

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Qarziba 4,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un mililitro de concentrado contiene 4,5 mg de dinutuximab beta.
Cada vial contiene 20 mg de dinutuximab beta en 4,5 ml.

El dinutuximab beta es un anticuerpo monoclonal IgG1 híbrido de ratón-humano producido en una línea celular de mamíferos (CHO) mediante ingeniería genética.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión
Líquido incoloro a ligeramente amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Qarziba está indicado para el tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo en pacientes de 12 meses de edad o mayores que han recibido previamente quimioterapia de inducción y que han alcanzado al menos una respuesta parcial, seguida de tratamiento mieloablatoivo y trasplante de células madre, así como en pacientes con antecedentes de neuroblastoma recidivante o refractario al tratamiento, con o sin enfermedad residual. Antes del tratamiento del neuroblastoma recidivante se debe estabilizar la enfermedad, si esta está activa, mediante otras medidas adecuadas.

En pacientes con antecedentes de enfermedad recidivante/refractario al tratamiento y en pacientes que no han alcanzado una respuesta completa después del tratamiento de primera línea, Qarziba se debe combinar con interleucina-2 (IL-2).

4.2 Posología y forma de administración

Qarziba está limitado exclusivamente a uso hospitalario y se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de tratamientos oncológicos. Debe ser administrado por un profesional sanitario preparado para tratar reacciones alérgicas graves, tales como la anafilaxia en un entorno en el que se pueda disponer inmediatamente de servicios completos de reanimación.

Posología

El tratamiento con Qarziba consta de 5 ciclos consecutivos, cada uno de 35 días. La dosis individual se determina en función del área de superficie corporal y deber ser de un total de 100 mg/m² por ciclo.

Hay dos modos de administración posibles:

- perfusión continua durante los 10 primeros días de cada ciclo (un total de 240 horas) con una dosis diaria de 10 mg/m²
- o 5 perfusiones diarias de 20 mg/m² administradas durante 8 horas en los 5 primeros días de cada ciclo.

Cuando se combine IL-2 con Qarziba, se debe administrar en forma de inyecciones subcutáneas de 6×10^6 UI/m² al día, durante 2 periodos de 5 días consecutivos, para una dosis total de 60×10^6 UI/m² por ciclo. El primer ciclo de 5-días se debe iniciar 7 días antes de la primera perfusión de dinutuximab beta y el segundo ciclo de 5-días se debe iniciar al mismo tiempo que la perfusión de dinutuximab beta (días 1 a 5 de cada ciclo de dinutuximab beta).

Antes de iniciar cada ciclo de tratamiento, se deben evaluar los parámetros clínicos indicados a continuación y se debe posponer el tratamiento hasta que se alcancen estos valores:

- valor de pulsioximetría > 94 % en aire ambiental
- función adecuada de la médula ósea: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 500/\mu\text{l}$, recuento de plaquetas $\geq 20.000/\mu\text{l}$, hemoglobina > 8,0 g/dl
- función hepática adecuada: valores de alanina-aminotransferasa (ALT)/aspartato-aminotransferasa (AST) < 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN)
- función renal adecuada: aclaramiento de creatinina o índice de filtración glomerular (IFG) > 60 ml/min·1,73 m²

Modificación de la dosis de dinutuximab beta

Según la evaluación que el médico realice de la gravedad de las reacciones adversas a dinutuximab beta, los pacientes pueden ser objeto de una reducción de la dosis del 50 % o de la interrupción temporal de la perfusión. Como consecuencia, se prolongará el periodo de perfusión o, si el paciente lo tolera, se podrá aumentar la velocidad de perfusión hasta 3 ml/h (perfusión continua) para administrar la dosis total.

