjoni

Il-premedikazzjoni bl-antistamini (eż. diphenhydramine) jenħtiegħ li tingħata b' injezzjoni ġol-vina madwar 20 minuta qabel il-bidu ta' kull infużjoni ta' dinutuximab beta. Huwa rakkomandat li l-ġhoti tal-antistamini jiġi ripetut kull 4 sa 6 sigħat kif meħtiegħ waqt l-infużjoni ta' dinutuximab.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-anafilassi u r-reazzjonijiet allergiċi, b' mod partikolari waqt l-ewwel u t-tieni kors tat-trattament.

Trattament ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Waqt l-ġhoti ta' dinutuximab beta jenħtiegħ li jkunu disponibbli minnufih maġenb is-sodda antistamina ġol-vina, epinefrina (adrenalina) u prednisolon għal għoti ġol-vina biex jiġu mmaniġġjati reazzjonijiet allergiċi ta' theddida għall-ħajja. Huwa rakkomandat li t-trattament għal dawn ir-reazzjonijiet jinkludi prednisolon mogħti permezz ta' bolus ġol-vina, u epinefrina mogħti permezz ta' bolus ġol-vina kull 3 sa 5 minuti kif meħtiegħ, skont ir-rispons kliniku. F'każ ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva bronkjali u/jew pulmonari, huwa rakkomandat il-ġbid tan-nifs b' epinefrina (adrenalina) u jenħtiegħ li jiġi ripetut kull sagħtejn skont ir-rispons kliniku.

Sindrome ta' tnixxija kapillari (CLS)

Is-CLS huwa kkaratterizzat minn telf ta' ton vaskulari u ekstravażazzjoni ta' proteini tal-plażma u fluwidu fl-ispażju extravaskulari. Is-CLS normalment jiżviluppa fi żmien sigħat wara l-bidu tat-trattament, filwaqt li s-sintomi kliniċi (jiġifieri pressjoni baxxa, takikardija) huma rrapportati li jseħħu wara 2 sa 12-il siegħa. Huma meħtiegħ monitoraġġ b' attenzjoni tal-funzjoni ċirkulatorja u respiratorja.

Disturbi newroloġiċi tal-ġhajnejn

Jistgħu jseħħu disturbi fl-ġhajnejn peress li dinutuximab beta jingħaqad maċ-ċelluli tan-nervituri ottiċi. Ma hija meħtiegħa l-ebda modifika tad-doża fil-każ ta' xi akkomodazzjoni viżwali batuta li tista' titranġa b' nuċċali, diment li din titqies bħala tollerabbli.

It-trattament għandu jiġi interrott f' pazjenti li jesperjenzaw tossiċità tal-vista ta' Grad 3 (jiġifieri subtotal tat-telf tal-vista għal kull skala ta' tossiċità). F'każ ta' kwalunkwe problema fl-ġhajnejn, il-pazjenti għandhom jiġu rreferuti fil-pront għand speċjalista tal-ofthalmoloġija.

Newropatija periferali

B'Qarziba ġew irrapportati okkorrenzi okkażjonali ta' newropatija periferali. Il-każijiet ta' newropatija tal-moviment jew sensorjali li ddum aktar minn 4 ijiem iridu jiġu evalwati u l-kawżi mhux infjammatorji, bħal progressjoni tal-marda, infezzjonijiet, sindromi metabolici u medikazzjoni konkomitanti, jenħtiegħ li jiġu esklużi.

It-trattament jenħtiegħ li jitwaqqaf b' mod permanenti f' pazjenti li jesperjenzaw xi dgħufija imtawla oġġettiva attribwibbli għall-ġhoti ta' dinutuximab beta. Għall-pazjenti b' newropatija (ta' Grad 2) moderata (tal-moviment b' newropatija sensorjali jew mingħajr), it-trattament jenħtiegħ li jiġi interrott u jista' jitkompla wara li jiġu risolti s-sintomi newroloġiċi.

Newrotossiċità ċentrali

Ġiet irrapportata newrotossiċità ċentrali wara it-trattament b'Qarziba. Jekk isseħħ newrotossiċità ċentrali, l-infużjoni għandha tiġi interrotta immedjatament u l-pazjent għandu jiġi kkurat b' mod sintomatiku. Fatturi oħra li jinfluwenzaw bħal infezzjoni attiva, tixrid metastatiku ta' newroblastoma fis-CNS, u mediċini newrotossiċi li jingħataw fl-istess ħin għandhom jiġu esklużi.

It-trattament b' dinutuximab beta għandu jitwaqqaf b' mod permanenti wara li sseħħ newrotossiċità severa li tinkludi newrotossiċità ċentrali ta' grad 3 jew 4 b' deficiet newroloġiku fit-tul u sostanzjali mingħajr ebda raġuni identifikabbli, newrotossiċità rikorrenti ta' grad 1-3 u/jew deficiet newroloġiku permanenti u l-grad i kollha ta' sindrome tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri u mijelite trasversa.

Infezzjonijiet sistemici

Il-pazjenti x'aktarx li jiġu immunokompromessi b'riżultat ta' terapiji minn qabel. Peress li dawn tipikament ikollhom katiter ġol-vina ċentrali in situ, dawn ikunu f'riskju li jiżviluppaw infezzjoni sistemika. Il-pazjenti jenħtieġ li ma jkollhom l-ebda evidenza ta' infezzjoni sistemika u kull infezzjoni identifikata jenħtieġ li tkun taħt kontroll qabel ma tibda t-terapija.

Tossiċitajiet ematoloġiċi

Ġiet irrappurtata okkorrenza ta' tossiċitajiet ematoloġiċi b'Qarziba, bħal eritropenija, tromboċitopenija jew newtropenija. It-tossiċitajiet ematoloġiċi ta' Grad 4, li jitjiebu għal minn tal-inqas Grad 2 jew valuri bażi sal-bidu tal-kors ta' trattament li jmiss, ma jeħtieġu l-ebda modifika tad-doża.

Abnormalitajiet tal-laboratorju

Huwa rrakkomandat monitoraġġ regolatorju tal-funzjoni tal-fwied u l-elettroliti.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Riskju ta' tnaqqis indirett tal-attività tas-CYP minhabba livelli għolja ta' TNF- α u IL-6 u, għalhekk, l-interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali użati fl-istess hin ma jstgħux jiġu esklużi.

Kortikosteroidi

Minhabba l-attività immunosuppressiva tagħhom, it-trattament fl-istess hin bil-kortikosteroidi mhuwiex rakkomandat fi żmien ġimagħtejn qabel l-ewwel kors tat-trattament sa ġimgħa wara l-aħħar kors tat-trattament b' dinutuximab beta, hliet għall-kundizzjonijiet ta' theddida għall-ħajja.

Tilqimiet

It-tilqimiet jenħtieġ li jiġu evitati waqt l-għoti ta' dinutuximab beta sa 10 ġimgħat wara l-aħħar kors ta' trattament, minhabba l-istimulazzjoni immuni permezz ta' dinutuximab beta u r-riskju possibbli għal tossiċitajiet newroloġiċi rari.

