

Notkunarleiðbeiningar fyrir daratumumab (Darzalex[®])

Inngangur

Daratumumab er einstofna manna IgG1 κ mótefni sem binst CD38 próteininu sem er tjáð í háum gildum á yfirborði mergæxlafrumna sem og annarra frumgerða og vefja í mismunandi gildum. CD38 prótein gegnir mörgum hlutverkum eins og viðtakamiðlaðri viðloðun, að gefa boð og ensímvirkni. Sýnt hefur verið fram á að daratumumab hamlar á öflugan hátt in vivo vöxt æxlisfrumna sem tjá CD38. Miðað við rannsóknir in vitro getur verið að daratumumab nýti margþætta hrifilstarfsemi (effector functions) sem veldur ónæmismiðluðum dauða æxlisfrumna. Þessar rannsóknir benda til þess að daratumumab geti örvað sundrun æxlisfrumu í gegnum komplement-háð frumuskemmandi áhrif, mótefnaháð frumu-miðluð frumuskemmandi áhrif og mótefnaháð frumuát í illkynjun sem tjáir CD38. Undirtegundir af mergbæli-frumum (CD38+MDSC), T stýrifrumum (CD38+Tregs) og B frumum (CD38+ Bregs) fækkar vegna sundrunar frumu fyrir tilstilli daratumumabs. Þekkt er að T-frumur (CD3+, CD4+ og CD8+) tjá einnig CD38, háð þroskastigi og stöðu virkjunar. Marktækar hækkningar á heildartalningu CD4+ og CD8+ T-frumna og hlutfalli eitelfrumna komu fram við meðferð með daratumumabi í útlægu heilblóði og beinmerg. Að auki staðfesti T-frumu viðtaka DNA raðgreining að T-frumu einræktun var aukin við meðferð með daratumumabi sem bendir til ónæmistemprunaráhrifa sem geta haft áhrif á klíniska svörun. Daratumumab örvaði stýrðan frumudauða in vitro eftir Fc miðlaða krosstengingu. Að auki tempraði daratumumab CD38 ensímvirkni, hamlaði cyclasa ensímvirkni og örvaði virkni hydrolasa. Mikilvægi þessara in vitro áhrifa við klínískar aðstæður og hvaða þýðingu þau hafa fyrir æxlisvöxt er ekki vel þekkt.

Ónæmissvörun

Sjúklingar á einlyfjameðferð með daratumumabi (n=199) og samsettri meðferð (n=299) voru metnir með tilliti til and-meðferðar mótefnasvörunar við daratumumabi á mörgum tíma-punktum meðan á meðferð stóð og í allt að 8 vikur eftir að meðferð lauk. Eftir að meðferð með daratumumabi hófst var engin sjúklinganna sem var á einlyfjameðferð og 2 (0,7%) sjúklingar á samsettri meðferð með jákvæða svörun fyrir mótefnum gegn daratumumabi; 1 af sjúklingunum á samsettri meðferð myndaði skammvinn hlutleysandi mótefni gegn daratumumabi. Mæliaðferðin sem notuð er hefur þó takmarkanir við greiningu and-daratumumab mótefna við háa þéttni daratumumabs. Þess vegna gæti verið að tíðni þróunar mótefnis hafi ekki verið áreiðanlega ákvörðuð.

Verkun og öryggi

Einlyfjameðferð

Í tveimur opnum rannsóknum var sýnt fram á verkun og öryggi daratumumabs einlyfjameðferðar við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið mergæxli sem svaraði

ekki meðferð, sem fengið höfðu áður meðferð sem fól í sér próteasómhemil og ónæmistemprandi lyf og höfðu sýnt versnun sjúkdóms í síðustu meðferð. Í rannsókn MMY2002 fengu 106 sjúklingar með endurkomið og þrálátt mergæxli 16 mg/kg af daratumumabi þar til sjúkdómur versnaði. Miðgildi aldurs sjúklinga var 63,5 ára (bil: 31 til 84 ára), 11% sjúklinga voru ≥ 75 ára, 49% voru karlar og 79% voru af hvítum kynþætti. Sjúklingar höfðu áður fengið að miðgildi 5 fyrri tegundir meðferða. Áttatíu prósent sjúklinga hafði áður fengið samgena stofnfrumuígræðslu. Fyrri meðferðir voru m.a. bortezomib (99%), lenalidomid (99%), pomalidomid (63%) og carfilzomib (50%). Við upphaf höfðu 97% sjúklinga ekki svarað síðustu tegund meðferðar, 95% svöruðu hvorki próteasómhemli né ónæmistemprandi lyfi, 77% svöruðu ekki alkýlerandi lyfi, 63% svöruðu ekki meðferð með pomalidomidi og 48% sjúklinga svöruðu ekki meðferð með carfilzomibi.