Modificaciones recomendadas de la dosis de dinutuximab beta

Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Cualquiera	Grado 1-2	Disminuir la velocidad de perfusión al 50 %. Tras la resolución, reanudar la perfusión a la velocidad original.
Reacción de hipersensibilidad	p. ej., hipotensión	Interrumpir la perfusión y administrar medidas complementarias. Tras la resolución, reanudar la perfusión a la velocidad original.
Midriasis con reflejo fotomotor lento +/- fotofobia		Interrumpir la perfusión. Tras la resolución, reanudar la perfusión a una velocidad del 50 %
Cualquiera	Grado ≥ 3	Interrumpir la perfusión y administrar medidas complementarias. Reanudar la perfusión a una velocidad del 50 % si la reacción adversa se resuelve o mejora a un grado 1-2. Tras la resolución, aumentar a la velocidad original.
	Si recidiva	Suspender la perfusión. Reanudar el tratamiento al día siguiente si la reacción adversa se resuelve.

Reacción de hipersensibilidad	p. ej., broncoespasmo, angioedema	Interrumpir la perfusión inmediatamente y tratar la reacción adversa de manera adecuada (ver sección 4.4). Reanudar el tratamiento para los ciclos subsiguientes.
Síndrome de fuga capilar		Interrumpir la perfusión y administrar medidas complementarias. Reanudar la perfusión a una velocidad del 50 % si la reacción adversa se resuelve o mejora a un grado 1-2.
Neurotoxicidad central		Interrumpir la perfusión inmediatamente, descartar otros factores que puedan influir y tratar la reacción adversa de manera adecuada. Los datos disponibles sobre la reanudación del tratamiento son limitados, por lo que no se pueden hacer recomendaciones.

El tratamiento con dinutuximab beta se debe suspender de forma permanente si se producen las siguientes reacciones adversas:

- anafilaxia de grado 3 o 4
- neuropatía motora periférica de grado 2 prolongada
- neuropatía periférica de grado 3
- reacción adversa ocular con afectación de la visión de grado 3
- hiponatremia de grado 4 (< 120 mEq/l), a pesar de un tratamiento hídrico adecuado
- síndrome de fuga capilar recidivante o de grado 4 (requiere soporte con respirador)
- neurotoxicidad central grave que incluye los grados 3 o 4 con déficit neurológico prolongado importante sin ninguna razón detectable, neurotoxicidad recurrente de grado 1-3 y déficit neurológico permanente
- todos los grados del síndrome de encefalopatía posterior reversible y mielitis transversa

Insuficiencia renal y hepática

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal y hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Qarziba en niños menores de 12 meses. No se dispone de datos.

Forma de administración

Qarziba se administra mediante perfusión intravenosa. La solución se debe administrar a través de una vía intravenosa periférica o central. En caso de que se administren otros medicamentos de forma concomitante por vía intravenosa se deben administrar a través de una vía de perfusión diferente (ver sección 6.6).

Para las perfusiones continuas, la solución se administra a una velocidad de 2 ml por hora (48 ml al día) utilizando una bomba de perfusión.

Para las perfusiones diarias de 8 horas, la solución se administra a una velocidad de aproximadamente 13 ml por hora.

Antes de iniciar cada perfusión, se debe considerar siempre la posibilidad de administrar medicación previa (ver sección 4.4).

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda de grado 3 o 4, o crónica intensa.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Dolor

Suele aparecer dolor neuropático al comienzo del tratamiento y se requiere medicación previa con analgésicos, incluidos opioides intravenosos, antes de cada perfusión de dinutuximab beta. Se recomienda un tratamiento triple, que incluya analgésicos no opioides (conforme a las directrices de la OMS), gabapentina y opioides, para el tratamiento del dolor. La dosis individual puede variar ampliamente.

Analgésicos no opioides

Se deben usar analgésicos no opioides de forma permanente durante el tratamiento, por ejemplo, paracetamol o ibuprofeno.

Gabapentina

Se debe administrar inicialmente al paciente 10 mg/kg al día comenzando 3 días antes de la perfusión de dinutuximab beta. La dosis diaria de gabapentina se aumenta a 2×10 mg/kg al día por vía oral al día siguiente y a 3×10 mg/kg al día por vía oral el día anterior al comienzo de la perfusión de dinutuximab beta y posteriormente. La dosis única máxima de gabapentina es de 300 mg. Esta pauta de administración se debe mantener mientras el paciente lo requiera.

La gabapentina oral se debe retirar progresivamente tras la retirada gradual de la perfusión de morfina intravenosa, como muy tarde una vez que se haya interrumpido el tratamiento de perfusión con dinutuximab beta.