Immunoglobulina ġol-vina

L-użu fl-istess hin ta' immunoglobulini ġol-vina mhuwiex rakkomandat peress li dawn jstgħu jinterferixxu maċ-ċitotossiċità ċellulari li tiddependi fuq dinutuximab beta.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

M'hemm l-ebda *data* fuq nisa tqal. M'hemm l-ebda *data* tal-annimali disponibbli fuq it-teratoġenicità jew l-embrijotossiċità. Dinutuximab beta target (GD2) huwa espress fuq tessuti newronali, speċjalment waqt l-iżvilupp embrijofetali, u jista' jgħaddi mill-plaċenta; għalhekk, Qarziba jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil nisa tqal.

Qarziba jenħtieġ li ma jintużax waqt it-tqala.

Treddiġh

M'hemm l-ebda *data* fuq nisa li qed ireddgħu. Mhux magħruf jekk dinutuximab beta jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-treddiġh jenħtieġ li jitwaqqaf waqt it-trattament b'Qarziba u għal 6 xhur wara l-aħħar doża.

Fertilità

L-effetti ta' dinutuximab beta fuq il-fertilità fil-bnedmin mhumiex magħrufa fl-annimali, ma twettqux studji ddedikati dwar il-fertilità, iżda ma ġie osservat l-ebda effett avvers fuq l-organi riproduttivi fl-istudji tat-tossiċità mwettqa fil-Fenek tal-Indi u fix-xadina cynomolgous.

Qarziba jenħtieġ li ma jintużax f' nisa li jista' jkollhom it-tfal li mhux qed jużaw kontraċezzjoni. Huwa rrakkomandat li n-nisa li jista' jkollhom it-tfal jużaw kontraċezzjoni għal 6 xhur wara l-waqfien tat-trattament b' dinutuximab beta.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dinutuximab beta ghandu effett qawwi hafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti ma ghandhomx juzaw jew isuqu magni waqt it-trattament b' dinutuximab beta.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' dinutuximab beta giet evalwata f' 791-il pazjent b' newroblastoma ta' riskju għoli u rikaduta/refrattarja, li rċevewh bħala infużjoni kontinwa (212) jew bħala infużjonijiet ripetuti kuljum (416). Dan għe kkombinat ma' 13-cis retinoic f' hafna mill-pazjenti u ma' IL-2 fi 307 pazjenti.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu deni (86 %) u uġiġh (57 %) li sehhew minkejja t-trattament bl-analġeżiċi. Reazzjonijiet frekwenti oħrajn kienu sensitività eċċessiva (74.1%), rimettar (55 %), dijarea (52 %), sindrome ta' tnixxija kapillari (36 %), anemija (49%), newtrogenija (46%), tromboċitopenija (42%) u pressjoni baxxa (41%).

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fil-provi kliniċi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza u r-reazzjonijiet avversi huma mogħtija fil-qosor fit-tabella hawn taħt. Dawn ir-reazzjonijiet huma pprezentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza MedDRA. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) u mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla bl-aktar serju l-ewwel segwit minn daww anqas serji. It-tip ta' reazzjonijiet avversi li dehru fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq huma konsistenti mar-reazzjonijiet li dehru fil-provi kliniċi.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	infezzjoni (inkluż pnemonja, infezzjoni tal-ġilda, infezzjoni tal-virus tal-herpes, mjelite, enċefalomjelite), infezzjoni relatata mal-apparat	sepsi	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	anemija, lewkopenija, newtrogenija, tromboċitopenija	limfopenija	koagulazzjoni intravaskulari mifruxa, eosinofilija
Disturbi fis-sistema immuni	sensitività eċċessiva, sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokina	reazzjoni alafilattika	marda tas-serum
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	żamma ta' fluwidu	nuqqas ta' aptit, ipoalbuminemia, iponatremja, ipokalimja, ipofosfatimja, ipomanjesimja, ipokalcemija, deidrazzjoni	
Disturbi psikjatriċi		agitazzjoni, ansjetà	
Disturbi fis-sistema nervuża	uġiġh ta' ras	newropatija periferali, aċċessjoni, parasteżija, sturdament, roġħda	pressjoni intrakranjali miżjuda, sindrome tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri

Disturbi fl-ghajnejn	mijadrijaži, pupillotonia, edema tal-ghajnejn (tal-kappell tal-ghajn, periorbitali)	oftalmopleġja, papilloedema, disturb ta' akkomodazzjoni, vista m'cajpra, fotofobija	
Disturbi fil-qalb	takikardija	insuffiċjenza kardijaka, disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug, effużjoni perikardjali	
Disturbi vaskulari	pressjoni baxxa, sindrome ta' tnixxija kapillari	pressjoni għolja	xokk ipovolaemiku, marda venookkulżiva
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	ipoksja, sogħla	bronkospażmu, dispnea, insuffiċjenza respiratorja, infiltrazzjoni fil-pulmun, edema pulmonari, effużjoni plewrali, takipenja, spażmu tal-laringi	
Disturbi gastrointestinali	rimettar, dijarea, stitikezza, stomatite	dardir, edema tax-xufftejn, axxite, nefħa addominali, ileus, xufftejn niexfa	enterokolite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			ħsara epatoċellulari
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	ħakk, raxx, urtikarja	dermatite (inkluż bil-qxur), eritema, ġilda xotta, iperidroži, petechiae, reazzjoni għal fotosensittività	
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi		spażmi fil-muskoli	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		oliguria, żamma tal-awrina, iperfosfaturija, ematurja, proteinurja	Insuffiċjenza tal-kliewi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	deni, tertir ta' bard, uġiġħ*, edema periferika, edema fil-wiċċ	reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni	
Investigazzjonijiet	żieda fil-piż, żieda fit-transaminases, żieda fil-gamma glutamyltransferase, żieda fil-bilirubina fid-dem, żieda tal-kreatini fid-dem	tnaqqis fil-piż, tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari, ipertrigliceridimija, ħin tat-tromboplastina parzjali attivata mtawwal, ħin tal-protrombina mtawwal, ħin tat-trombina mtawwal	

* jinkludi uġiġħ addominali, uġiġħ fl-estrematijiet, uġiġħ orofaringeali, u uġiġħ fid-dahar irrappurtati f' >10% tal-pazjenti. Barra minn hekk, tipi oħra ta' wġiġħ komuni rrappurtati kienu artralġja, uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni, uġiġħ muskoskelettrali, uġiġħ fl-ghadam, uġiġħ fis-sider, u wġiġħ fl-ghonq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Sensittività eċċessiva

L-aktar reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva frekwenti kienu jinkludu pressjoni baxxa (42.2 %), urtikarja (7 %) u bronkospazmu (1 %). Is-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokina gie rrapportat ukoll fi 32 % tal-pazjenti. Sehew reazzjonijiet anafilattiċi serji fi 3.5 % tal-pazjenti.