Heildarsvörunarhlutfall í MMY2002 var svipað óháð tegund fyrri meðferðar gegn mergæxli. Við endurskoðun á lifun með miðgildi tímalengdar eftirfylgni 14,7 mánuði, var miðgildi heildarlifunar 17,5 mánuðir (95% CI: 13,7; ekki hægt að meta). Í rannsókn GEN501, fengu 42 sjúklingar með endurkomið mergæxli sem svaraði ekki meðferð 16 mg/kg af daratumumabi þar til sjúkdómur versnaði. Miðgildi aldurs sjúklinga var 64 ára (bil: 44 til 76 ára), 64% voru karlar og 76% voru af hvítum kynþætti. Sjúklingar í þessari rannsókn höfðu áður fengið að miðgildi 4 fyrri tegundir meðferða. Sjötíu og fjögur prósent sjúklinga hafði áður fengið samgena stofnfrumuígræðslu. Fyrri meðferðir voru m.a. bortezomib (100%), lenalidomid (95%), pomalidomid (36%) og carfilzomib (19%). Við upphaf höfðu 76% sjúklinga ekki svarað síðustu tegund meðferðar, 64% svöruðu hvorki próteasómhemli né ónæmistemprandi lyfi, 60% svöruðu ekki alkýlerandi lyfi, 36% svöruðu ekki meðferð með pomalidomidi og 17% sjúklinga svöruðu ekki meðferð með carfilzomibi. Fyrirfram skipulögð bráðabirgðagreining sýndi að meðferð með daratumumabi 16 mg/kg leiddi til 36% heildarsvörunarhlutfalls með 5% algera svörun og 5% mjög góð hlutasvörun. Miðgildistími að svörun var 1 (bil: 0,5 til 3,2) mánuðir. Miðgildi tímalengdar svörunar náðist ekki (95% CI: 5,6 mánuðir; ekki hægt að meta). Við endurskoðun á lifun með miðgildi tímalengdar eftirfylgni 15,2 mánuði, var miðgildi heildarlifunar ekki náð (95% CI: 19,9; ekki hægt að meta), með 74% þátttakenda ennþá lifandi.

Samsett meðferð með lenalidomidi

Rannsókn MMY3003, opin, slembuð III. stigs rannsókn með virkum samanburði, bar saman meðferð með daratumumabi 16 mg/kg ásamt lenalidomidi og lágskammta dexametasoni (DRd) við meðferð með lenalidomidi og lágskammta dexametasoni (Rd) hjá sjúklingum með endurkomið mergæxli eða mergæxli sem svaraði ekki fyrri meðferð, sem fengið höfðu a.m.k. eina fyrri meðferð. Lenalidomid (25 mg einu sinni á dag til inntöku á dögum 1-21 í endurteknum 28-daga [4-vikna] meðferðarhring) var gefið með lágskammta dexametasoni 40 mg/viku (eða minni skammtur 20 mg/viku fyrir sjúklinga >75 ára eða með líkamsþyngdarstuðul [BMI] $< 18,5$). Á innrennislisdögum daratumumabs voru 20 mg af dexametason skammtinum gefin sem forlyf fyrir innrennsli og afgangurinn var gefinn daginn eftir innrennslið. Meðferð var haldið áfram í báðum örmum þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Samtals 569 sjúklingum var slembiraðað, 286 í DRd arminn og 283 í Rd arminn. Lýðfræðilegir þættir og einkenni sjúkdóms voru í upphafi svipuð hjá daratumumab arminum og viðmiðunararminum. Miðgildi aldurs sjúklinga var 65 ára (bil