Opioides

El tratamiento con opioides es habitual con dinutuximab beta. El primer día de perfusión del primer ciclo requiere una dosis más alta que las dosis y ciclos posteriores.

- Antes del inicio de una perfusión continua de morfina intravenosa, se debe iniciar una perfusión en bolo de 0,02 a 0,05 mg/kg de morfina por hora 2 horas antes de la perfusión de dinutuximab beta.
- Posteriormente se recomienda una velocidad de administración de 0,03 mg/kg por hora de forma concomitante con la perfusión de dinutuximab beta.
- Con las perfusiones diarias de dinutuximab beta, la perfusión de morfina se debe continuar a una velocidad menor (por ejemplo, 0,01 mg/kg por hora) durante 4 horas después del final de la perfusión de dinutuximab beta.
- Con la perfusión continua, en respuesta a la percepción de dolor del paciente es posible retirar de forma gradual la morfina durante 5 días disminuyendo progresivamente su velocidad de administración (por ejemplo, a 0,02 mg/kg por hora, 0,01 mg/kg por hora, 0,005 mg/kg por hora).
- Si se requiere una perfusión continua de morfina durante más de 5 días, se debe reducir progresivamente el tratamiento en un 20 % por día después del último día de perfusión de dinutuximab beta.

Tras la retirada gradual de la morfina intravenosa, en caso de dolor neuropático intenso se puede administrar sulfato de morfina oral (0,2 a 0,4 mg/kg cada 4 a 6 horas) según sea necesario. Para el dolor neuropático moderado se puede administrar tramadol oral.

Reacciones de hipersensibilidad

Se pueden producir reacciones graves relacionadas con la perfusión, tales como el síndrome de liberación de citocinas, reacciones anafilácticas y reacciones de hipersensibilidad, a pesar del uso de medicación previa. La aparición de una reacción grave relacionada con la perfusión (incluido el síndrome de liberación de citocinas) requiere la suspensión inmediata del tratamiento con dinutuximab beta y puede precisar tratamiento de urgencia.

El síndrome de liberación de citocinas se manifiesta a menudo en un plazo de minutos a horas tras el inicio de la primera perfusión y se caracteriza por síntomas sistémicos tales como fiebre, hipotensión y urticaria.

Las reacciones anafilácticas pueden aparecer ya a los pocos minutos de la primera perfusión de dinutuximab beta y se suelen asociar a broncoespasmo y urticaria.

Medicación previa

Se debe administrar medicación previa antihistamínica (por ejemplo, difenhidramina) mediante inyección intravenosa aproximadamente 20 minutos antes del inicio de cada perfusión de dinutuximab beta. Se recomienda repetir la administración de medicación antihistamínica cada 4 a 6 horas según sea necesario durante la perfusión de dinutuximab.

Se debe vigilar estrechamente la aparición de anafilaxia y reacciones alérgicas en los pacientes, especialmente durante el primer y el segundo ciclo de tratamiento.

Tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad

Se debe tener disponible inmediatamente un antihistamínico, epinefrina y prednisolona para administración intravenosa del paciente durante la administración de dinutuximab beta para tratar las reacciones alérgicas potencialmente mortales. Se recomienda que el tratamiento de dichas reacciones incluya prednisolona administrada en bolo intravenoso, así como epinefrina administrada en bolo intravenoso cada 3 a 5 minutos según sea necesario, en función de la respuesta clínica. En caso de reacción de hipersensibilidad bronquial y/o pulmonar, se recomienda la administración de epinefrina por vía inhalatoria, que se debe repetir cada 2 horas en función de la respuesta clínica.

Síndrome de fuga capilar

El síndrome de fuga capilar se caracteriza por pérdida de tono vascular y extravasación de proteínas plasmáticas y líquido al espacio extravascular. El síndrome de fuga capilar se suele desarrollar horas después del inicio del tratamiento, mientras que se ha notificado que los síntomas clínicos (hipotensión y taquicardia) aparecen después de 2 a 12 horas. Se requiere un seguimiento meticuloso de las funciones circulatoria y respiratoria.