Ugigh

L-ugigh normalment isehh matul l-ewwel infużjoni ta' dinutuximab beta u jonqos matul il-korsijiet tat-trattament. L-aktar ugigh irrapportat b' mod komuni mill-pazjenti kien ugigh addominali, ugigh fl-estremitajiet, ugigh fid-dahar, ugigh fis-sider, jew artralġja.

Sindrome ta' tnixxija kapillari (CLS)

B' mod ġenerali, 10 % tas-CLS kienu severi (grad 3-4) u l-frekwenza tagħhom naqset matul il-korsijiet tat-trattament.

Problemi fl-ghajnejn

Dawn kienu jinkludu akkomodazzjoni viżwali batuta li tista' titranġa b' nuċċali, kif ukoll mijadrijażi (2 %), edima periorbitali u edima fil-kappell tal-ghajn (3%), viżjoni mċajpra (3 %) jew fotofobija (3 %), li normalment kienu riversibbli wara l-waqfien tat-trattament. Ġew irrappurtati wkoll disturbi fl-ghajnejn severi inkluż oftalmopleġja (2 %) u atrofiya ottika.

Newropatija periferali

Ġew irrappurtati kemm newropatiji periferali tal-moviment kif ukoll sensorjali, b' mod ġenerali f' 9 % tal-pazjenti. Hafna mill-episodji kienu ta' grad 1-2 u ġew solvuti.

Newrotossicità Ċentrali

Dahlu rapporti ta' newrotossicità ċentrali u newrotossicità severa inkluż sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (0.7%) u aċċessjonijiet (1.7%).

Profil tas-sigurtà bi jew mingħajr IL-2

Il-kombinazzjoni ta' Qarziba ma' IL-2 żżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċini meta mqabbla ma' Qarziba mingħajr IL-2, speċjalment għal deni (94 % vs 80 %), CLS (45 % vs 20 %), ugigh relatat ma' dinutuximab beta (70 % vs 62 %), pressjoni baxxa (44 % vs 27 %), u newropatija periferali (9 % vs 5 %), rispettivament.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma gie rrapportat l-ebda każ ta' doża eċċessiva ta' dinutuximab beta.

Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti jenhtieg li jiġu osservati bir-reqqa għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u jingħataw kura ta' appoġġ, kif xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01FX06

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dinutuximab beta huwa antikorp IgG1 monoklonali kimeriku li huwa speċifikament dirett kontra l-frazzjoni karboidrata ta' disialoganglioside 2 (GD2), li huwa espress iżżejjed fuq iċ-ċelloli ta' newroblastoma.

Effetti farmakodinamiċi

Dinutuximab beta ġie muri *in vitro* li jorbot il-linji taċ-ċelloli tan-newroblastoma magħrufa li jesprimu GD2 u li jinduċu kemm ċitotossicità dipendenti mill-kompliment (CDC) kif ukoll ċitotossicità medjata miċ-ċellola dipendenti fuq l-antikorp (ADCC). Fil-preżenza ta' ċelloli affettwaturi tal-bniedem, inkluż ċelloli nukleari fid-demm periferali u granulociti minn donaturi bnedmin normali, dinutuximab beta nstab li jimmedja l-lisi tal-linji ta' ċelloli tan-newroblastoma u tal-melanoma tal-bniedem f' manjiera dipendenti fuq id-doża. Barra minn hekk, l-istudji *in vivo* wrew li dinutuximab beta jista' jrażżan il-metastasi tal-fwied f' mudell tal-ġurdien tal-metastasi tal-fwied singeneiku.

In-newrotossicità assoċjata ma' dinutuximab beta hija x'aktarx minhabba l-induzzjoni ta' allodynia mekkanika li tista' tiġi medjata mir-reattività ta' dinutuximab beta mal-antiġen GD2 li jinsab fuq is-superfiċje tal-fibri tan-nerv periferali u l-mijelina.

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' dinutuximab beta ġiet evalwata fi prova kkontrollata randomizzata li tqabbel l-ġhoti ta' dinutuximab beta bi jew mingħajr IL-2 fit-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti b'newroblastoma ta' riskju għoli u f'żewġ studji b'fergħa unika fil-kuntest rikadut/refrattarju.

Pazjenti rikaduti u refrattarji

Fi programm ta' użu ta' kompassjoni (studju 1), 54 pazjent irċevew 10 mg/m²/jum ta' dinutuximab beta mogħti minn infużjoni ġol-vina kontinwa ta' 10 ijiem f' kors ta' trattament ta' 5 ġimgħat, fl-istess ħin ma' IL-2 taħt il-ġilda (6x10⁶ IU/m²/jum mogħti f'jiem 1-5 u 8-12 ta' kull kors) u segwit minn trattament b' 13-cis-RA orali (160 mg/m²/jum għal 14-il jum għal kull kors). L-istess skeda ta' trattament intużat fi studju ta' Fażi II (studju 2), li fih haġu sehem 44 pazjent.

B' mod ġenerali, dawn it-98 pazjent kellhom newroblastoma refrattarja primarja (40) jew newroblastoma rikaduta (49) b'9 pazjenti addizzjonali rreġistrati wara t-terapija tal-ewwel linja. Dawn kienu 61 tifel u 37 tifla, li kellhom minn 1 sa 26 sena (medjan ta' 5 snin). Hafna minnhom kellhom dijanjozi inizjali ta' marda fl-stadju 4 tal-INSS mingħajr amplifikazzjoni ta' MYCN (16 % tal-individwi kellhom tumuri amplifikati ta' MYCN u f' 14 % din l-informazzjoni kienet nieqsa). Hafna mill-pazjenti bil-marda rikaduta ġew irreġistrati wara l-ewwel rikaduta tagħhom u l-ħin medjan mid-dijanjozi għall-ewwel rikaduta kien ta' madwar 14-il xahar. It-trattament tal-marda qabel l-immunoterapija kien jinkludi skeda ta' kimoterapija intensiva segwita minn trapjant ta' ċelloli staminali awtologi (ASCT), radjoterapija, u operazzjoni. Fil-linja bażi, 72 pazjent kellhom marda li titkejjel u 26 pazjent ma kellhom l-ebda marda traċċabbli.

Ir-rati ta' sopravivenza (sopravivenza mingħajr episodji, sopravivenza globali) skont it-tip ta' marda f' Tabella 1. Ir-rata ta' rispons globali (rispons komplet flimkien ma' rispons parzjali) f' pazjenti b'evidenza ta' mard fil-linja bażi kienet 36 % (95 % intervall ta' kunfidenza [25; 48]) u kienet aktar favorevoli f' pazjenti b'marda refrattarja (41 % [23; 57]) milli f' pazjenti b'marda rikaduta (29 % [15; 46]).