34 til 89 ára) og 11% voru ≥ 75 ára. Meirihluti sjúklinga (86%) fékk fyrri meðferð með próteasómhemli, 55% sjúklinga hafði fengið fyrri meðferð með ónæmistemprandi lyfi, þ.á.m. 18% sjúklinga sem höfðu áður fengið lenalidomid og 44% sjúklinga höfðu fengið bæði próteasómhemil og ónæmistemprandi lyf. Í upphafi höfðu 27% sjúklinga ekki svarað síðustu tegund meðferðar. Átján prósent (18%) sjúklinga svöruðu ekki próteasómhemli eingöngu og 21% svöruðu ekki bortezomibi. Sjúklingar sem svöruðu ekki lenalidomidi voru útilokaðir frá rannsókninni. Rannsókn MMY3003 sýndi fram á að lifun án versunar (progression free survival) í DRd arminum var betri borin saman við Rd arminn. Miðgildi lifunar án versunar var ekki náð í DRd arminum og var 18,4 mánuðir í Rd arminum (áhættuhlutfall = 0,37, 95% CI: 0,27; 0,52, $p < 0,0001$), sem táknar 63% minni hættu á versnun sjúkdóms eða dauðsfalli hjá sjúklingum sem fengu meðferð með DRd.

Samsett meðferð með bortezomibi

Rannsókn MMY3004, opin, slembuð III. stigs rannsókn með virkum samanburði, bar saman meðferð með daratumumab 16 mg/kg ásamt bortezomibi og dexametasoni (DVd) við meðferð með bortezomibi og dexametasoni (Vd) hjá sjúklingum með endurkomið mergæxli eða mergæxli sem svaraði ekki fyrri meðferð, sem höfðu fengið a.m.k. eina fyrri meðferð. Bortezomib var gefið með inndælingu undir húð eða í innrennsli í bláæð í skammti 1,3 mg/m² líkamsyfirborð tvisvar sinnum í viku í tvær vikur (dagar 1, 4, 8 og 10) í endurteknum 21 dags (3-vikna) meðferðarhring, í samtals 8 hringi. Dexametason var gefið til inntöku í skammti 20 mg á degi 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 í hverjum af bortezomib hringunum 8 (80 mg á viku í tveimur af þremur vikum bortezomib hringsins) eða í minni skammti með 20 mg/viku fyrir sjúklinga >75 ára, með líkamsþyngdarstuðul (BMI) $< 0,0001$), sem táknar 61% minni hættu á versnun sjúkdóms eða dauðsfalli hjá sjúklingum sem fengu meðferð með DVd miðað við Vd

Ábendingar

Daratumumab er ætlað:

- sem einlyfjameðferð til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við endurkomnu mergæxlis sem svarar ekki fyrri meðferð sem fól í sér próteasómhemil og ónæmistemprandi lyf og sjúkdómur hefur versnað á síðustu meðferð.
- í samsettri meðferð með lenalidomidi og dexametasoni, eða bortezomibi og dexametasoni, til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem fengið hafa a.m.k. eina fyrri meðferð.

Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.

Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar ($> 20\%$) í aðgreindum slembuðum samanburðarrannsóknum voru viðbrögð tengd innrennsli, þreyta, ógleði, niðurgangur, vöðvakrampar, hiti, hósti, mæði, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og sýkingar í efri öndunarvegi. Að auki hefur oft verið greint frá útlímabjúg og útlægum skyntaugakvilla við samsetta meðferð með bortezomibi.

Alvarlegar aukaverkanir voru lungnabólga, sýkingar í efri öndunarvegi, influensa, hiti, niðurgangur, gáttatif.