Trastornos neurológicos oculares

Se pueden producir trastornos oculares, ya que el dinutuximab beta se une a las células del nervio óptico. No es necesario modificar la dosis en caso de alteración de la acomodación visual que sea corregible con gafas siempre que se considere tolerable.

El tratamiento se debe interrumpir en pacientes que presenten una reacción adversa de grado 3 relacionada con la visión (esto es, pérdida subtotal de la visión conforme a la escala de toxicidad). En caso de problemas oculares, se debe derivar inmediatamente a los pacientes a un oftalmólogo.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos esporádicos de neuropatía periférica con Qarziba. Se deben evaluar los casos de neuropatía motora o sensitiva que tengan una duración mayor de 4 días y excluir causas no inflamatorias, tales como progresión de la enfermedad, infecciones, síndromes metabólicos o medicamentos concomitantes.

El tratamiento se debe suspender de forma permanente en pacientes que presenten debilidad prolongada objetiva atribuible a la administración de dinutuximab beta. En los pacientes con neuropatía moderada (grado 2) (neuropatía motora con o sin neuropatía sensitiva), el tratamiento se debe interrumpir y se puede reanudar una vez que se resuelvan los síntomas neurológicos.

Neurotoxicidad central

Se han notificado casos de neurotoxicidad central tras el tratamiento con Qarziba. Si se produce neurotoxicidad central, se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y tratar al paciente sintomáticamente; se deben descartar otros factores que puedan influir, tales como infección activa, diseminación metastásica del neuroblastoma al SNC o medicación neurotóxica concomitante.

Se debe interrumpir definitivamente el tratamiento con dinutuximab beta tras la aparición de neurotoxicidad grave que incluye neurotoxicidad central de grado 3 o 4 con déficit neurológico prolongado importante sin ninguna razón detectable, neurotoxicidad recurrente de grado 1-3 o déficit neurológico permanente y todos los grados del síndrome de encefalopatía posterior reversible y mielitis transversa.

Infecciones sistémicas

Es probable que los pacientes estén inmunodeprimidos a consecuencia de tratamientos previos. Debido a que suelen tener colocado un catéter venoso central, presentan riesgo de sufrir una infección sistémica. Antes de iniciar el tratamiento se debe confirmar que los pacientes no presentan signos de infección sistémica y que, si la presentan, esta está controlada.

Reacciones adversas hematológicas

Se ha notificado la aparición de reacciones adversas hematológicas con Qarziba, tales como eritropenia, trombocitopenia o neutropenia. Las reacciones adversas hematológicas de grado 4 que al comienzo del siguiente ciclo de tratamiento hayan mejorado al menos hasta un grado 2 o hasta alcanzar los valores iniciales no requieren una modificación de la dosis.

Anomalías analíticas

Se recomienda un seguimiento sistemático de la función hepática y de los electrolitos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. No se puede descartar un riesgo de reducción indirecta de la actividad del sistema CYP debido a concentraciones más altas de TNF- α e IL-6 y, por consiguiente, de interacciones con los medicamentos que se usen de forma concomitante.

Corticosteroides

Debido a su actividad inmunodepresora, no se recomienda el tratamiento concomitante con corticosteroides desde las 2 semanas anteriores al primer ciclo de tratamiento hasta 1 semana después del último ciclo de tratamiento con dinutuximab beta, excepto en situaciones potencialmente mortales.

Vacunas

Se deben evitar las vacunas durante la administración de dinutuximab beta hasta 10 semanas después del último ciclo de tratamiento debido a la estimulación inmunitaria por medio del dinutuximab beta y al posible riesgo de reacciones adversas neurológicas raras.

Inmunoglobulina intravenosa

No se recomienda el uso concomitante de inmunoglobulinas intravenosas, ya que pueden interferir en la citotoxicidad dependiente del dinutuximab beta.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos en mujeres embarazadas. No se dispone de datos en animales sobre teratogenicidad o embriotoxicidad. La diana del dinutuximab beta (GD2) se expresa en tejidos neuronales, especialmente durante el desarrollo embrionario, y puede atravesar la placenta; por consiguiente, Qarziba puede causar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas.

No se debe utilizar Qarziba durante el embarazo.