Tabella 1: Rati ta' sopravivenza mingħajr episodji (EFS) u sopravivenza globali f' pazjenti rikaduti jew refrattarji

		Studju 1 N=29	Studju 2 N=19	Studju 1 N=15	Studju 2 N=25
		Pazjenti rikaduti		Pazjenti refrattarji	
EFS	sena	45 %	42 %	58 %	60 %
	sentejn	31 %	37 %	29 %	56 %
OS	sena	90 %	74 %	93 %	100 %
	sentejn	69 %	42 %	70 %	78 %

Pazjenti tal-ewwel linja li rċevew trapjant ta' ċelloli staminali awtologi

Fi studju 3, il-pazjenti b'newroblastoma ta' riskju għoli ġew irregistrati wara li kienu rċevew kimoterapija tal-induzzjoni u kisbu mill-inqas rispons parzjali, imbagħad terapija majeloablative u trapjant ta' ċelloli staminali. Il-pazjenti b'marda progressiva ġew esklużi. Dinutuximab beta ngħata f' doża ta' 20 mg/m²/jum f' 5 ijiem konsekuttivi, mogħti minn infużjoni ġol-vina ta' 8 sigħat f' kors ta' trattament ta' 5 ġimgħat, u ġie kkombinat ma' 13-cis-RA bi jw mingħajr IL-2 ta' taħt il-ġilda addizzjonali bl-istess pożoloġiji bħal fl-istudji preċedenti.

Total ta' 370 pazjent ġew randomizzati u rċevew it-trattament. Dawn kienu jinkludu 64 % pazjenti maskili u 36 % pazjenti femminli b'età medjana ta' 3 snin (0.6 sa 20); 89 % kellhom tumor fl-istadju 4 tal-INSS u l-amplifikazzjoni ta' MYCN ġiet irrappurtata f' 44 % tal-każijiet. Il-punt tat-tmiem tal-effikaċja primarju kien EFS ta' 3 snin u l-punt tat-tmiem sekondarju kien OS. Ir-rati tal-EFS u l-OS huma pprezentati fit-Tabelli 2 u 3 skont l-evidenza tal-marda fil-linja bażi.

Għall-pazjenti mingħajr evidenza ta' marda fil-linja bażi, iż-żieda ta' IL-2 ma tejbtx l-EFS and OS.

Tabella 2: Rati ta' sopravivenza mingħajr episodji (EFS) u sopravivenza globali (OS) [95 % intervall ta' kunfidenza] f' pazjenti mingħajr evidenza ta' marda fil-linja bażi (rispons komplet għat-trattament tal-bidu)

Effikaċja	mingħajr IL2 N=104			b'IL-2 N=107		
	sena	sentejn	3 snin	sena	sentejn	3 snin
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]

Tabella 3: Rati ta' sopravivenza mingħajr episodji (EFS) u sopravivenza globali (OS) [95 % intervall ta' kunfidenza] f' pazjenti b'evidenza ta' marda fil-linja bażi (l-ebda rispons komplet għat-trattament tal-bidu)

Effikaċja	mingħajr IL2 N=73			b'IL-2 N=76		
	sena	sentejn	3 snin	sena	sentejn	3 snin
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]

Immunogeniċità

Fi 3 studji kliniċi d-dehra ta' ADA kienet 57.1 % (112/196) f'individwi li kienu kklassifikati bħala pożittivi għal ADA fuq il-bażi li kellhom mill-inqas rispons wieħed ta' ADA li jista' jitkejjel matul it-trattament. Kienet osservata attività tal-antikorpi newtralizzanti f'63.5% (54/85) tal-individwi pożittivi għal ADA f'2 studji. Kien hemm xejra ġenerali ta' konċentrazzjoni ta' dinutuximab beta aktar baxxa b'titru ta' ADA li qed jiżdied (baxx, medju u għoli). F'16.8% tal-individwi (33/196) b'titru għoli ta' ADA, it-tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' dinutuximab beta kellu impatt fuq ir-risponsi farmakodinamiċi. Abbażi tad-*data* disponibbli mhuwiex possibbli li tiġi determinata assoċjazzjoni kwantitattiva bejn titru ta' ADA u l-impatt fuq l-effikaċja.

Ma giet osservata l-ebda assoċjazzjoni ċara bejn ir-rispons ta' ADA u Avvenimenti ta' Sigurtà Magħżula rilevanti.

Minn perspettiva tal-effikaċja u s-sigurtà, m'hemm l-ebda raġuni għall-aġġustament jew it-twaqqif tat-trattament fuq il-bażi ta' rispons ta' ADA mkejla.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Qarziba f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fin-newroblastoma (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt 'ċirkostanzi eċċezzjonali'.

Dan ifisser li għal raġunijiet ta' etika ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni sħiħa dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u ser taġġorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Dinutuximab beta ġie investigat bl-użu ta' infużjonijiet għal żmien qasir (STI - ħamest ijiem ta' infużjonijiet ta' tmien sigħat b'20 mg/m²/jum) u infużjonijiet fit-tul (LTI - għaxart ijiem ta' infużjoni kontinwa b'100 mg/m²).

Assorbiment

Dinutuximab beta jingħata bħala infużjoni ġol-vini. Il-konċentrazzjoni massima (medja (± SD)) fi tmien l-infużjoni fit-tul kienet ta' 11.2 (± 3.3) mg/L. Rotot oħra ta' għoti ma ġewx investigati.

Distribuzzjoni

L-istima tal-medja tal-popolazzjoni (± SD) għall-volum ċentrali tad-distribuzzjoni kienet 2.04 (± 1.05) L u għall-volum periferali tad-distribuzzjoni 2.65 (± 1.01) L.

Bijotrasformazzjoni

Il-metabolizmu ta' dinutuximab beta ma kienx investigat. Bħala proteina, dinutuximab beta huwa mistenni li jiġi metabolizzat għal peptidi żgħar u aċidi amminici individwali minn enzimi proteolitici li jinsabu kullimkien.

Eliminazzjoni

It-tneħħija wara l-LTI kienet 0.72 (± 0.24) L/d/m². Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni għal C_{max} kien 1.13 (± 0.54) wara 5 korsijiet LTI (medja (± SD)). L-eliminazzjoni terminali apparenti t_{1/2} kienet 8.7 (± 2.6) ijiem (medja (± SD)). It-tneħħija ta' dinutuximab beta żdiedet fil-preżenza ta' titri għoljin ta' antikorpi kontra l-mediċina irrispettivament mill-attività newtralizzanti. (Ara Immunogeniċità f' Sezzjoni 5.1).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Varjazzjonijiet fid-doża tal-ewwel infużjoni fi Studju 2 urew żieda proporzjonali mad-doża fl-esponiment (AUC[∞]) sad-doża rakkomandata ta' 100 mg/m² għal kull kors għal 10 ijiem.