Viðbrögð tengd innrennsli

Í klínískum rannsóknum (einlyfjameðferð og samsettar meðferðir; N=820) var tíðni viðbragða, af öllum stigum, sem tengdust innrennsli 46% við fyrsta innrennsli daratumumabs, 2% við annað innrennsli og 3% við síðari innrennsli. Minna en 1% sjúklinga fengu viðbrögð tengd innrennsli af 3. stigi við annað eða síðari innrennsli. Miðgildi tíma þar til viðbrögð komu fram var 1,4 klst. (bil: 0,02 til 72,8 klst.). Tíðni hléa á innrennsli vegna viðbragða var 42%. Miðgildi tímalengdar innrennslis fyrir 1. innrennsli var 7 klst., fyrir 2. innrennsli var 4,3 klst. og fyrir síðari innrennsli var 3,5 klst. Alvarleg (3. stigs) viðbrögð tengd innrennsli voru m.a. berkjukrampi, mæði, bjúgur í barkakýli, lungnabjúgur, súrefnisskortur og háþrýstingur. Önnur viðbrögð tengd innrennsli (öll stig, $\geq 5\%$) voru nefstífla, hósti, kuldahrollur, erting í hálsi, uppköst og ógleði.

Skammtar og lyfjagjöf

Gefa skal lyf fyrir og eftir innrennsli til að minnka hættuna á viðbrögðum tengdum innrennsli með daratumumabi.

Venjulegur skammur við einlyfjameðferð og í samsettri meðferð með lenalidomidi (4-vikna meðferðarhringur):

Ráðlagður skammtur er daratumumab 16 mg/kg líkamsþyngdar gefið í innrennsli í bláæð samkvæmt eftirfarandi: Vikur 1 til 8: vikulega (samtals 8 skammtar); vikur 9 til 24: á tveggja vikna fresti (samtals 8 skammtar); vika 25 og áfram þar til sjúkdómur versnar: á fjögurra vikna fresti.

Aðlöguð skammtaáætlun við samsetta meðferð með bortezomibi (3-vikna meðferðarhringur):

Ráðlagður skammtur er daratumumab 16 mg/kg líkamsþyngdar gefið í innrennsli í bláæð samkvæmt eftirfarandi: Vikur 1 til 9: vikulega (samtals 9 skammtar); vikur 10 til 24: á þriggja vikna fresti (samtals 5 skammtar); vika 25 og áfram þar til sjúkdómur versnar: á fjögurra vikna fresti.

Meðferð skal hætt ef sjúkdómurinn ágerist.

Skammtaminnkun daratumumabs er ekki ráðlögð. Skammti getur þurft að seinka til að blóðfrumufjöldi nái jafnvægi á ný ef fram koma eitrunaráhrif á blóðmynd.

Innrennslisraði

Eftir þynningu á að gefa daratumumab innrennsli í bláæð með upphaflegum innrennslisraða eins og sýnt er í töflunni hér fyrir neðan. Stigaukningu á innrennslisraða má aðeins íhuga ef engin viðbrögð tengd innrennsli koma fram.

Tafla: Innrennslishraði fyrir lyfjagjöf með daratumumab

	Rúmmál þynningar	Upphaflegur innrennslishraði (fyrsta klst.)	Stigaukning innrennslishraða ^a	Hámarks innrennslishraði
Fyrsta innrennsli	1000 mL	50 ml/klst.	50 ml/klst. á hverri klst.	200 ml/klst.
Annað innrennsli^b	500 mL	50 ml/klst.	50 ml/klst. á hverri klst.	200 ml/klst.
Síðari innrennsli^c	500 mL	100 ml/klst.	50 ml/klst. á hverri klst.	200 ml/klst.

a Stigaukning innrennslishraða má aðeins íhuga ef engin viðbrögð eru við innrennslinu.

b Þynningarrúmmál 500 ml má einungis nota ef engin ≥ 1 . stigs viðbrögð tengd innrennsli komu fram á fyrstu 3 klst. fyrsta innrennslis. Annars á að halda áfram með innrennslisrúmmál 1.000 ml og leiðbeiningar fyrir fyrsta innrennslið.

c Breyttan upphafshraða við síðari innrennsli (þ.e. þriðja innrennsli og síðari) má einungis nota ef engin ≥ 1 . stigs viðbrögð tengd innrennsli við lokainnrennslishraða ≥ 100 ml/klst. komu fram við fyrstu tvö innrennslin. Annars á að halda áfram með leiðbeiningar fyrir annað innrennslið.