Popolazzjonijiet speċifiċi

L-età tal-pazjenti kienet tvarja minn sena sa 27 sena (medjan ta' 6 snin). Il-piż tal-ġisem varja minn 9 sa 75 kg (medjan ta' 18.5 kg) u l-erja tas-superfiċje tal-ġisem varjat minn 0.44 sa 1.94 m² (medjan ta' 0.75 m²). Mudell PK tal-popolazzjoni b'żewġ kompartimenti b'eliminazzjoni tal-ewwel ordni mill-kompartiment ċentrali ġie żviluppat bl-użu tad-*data* minn 224 pazjent f'erba' studji (STI 30 pazjent, LTI 194 pazjent). Il-parametri tal-volum u tat-tneħħija żdiedu fil-firxiet maż-żieda fid-daqs tal-ġisem. Il-piż tal-ġisem u t-titru ta' ADA kienu kovarjanti għat-tneħħija filwaqt li l-piż tal-ġisem, l-età u l-għoti flimkien ta' IL-2 kienu kovarjanti għall-volum tad-distribuzzjoni.

Età

L-analiżi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni wrew esponiment komparabbli għal dinutuximab beta f'pazjenti ta' kull età studjati meta ngħataw doża ta' 100 mg/m².

Sess

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni b'89 pazjent nisa (40 %) u 135 pazjent raġel (60 %) ma wriet l-ebda effett klinikament sinifikanti tas-sess fuq il-farmakokinetika ta' dinutuximab beta.

Razza

Peress li l-popolazzjoni tal-analiżi PK kienet predominantement razza Kawkasi (92.9 %) ma ġietx eżaminata formalment bħala kovarjant PK potenzjali.

Piż

Id-dożaġġ fuq il-baži tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem jipprovdi esponiment konsistenti fost il-popolazzjonijiet.

Indeboliment tal-kliewi

Ma sar l-ebda studju formali f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Il-funzjoni tal-kliewi ma kinitx kovarjant sinifikanti fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali u indeboliment tal-kliewi haġif.

Indeboliment tal-fwied

Ma sar l-ebda studju formali f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Individwi b'ALT >3x ULN kellhom farmakokinetika komparabbli bħal individwi b'ALT ≤3x ULN.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikoloġija ġenerali

Dinutuximab beta ngħata lil Fniek tal-Indi ġovanili masikli u femminili kif ukoll lil xadini cynomolgus maskili u femminili li għadhom żgħar, bħala skedi ta' doża ripetuta li kienu jaqbuż d-doża klinika rakkomandata. Is-sejbiet ta' nota kienu jinkludu bidliet (tnaqis) fil-piż tat-timur kif ukoll bidliet fil-mudullun (atrofija li taffettwa l-linji taċ-ċelloli prekursori tal-mijelojdi u l-eritrojdi) Il-bidliet fil-mudullun kienu minn żgħar għal severi u rkupraw wara l-waqfien tad-dożaġġ. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-funzjonijiet kardjovaskulari (ECG, pressjoni tad-demem) fix-xadini.

Oħrajn

Ma twettaq l-ebda studju mhux kliniku biex jiġi evalwat il-potenzjal ta' dinutuximab beta li jikkawża karċinoġeniċità, ġenotossiċità jew tossiċità relatata mal-iżvilupp u riproduttiva. Fl-istudji dwar effett tossiku minn doži ripetuti fil-Fniek tal-Indi u fix-xadini cynomolgus, ma ġie osservat l-ebda effett avvers ta' dinutuximab beta fuq l-organi riproduttivi f'livelli ta' esponiment 'l fuq mil-livelli kliniċi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine
Sukrożju
Polysorbate 20
Ilma għall-injezzjonijiet
Aċidu idrokloriku (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Perjodu ta' stabilità

Kunjett mhux miftuħ

4 snin

Soluzzjoni dilwita (soluzzjoni għal infużjoni)

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet sa 48 siegħa f'25°C (siringa ta' 50 mL) u sa 7 ijiem f'37°C (borża tal-infużjoni ta' 250 mL), wara hżin kumulattiv fi friġġ (2°C – 8°C) għal 72 siegħa (ara sezzjoni 6.6).

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott jenhtieg li jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet ta' hżin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 sa 8°C, diment li d-dilwizzjoni tkun saret f'kundizzjonijiet asettici kkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi friġġ (2°C – 8°C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieg tat-Tip I trasparenti (6 mL) b'tapp tal-lastiku halobutyl u għatu tat-tip flip-off tal-aluminju, li fih volum minimu li jista' jiġi estratt ta' 4.5 mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kull kartuna fiha kunjett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Is-soluzzjoni għall-infużjoni trid tiġi ppreparata taħt kundizzjonijiet asettici. Is-soluzzjoni ma tridx tiġi esposta għal xemx jew shana diretta.

Id-doża ta' kuljum speċifika għall-pazjent ta' Qarziba tiġi kkalkulata abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (ara sezzjoni 4.2).

Qarziba jenhtieg li jiġi dilwit b'mod asettiku għad-doża/konċentrazzjoni speċifika għall-pazjent b'soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) tal-klorur tas-sodju għal infużjoni li fiha 1 % albumina umana (eż. 5 mL albumina umana 20 % għal kull 100 mL ta' soluzzjoni tal-klorur tas-sodju).

Għal infużjonijiet kontinwi, is-soluzzjoni għall-infużjoni tista' tiġi ppreparata għal fuq bażi ta' kuljum, jew biżżejjed għal massimu ta' 5 ijiem ta' infużjoni kontinwa. Id-doża ta' kuljum hija 10 mg/m². L-ammont ta' soluzzjoni għall-infużjoni kuljum (fi hdan kors ta' trattament ta' 10 ijiem konsekuttivi) jenħtieġ li jkun 48 mL; b'240 mL għal doża ta' 5 ijiem. Huwa rakkomandat li tiġi ppreparata soluzzjoni ta' 50 mL f' siringa ta' 50 mL, jew 250 mL f' borża tal-infużjoni adattata għall-pompa tal-infużjoni użata, jiġifieri mili żejjed ta' 2 mL (siringa) jew 10 mL (borża tal-infużjoni) sabiex jiġu permessi volumi mejtin tas-sistemi tal-infużjoni.

Għal infużjonijiet ripetuti ta' 8 sigħat kuljum, id-doża ta' kuljum hija 20 mg/m² u d-doża kkalkulata jenħtieġ li tiġi dilwita f' 100 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) li fih 1% albumina umana.

Is-soluzzjoni għall-infużjoni jenħtieġ li tingħata permezz ta' linja ġol-vina periferali jew ċentrali. Aġenti oħrajn li jingħataw flimkien ġol-vina jenħtieġ li jingħataw permezz ta' linja tal-infużjoni separata. Il-kontenitur għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal fraq qabel l-ghoti. Huwa rakkomandat li waqt l-infużjoni jintuża filtru fil-linja ta' 0.22 mikrometru.

Għall-infużjonijiet kontinwi, jista' jintuża kwalunkwe apparat mediku adattat għal infużjoni b' rata ta' 2 mL fis-sieġha, eż. pompi/infusors tal-infużjoni tas-siringa, pompi tal-infużjoni ambulatorji elettronici. Innota li l-pompi elastomerici mhumiex ikkunsidrati adatti f' kombinazzjoni ma' filtri f' linja.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1191/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 8 ta' Mejju 2017
Data tal-aħħar tiġdid: 06 ta' Jannar 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. **MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/SUSTANZI
BIOĠIKA/BIOĠIĊI ATTIVA/ATTIVI U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI MILL-ĦRUĠ TAL-
LOTT**
- B. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-
PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. **OBBLIGU SPECĪFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT
ĊIRKUSTANZI TA' EĊĊEZZJONI**

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIOLOĠIKA/ĊI ATTIVAI/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza/sustanzi bioloġika/bioloġiċi attiva/attivi

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli mill-ħruġ tal-lott

Millmount Healthcare Ltd
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
K32 YD60
L-Irlanda

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali soġġett għal riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati (PSURs) għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-gestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI TA' EĊĊEZZJONI

Peress li din hi approvazzjoni għat-tqeghid fis-suq taht ċirkustanzi ta' eċċezzjoni u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
L-istudju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni (PASS) mhux ta' intervent Sabiex jiġbor id- <i>data</i> dwar l-uġiġh u kif dan jiġi trattat, l-effett fuq is-sistema nervuża periferali u ċentrali, inkluż vista batuta, sigurtà u effikaċja fit-tul, l-MAH għandu jippreżenta r-riżultati ta' studju bbażati fuq <i>data</i> li ġejja minn reġistru ta' pazjenti b'newroblastoma b'riskju għoli.	Rapporti annwali li għandhom jiġu ppreżentati

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Qarziba 4.5 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
dinutuximab beta

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

1 mL ta' konċentrat fih 4.5 mg ta' dinutuximab beta.
Kull kunjett ta' 4.5 mL fih 20 mg ta' dinutuximab beta.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Histidine, sukrożju, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet, aċidu idrokloriku.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett
20 mg/4.5 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu ġol-vina

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi friġġ.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1191/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ta' tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Qarziba

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC :
SN :
NN :

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA FUQ IL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Qarziba 4.5 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
dinutuximab beta
Użu ġol-vina

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

20 mg/4.5 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Qarziba 4.5 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni dinutuximab beta

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Qarziba u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Qarziba
3. Kif għandek tuża Qarziba
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Qarziba
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Qarziba u għalxiex jintuża

Qarziba fih dinutuximab beta, li jappartjeni għal grupp ta' mediċini msejhin "antikorpi monoklonali". Dawn huma proteini, li speċifikament jagħrfu u jingħaqdu ma' proteini uniċi oħra fil-ġisem. Dinutuximab beta jingħaqad mal-molekula magħrufa bhala disialoganglioside 2 (GD2), li hija preżenti fuq ċelloli tal-kanċer, u dan jattiva s-sistema immuni tal-ġisem, fejn iwassal biex din tattakka ċ-ċelloli tal-kanċer.

Qarziba **jintuża għat-trattament tan-newroblastoma** li għandha riskju għoli li tirritorna wara serje ta' trattamenti, li jinkludu trapjant taċ-ċelloli staminali għall-bini mill-ġdid tas-sistema immuni. Dan jintuża wkoll għat-trattament tan-newroblastoma li tkun irritornat (rikaduta) jew li ma tistax tiġi kkurata kompletament b'terapiji preċedenti.

Qabel it-trattament ta' newroblastoma rikaduta, it-tabib li qed jikkurak se jstabbilizza kwalunkwe marda li qed tipprogressa b'mod attiv b'miżuri xierqa oħra.

It-tabib tiegħek imbagħad jiddeċiedi jekk l-għoti flimkien ta' mediċina oħra, interleukin-2, huwiex meħtieġ għat-trattament tal-kanċer tiegħek.

In-newroblastoma hija tip ta' kanċer li jikber minn ċelloli tan-nervituri anormali fil-ġisem, b'mod partikolari fil-glandoli li jinsabu fuq il-kliewi. Dan huwa wieħed mill-aktar kanċers komuni fl-infanzja.

Dan jintuża għal pazjenti li għandhom 12-il xahar u aktar.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tuża Qarziba

Tużax Qarziba jekk inti

- **allergiku** għal dinutuximab beta jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- għandek marda tat-trapjant kontra l-ospitu akuta ta' grad 3 jew 4, jew estensiva dejjiema Din il-marda hija reazzjoni li fiha **ċ-ċellooli tat-tessut trapjantat jattakkaw iċ-ċellooli tar-riċevitur**.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Qabel ma tieħu Qarziba, se jkollok testijiet tad-demmm biex jiġu ċċekkjati l-funzjonijiet tal-fwied, tal-pulmun, tal-kliewi u tal-mudullun tiegħek.

Tista' tinnota dan li ġej meta tieħu Qarziba l-ewwel darba u matul il-kors tat-trattament.

- **uġigh**
L-uġigh huwa wieħed mill-aktar effetti sekondarji komuni ta' Qarziba. Dan normalment isehh fil-bidu tal-infuzjoni. Għalhekk, it-tabib tiegħek se jagħtik trattament għall-uġigh xieraq li jibda 3 ijiem qabel u jkompli waqt l-użu ta' Qarziba.
- **reazzjonijiet allergiċi jew reazzjonijiet oħrajn relatati mal-infuzjoni**
Għid lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek jekk ikollok xi tip ta' reazzjoni waqt jew wara l-infuzjoni, bħal:
 - deni, tertir u/jew pressjoni baxxa tad-demmm
 - diffikultajiet biex tieħu n-nifs
 - raxx fuq il-ġilda, ħorriqija.Se tirċievi trattament xieraq biex jiġu evitati dawn ir-reazzjonijiet u se tiġi mmonitorjat mill-qrib għal dawn is-sintomi waqt l-infuzjoni ta' Qarziba.
- **tnixxija minn vini tad-demmm żgħar (sindrome ta' tnixxija kapillari)**
It-tnixxija ta' komponenti tad-demmm minn vini tad-demmm żgħar tista' tikkawża nefha rapida fid-dirgħajn, fir-riglejn u f'partijiet oħra tal-ġisem. Tnaqqis rapidu fil-pressjoni tad-demmm, sturdament jew diffikultajiet biex tieħu nifs huma sinjali ulterjuri.
- **problemi fl-ghajnejn**
Tista' tinnota tibdil fil-vista tiegħek.
- **problemi fin-nervituri tiegħek**
Tista' tinnota tnmnim, tingiż jew ħruq f'idejk, f'saqajk, f'riglejk jew f'dirgħajk, sensazzjoni mnaqqsa jew dgħufija mal-moviment.
- **problemi fin-nerv li jghaddi minn ġos-sinla u fil-mohh (sistema nervuża ċentrali, CNS)**
Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk għandek xi tip ta' sintomi tas-CNS, bħal: deficit neuroloġiku fit-tul u sostanzjali mingħajr raġuni apparenti bħal dgħufija fil-muskoli jew telf ta' saħħa tal-muskoli fir-riglejn (jew dirgħajn), jew problemi ta' mobilità jew sensazzjonijiet u tnmnim mhux tas-soltu. Uġigh ta' ras persistenti jew li tibda f'daqqa, jew telf progressiv tal-memorja u tal-kapaċità konjittiva, bidliet sottili fil-personalità, inabbiltà li tikkonċentra, letargija, u telf progressiv tas-sensi

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi waħda minn dawn il-problemi.