Meðferð við viðbrögðum tengdum innrennsli

Greint var frá viðbrögðum tengdum innrennsli hjá u.þ.b. helmingi allra sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með daratumumab. Hafið eftirlit með slíkum sjúklingum meðan á innrennsli stendur og á tímabilinu eftir innrennsli. Meirihluti af viðbrögðum tengdum innrennsli komu fram við fyrsta innrennsli. Fjögur prósent allra sjúklinga fengu viðbrögð tengd innrennsli við fleiri en eitt innrennsli. Alvarleg viðbrögð hafa komið fram, þ.á.m. berkjukrampi, súrefnis-skortur, mæði, háþrýstingur, bjúgur í barkakýli og lungnabjúgur. Einkenni voru fyrst og fremst nefstífla, hósti, erting í hálsi, kuldahrollur, uppköst og ógleði. Sjaldgæfari einkenni voru hvæsandi andardráttur, ofnæmisnefslímubólga, hiti, óþægindi fyrir brjósti, kláði og lágþrýstingur. Sjúklingar eiga að fá forlyfjagjöf sem felur í sér andhistamín, hitalækkandi lyf og barkstera til að minnka hættuna á viðbrögðum tengdum innrennsli fyrir meðferð með daratumumab. Stöðva skal innrennsli með daratumumab ef fram koma viðbrögð tengd innrennsli, af hvaða stigi sem er. Hefja skal lækni meðferð/stuðningsmeðferð við viðbrögðum tengdum innrennsli eftir þörfum. Minnka á innrennslishraðann þegar innrennsli er hafið að nýju. Til að minnka hættuna á seinkuðum viðbrögðum tengdum innrennsli á að gefa öllum sjúklingum barkstera til inntöku eftir innrennsli með daratumumab. Að auki á að íhuga lyfjagjöf eftir innrennsli (t.d. barkstera til innöndunar, skjótvirk og langvirk berkjuvíkkandi lyf) hjá sjúklingum með sögu um langvinnan lungnateppusjúkdóm til að meðhöndla vanda-mál tengd öndun ef þau koma fram.

Gefa skal lyf fyrir innrennsli til að minnka hættuna á viðbrögðum tengdum innrennsli fyrir meðferð með daratumumab. Komi fram viðbrögð tengd innrennsli, af hvaða stigi/alvarleika sem er, á tafarlaust að stöðva meðferð með daratumumab innrennsli og bregðast við einkennum.

Meðferð við viðbrögðum tengdum innrennsli geta kallað á minnkun innrennslishraða eða að meðferð með daratumumab sé hætt

- 1-2. stigs (væg til í meðallagi): Þegar einkenni viðbragða hjaðna skal halda innrennslinu áfram með a.m.k. helmingi minni hraða en þegar viðbrögðin tengd innrennsli komu fram. Ef sjúklingurinn fær ekki frekari viðbrögð tengd innrennsli má stigauka innrennslishraðann með hléum eins og við á klínískt upp að hámarkshraða 200 ml/klst.
- 3. stigs (alvarleg): Þegar einkenni viðbragða hjaðna má íhuga að hefja aftur innrennsli með a.m.k. helmingi minni hraða en þegar viðbrögðin tengd innrennsli komu fram. Ef sjúklingurinn fær ekki frekari viðbrögð tengd innrennsli má stigauka innrennslishraðann með hléum eins og við á. Aðgerðina hér á undan á að endurtaka ef aftur koma fram einkenni af 3. stigi. Hættið alveg meðferð með daratumumab ef 3. stigs eða meiri viðbrögð tengd innrennsli koma fram í þriðja skipti.
- 4. stigs (lífshættuleg): Hættið alveg meðferð með daratumumab.

Ráðlögð samhliða lyfjagjöf

Lyfjagjöf fyrir innrennsli

Til að minnka hættu á viðbrögðum tengdum innrennsli skal gefa öllum sjúklingum lyf fyrir innrennslið 1-3 klst. fyrir hvert innrennsli af daratumumab á eftirfarandi hátt:

- Barksteri (langvirkur eða verkar í meðallagi langan tíma)
Einlyfjameðferð:
Metylprednisólón 100 mg eða jafngildur skammtur gefinn í bláæð. Eftir annað innrennslið má minnka skammt barkstera (metylprednisólón 60 mg til inntöku eða í bláæð).
Samsett meðferð:
Dexametason 20 mg gefið fyrir hvert innrennsli af daratumumab. Dexametason er gefið í bláæð fyrir fyrsta innrennslið af daratumumab og íhuga má inntöku lyfsins fyrir seinni innrennsli.
- Hitalækkandi lyf (parasetamól til inntöku 650 til 1.000 mg)
- Andhistamín (diphenhýdrámín 25 til 50 mg til inntöku eða í bláæð eða sambærileg lyf).