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek jekk għandek xi waħda mill-problemi msemmija hawn. F'xi każijiet it-trattament tiegħek jista' jkun li jerga' jinbeda wara waqfa temporanja jew b'rata aktar bil-mod, iżda xi drabi jista' jkun li jkun hemm bżonn li jitwaqqaf kompletament.

It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demmm u jista' jagħmel testijiet tal-ghajnejn waqt li tkun qed tieħu din il-medicina.

Tfal

Din il-medicina jenhtieg li ma tinghatax lit-tfal ta' taht it-12-il xahar ghaliex m'hemmx bizzejjed esperjenza f' dan il-grupp ta' eta.

Medicini ohra u Qarziba

Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tuza, uzajt dan l-ahhar jew tista' tuza xi medicini ohra.

Tużax **medicini li jrazznu s-sistema immuni** minn gimaghtejn qabel l-ewwel doza ta' Qarziba sa gimgha wara l-ahhar kors ta' trattament, sakemm mhumiex moghtija b'ricetta mit-tabib tieghek. Eżempji ta' medicini li jrazznu s-sistema immuni huma kortikosteroidi uzati biex inaqqsu l-infjammazzjoni jew jipprevjenu r-rifjut tat-trapjant ta' organu.

Evita **t-tilqim** waqt it-trattament b'Qarziba u ghal 10 gimghat wara dan.

Tqala, treddigh u fertilita

Jekk inti tqila jew qed tredda', tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Jekk inti mara ta' eta li jista' jkollok it-tfal kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Qarziba. Huwa rrakkomandat li tuza kontraċezzjoni ghal 6 xhur wara l-waqfien tat-trattament b'Qarziba. Tista' tuza biss Qarziba jekk it-tabib tieghek jivvaluta li l-beneficċji jghelbu r-riskji ghall-fetu.

Ghid lit-tabib tieghek jekk qiegħda tredda'. Treddax waqt it-trattament b'Qarziba u ghal 6 xhur wara l-ahhar doza. Mhux magħruf jekk il-medicina tistax tgħaddi fil-halib tas-sider tal-bniedem.

Sewqan u thaddim ta' magni

Qarziba għandu diversi effetti sekondarji li jista' jaffettwaw il-hila tieghek biex issuq u thaddem il-magni. Twettaqx dawn l-attivitajiet jekk il-hila tieghek biex tikkoncentra u tirreagixxi hija affettwata.

3. Kif ghandek tuza Qarziba

Tabib esperjenzat fl-użu ta' medicini għat-trattament tal-kanċer ser jissorvelja t-trattament tieghek. Dan se jingħata lilek minn tabib jew infermiera waqt li inti tkun l-isptar. Dan jingħata f'wahda mill-vini tieghek (infużjoni ġol-vina) normalment bl-użu ta' tubi speċjali (katiters) u pompa. Waqt u wara l-infużjoni, inti se tiġi ċċekkjat b'mod regolari għal effetti sekondarji relatati mal-infużjoni.

Qarziba se jingħata lilek f'ħames korsijiet ta' trattament ta' 35 jum u l-infużjoni se ddom 5 jew 10 ijiem fil-bidu ta' kull kors. Id-doza rakkomandata hija **100 mg ta' dinutuximab beta għal kull metru kwadru ta' superfiċje tal-ġisem għal kull kors ta' trattament**. It-tabib se jikkalkula l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tieghek mit-tul u l-piz tieghek.

Jekk it-tabib tieghek jikkunsidra l-ġhoti flimkien ta' interleukin-2, dan se jingħata darbtejn, minn injezzjoni taht il-ġilda, kull darba għal 5 ijiem konsekuttivi (qabel u waqt it-trattament b'Qarziba).

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ghid lit-tabib jew lill-infermiera tieghek minnufih jekk tinnota xi waħda minn dawn li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- nefha rapida tad-dirgħajn, tar-riglejn u ta' partijiet oħra tal-ġisem, tnaqqis rapidu fil-pressjoni tad-demmm, sturdament u diffikultajiet biex tiehu nifs (sindrome ta' tnixxija kapillari)
- uġigh fl-istonku, fil-gerżuma, fis-sider, fil-wiċċ, fl-idejn, fis-saqajn, fir-riglejn, fid-dirgħajn, fid-dahar, fl-ġhonq, fil-ġogi jew fil-muskoli.
- reazzjonijiet allergiċi u sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokina bħal nefha tal-wiċċ jew tal-gerżuma, diffikultajiet biex tiehu nifs, sturdament, horriqija, taħbit tal-qalb mġhaġġel jew evidenti, pressjoni tad-demmm baxxa, horriqija, raxx, deni, jew dardir.

Effetti sekondarji oħra u l-frekwenzi tagħhom jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- deni, tertir ta' bard
- rimettar, dijarea, stitikezza
- infjammazzjoni tal-ħalq u x-xufftejn (stomatite)
- sogħla
- ħakk, raxx
- pressjoni tad-demmm baxxa, taħbit tal-qalb mġhaġġel
- nuqqas ta' ossiġenu
- nefha tat-tessut (fil-wiċċ, fix-xoffa, madwar l-ġhajnejn, fir-riglejn t' isfel)
- zieda fil-piż
- infezzjoni, b' mod partikolari infezzjoni assoċjata mal-katiter li jwassal il-medicina
- uġigh ta' ras
- pupilli dilatati jew reazzjonijiet anormali tal-pupilli
- testijiet tad-demmm jew tal-awrina anormali (ċelloli tad-demmm jew komponenti oħrajn, funzjoni tal-fwied, funzjoni tal-kliewi)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- infezzjoni ta' theddida għall-ħajja (sepsis)
- aċċessjonijiet
- aġitazzjoni, ansjetà
- disturbi fin-nervituri fid-dirgħajn u/jew fir-riglejn (b' sensazzjonijiet anormali jew dgħjufija), sturdament, roġħda, spażmi fil-muskoli
- paralizi tal-muskoli tal-ġhajnejn, vista mċajpra, sensitività għad-dawl, nefha fir-retina
- pressjoni għolja tad-demmm
- insuffiċjenza kardijaka, fluwidu madwar il-qalb
- insuffiċjenza respiratorja, fluwidu fil-pulmun
- kostrizzjoni f' daqqa tal-pajpijiet tan-nifs (bronkospażmu, spażmu tal-laringi), tehid rapidu tan-nifs
- nuqqas t' aptit, dardir, nefha addominali, akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-kavità addominali
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, problemi tal-ġilda bħal ħmura, ġilda xotta, ekżema, għaraq eċċessiv, reazzjoni għad-dawl
- ma tkunx tista' tgħaddi l-awrina jew tgħaddi volum imnaqqas tal-awrina
- tnaqqis fil-piż, telf ta' fluwidi (deidrazzjoni)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- xokk minħabba volum tal-fluwidu tal-ġisem imnaqqas
- formazzjoni ta' emboli tad-demmm fil-vini tad-demmm žgħar (koagulazzjoni intravaskulari mifruxa)
- tip ta' allergija (marda tas-serum) b' deni, raxx, infjammazzjonijiet tal-ġogi
- disturb tal-moħħ ikkaratterizzat minn uġigh ta' ras, konfużjoni, aċċessjonijiet u telf tal-vista (sindrome tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri)
- infjammazzjoni tal-intestini, ħsara lill-fwied
- insuffiċjenza tal-kliewi
- kundizzjoni li fiha xi wħud mill-vini žgħar fil-fwied jiġu ostakolati (marda venookkulżiva).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Qarziba

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi frigg (2°C – 8°C). Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Ladarba jinfetaħ, Qarziba huwa maħsub għal użu immedjat.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Qarziba

- Is-sustanza attiva hija dinutuximab beta.
1 mL ta' konċentrat fih 4.5 mg ta' dinutuximab beta. Kull kunjett fih 20 mg ta' dinutuximab beta f'4.5 mL.
- L-ingredjenti l-oħra huma histidine, sukrożju, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet, aċidu idrokloriku (għall-aġġustament tal-pH).

Kif jidher Qarziba u l-kontenut tal-pakkett

Qarziba huwa likwidu bla kulur għal kemmxejn isfar, ipprovdut f' kunjett tal-ħġieg trasparenti b' tapp tal-lastiku u sigill tal-aluminju.

Kull kartuna fiha kunjett 1.

- **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

- **Manifattur**

Millmount Healthcare Ltd
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
K32 YD60
L-Irlanda

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi ohrajn ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohrajn dwar mard rari u kura.

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-sahha biss:

Qarziba huwa ristrett għall-użu fl-isptar biss u jrid jinghata taht is-supervizjoni ta' tabib esperjenzat fl-użu ta' terapiji onkologici. Dan irid jinghata minn professjonista fil-kura medika ppreparat biex jimmanigġja reazzjonijiet allergici severi inkluż l-anafilassi f' ambjent fejn is-servizzi ta' risuxxitazzjoni shiha huma disponibbli immedjatament.

Pozologija

It-trattament b' dinutuximab beta jikkonsisti f' 5 korsijiet konsekuttivi, fejn kull kors ikun jinkludi 35 jum. Id-doża individwali tiġi ddeterminata abbaži tal-erja tas-superficije tal-gisem u jenhtieg li tkun total ta' 100 mg/m² għal kull kors.

Huma possibbli zewg modi ta' għoti:

- infużjoni kontinwa matul l-ewwel 10 ijiem ta' kull kors (total ta' 240 siegħa) bid-doża ta' kuljum ta' 10 mg/m²
- jew hames infużjonijiet kuljum ta' 20 mg/m² mogħtija fuq medda ta' 8 sigħat, fl-ewwel 5 ijiem ta' kull kors.

Jekk IL-2 jiġi kkombinat ma' dinutuximab beta, dan għandu jinghata bhala injezzjonijiet taht il-gilda għal 5 ijiem konsekuttivi darbtejn matul kull kors. L-ewwel trattament ta' 5 ijiem jenhtieg li jibda 7 ijiem qabel l-ewwel infużjoni ta' dinutuximab beta. It-tieni trattament ta' 5 ijiem b' IL-2 jenhtieg li jibda fl-istess hin ma' infużjoni ta' dinutuximab beta (jiem 1 sa 5 ta' kull kors). IL-2 jinghata bhala 6×10⁶ IU/m²/jum, li jirrizulta f' doża totali ta' 60×10⁶ IU/m²/kors.

Preparazzjoni tal-infużjoni

Is-soluzzjoni għall-infużjoni trid tiġi ppreparata taht kundizzjonijiet asettici. Is-soluzzjoni ma tridx tiġi esposta għal xemx jew shana diretta.

Id-doża ta' kuljum speçifika għall-pazjent ta' Qarziba tiġi kkalkulata abbaži tal-erja tas-superficije tal-gisem. Qarziba jenhtieg li jiġi dilwit b' mod asettiku għad-doża/koncentrazzjoni speçifika għall-pazjent b' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) ta' klorur tas-sodju għal infużjoni li fiha 1 % albumina umana (eż. 5 mL albumina umana 20 % għal kull 100 mL ta' soluzzjoni tal-klorur tas-sodju).

- Għal infużjonijiet kontinwi, is-soluzzjoni għall-infużjoni tista' tiġi ppreparata għidida fuq baži ta' kuljum, jew biżżejjed għal massimu ta' 5 ijiem ta' infużjoni kontinwa. Id-doża ta' kuljum hija 10 mg/m². L-ammont ta' soluzzjoni għall-infużjoni kuljum (fi hdan kors ta' trattament ta' 10 ijiem konsekuttivi) jenhtieg li jkun 48 mL; b' 240 mL għal doża ta' 5 ijiem. Huwa rakkomandat li tiġi ppreparata soluzzjoni ta' 50 mL f' siringa ta' 50 mL, jew 250 mL f' borża tal-infużjoni adattata għall-pompa tal-infużjoni użata, jiġifieri mili żejjed ta' 2 mL (siringa) jew 10 mL (borża tal-infużjoni) sabiex jiġu permessi volumi mejtin tas-sistemi tal-infużjoni.
- Għal infużjonijiet ripetuti kuljum, id-doża ta' kuljum hija 20 mg/m² u d-doża kkalkulata jenhtieg li tiġi dilwita f' 100 mL ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9 %) li fih 1% albumina umana.

Għoti tal-infużjoni

Is-soluzzjoni għall-infużjoni jenhtieg li tinghata permezz ta' linja ġol-vina periferali jew çentrali. Aġenti ohrajn li jinghataw flimkien ġol-vina jenhtieg li jinghataw permezz ta' linja tal-infużjoni

separata. Il-kontenitur għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak qabel l-għoti. Huwa rakkomandat li waqt l-infużjoni jintuża filtru fil-linja ta' 0.22 mikrometru.

Għall-infużjonijiet kontinwi, jista' jiġi applikat kwalunkwe apparat mediku adattat għal infużjoni b'rata ta' 2 mL fis-siegħa, eż. pompi/infusors tal-infużjoni tas-siringa, pompi tal-infużjoni ambulatorji elettronici. Innota li l-pompi elastomeriċi mhumiex ikkunsidrati adatti f'kombinazzjoni ma' filtri f'linja.

Ħzin tas-soluzzjoni dilwita

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet sa 48 siegħa f'25°C (siringa ta' 50 mL) u sa 7 ijiem f'37°C (borża tal-infużjoni ta' 250 mL), wara ħzin kumulattiv fi friġġ (2°C – 8°C) għal 72 siegħa.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott jenħtieġ li jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax minnufih, il-ħinijiet ta' ħzin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 to 8°C, diment li d-dilwizzjoni tkun saret f'kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

Rimi

Kull fdal tal-prodott medycinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.