Lyfjagjöf eftir innrennsli

Lyfjagjöf eftir innrennsli á að gefa til að minnka hættuna á seinkuðum viðbrögðum tengdum innrennsli á eftirfarandi hátt:

Einlyfjameðferð:

Gefa skal barkstera til inntöku (20 mg metylprednisólón eða jafngildan skammt af barkstera sem verkar í meðallagi langan tíma eða langvirkan í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar) á fyrstu tveimur dögum eftir allar innrennslisgjafir (byrja daginn eftir innrennslið).

Samsett meðferð:

Íhuga skal að gefa lágan skammt af metylprednisólón (≤ 20 mg) eða jafngilt lyf daginn eftir innrennsli með daratumumab. Ef barksteri (t.d. dexametason) er aftur á móti gefinn sem sértæk bakgrunnsmeðferð daginn eftir innrennsli með daratumumab er ekki víst að þörf sé á viðbótar lyfjagjöf eftir innrennsli.

Hjá sjúklingum með sögu um langvinnan lungnateppusjúkdóm á að auki að íhuga lyfjagjöf eftir innrennsli sem felur í sér skjótvirk og langvirk berkjuvíkkandi lyf og barkstera til innöndunar. Eftir 5 fyrstu fjögur innrennsli má, ef sjúklingurinn fær ekki veruleg viðbrögð tengd innrennslinu, hætta lyfjagjöf til innöndunar eftir innrennsli eftir ákvörðun læknisins.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn endurvirkjun herpes zoster veiru

Íhuga skal fyrirbyggjandi veiruhemjandi meðferð til að koma í veg fyrir endurvirkjun herpes zoster veiru.

Truflun á óbeinu andglóbúlín prófi (óbeint Coombs próf)

Daratumumab binst CD38 sem finnst í lágum gildum á rauðum blóðkornum og getur valdið jákvæðu óbeinu Coombs prófi. Daratumumab miðluð jákvæð óbein Coombs svörun getur varað í allt að 6 mánuði eftir síðasta innrennsli með daratumumabi. Hafa þarf í huga að daratumumab bundið við rauð blóðkorn getur valdið því að ekki mælast mót efni gegn vægum mót efnavökum í sermi sjúklingsins. Ákvörðun ABO og Rh blóðflokks sjúklings verður ekki fyrir áhrifum. Flokka skal sjúklinga og skima áður en meðferð með daratumumabi er hafin. Íhuga má svipgerðargreiningu áður en meðferð með daratumumabi er hafin í samræmi við starfsvenjur á hverjum stað. Arfgerðargreining rauðra blóðkorna verður ekki fyrir áhrifum af daratumumabi og má framkvæma hvenær sem er. Ef blóðgjöf er fyrirhuguð á að láta blóðbanka vita af þessari truflun á óbein andglóbúlín próf. Ef grípa þarf til blóðgjafar í neyð má gefa ABO/RhD-samrýmanleg rauð blóðkorn, sem ekki eru krossprófuð, í samræmi við starfsvenjur blóðbanka á hverjum stað.

Milliverkanir:

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Umsóknarferli

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, upplýsingar um sjúkdóm, færnimat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt í 6 mánuði. Þurfi sjúklingur á frekari meðferð að halda þarf að sækja um heimild að nýju þar sem árangursmat meðferðarinnar liggur fyrir. Ágreiningi varðandi afgreiðslu umsóknar skal vísað til framkvæmdastjóra lækningar Landspítalans, til endanlegs úrskurðar.

Höfundur og ábyrgðarmaður

Sigurður Yngvi Kristinsson, læknir

Leiðbeiningar þessar voru unnar í nóvember 2017 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrir ef ástæða þykir til.