Lactancia

No hay datos en mujeres lactantes. Se desconoce si el dinutuximab beta se excreta en la leche materna. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Qarziba y durante 6 meses después de la última dosis.

Fertilidad

Se desconocen los efectos del dinutuximab beta sobre la fertilidad en el ser humano. No se han realizado estudios específicos de la fertilidad en animales, pero no se observaron reacciones adversas en los órganos reproductivos en estudios de toxicidad realizados en cobayas y en macacos.

Qarziba no se debe usar en mujeres con capacidad fértil que no usen métodos anticonceptivos. Se recomienda que las mujeres con capacidad fértil usen métodos anticonceptivos durante 6 meses tras la suspensión del tratamiento con dinutuximab beta.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del dinutuximab beta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Los pacientes no deben conducir ni usar máquinas durante el tratamiento con dinutuximab beta.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad del dinutuximab beta se ha evaluado en 791 pacientes con neuroblastoma de alto riesgo y recidivante/refractario al tratamiento, que lo recibieron en forma de perfusión continua (212) o de perfusiones diarias repetidas (416). Se combinó con ácido 13-cis-retinoico en la mayoría de los pacientes y con IL-2 en 307 pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron fiebre (86 %) y dolor (57 %), que apareció a pesar del tratamiento analgésico. Otras reacciones adversas frecuentes fueron hipersensibilidad (74,1 %), vómitos (55 %), diarrea (52 %), síndrome de fuga capilar (36 %), anemia (49 %), neutropenia (46 %), trombocitopenia (42 %) e hipotensión (41 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos se enumeran de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia, y se resumen en la tabla siguiente. Estas reacciones adversas se presentan de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y en función de la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad descendente. El tipo de reacciones adversas observadas en el ámbito poscomercialización es coherente con las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	infección (incluye neumonía, infección cutánea, infección por virus del herpes, mielitis, encefalomiелitis), infección relacionada con el dispositivo	septicemia	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	linfopenia	coagulación intravascular diseminada, eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad, síndrome de liberación de citocinas	reacción anafiláctica	enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	retención de líquidos	pérdida de apetito, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		agitación, ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	neuropatía periférica, convulsiones, parestesia, mareo, temblor	elevación de la presión intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos oculares	midriasis, pupilotonía, edema ocular (palpebral, periorbitario)	oftalmoplejía, papiledema, trastorno de la acomodación, visión borrosa, fotofobia	
Trastornos cardíacos	taquicardia	insuficiencia cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo, derrame pericárdico	
Trastornos vasculares	hipotensión, síndrome de fuga capilar	hipertensión	choque hipovolémico, enfermedad veno-oclusiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipoxia, tos	broncoespasmo, disnea, insuficiencia respiratoria, infiltración pulmonar, edema pulmonar, derrame pleural, taquipnea, laringoespasmo	

Trastornos gastrointestinales	vómitos, diarrea, estreñimiento, estomatitis	náuseas, edema labial, ascitis, distensión abdominal, íleo, sequedad labial	enterocolitis
Trastornos hepatobiliares			lesión hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, exantema, urticaria	dermatitis (incluida la dermatitis exfoliativa), eritema, sequedad de piel, hiperhidrosis, petequias, reacción de fotosensibilidad	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		espasmos musculares	
Trastornos renales y urinarios		oliguria, retención urinaria, hiperfosfaturia, hematuria, proteinuria	insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofríos, dolor*, edema periférico, edema facial	reacción en el lugar de inyección	
Exploraciones complementarias	aumento de peso, elevación de las transaminasas, elevación de la gamma-glutamilttransferasa, elevación de la bilirrubina en sangre, elevación de la creatinina en sangre	pérdida de peso, disminución del índice de filtración glomerular, hipertrigliceridemia, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado, prolongación del tiempo de protrombina, prolongación del tiempo de trombina	

*Incluye dolor abdominal, dolor en las extremidades, dolor orofaríngeo y dolor de espalda notificados en >10 % de los pacientes. Asimismo, otros tipos de dolor frecuentes notificados fueron artralgia, dolor en el lugar de inyección, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor torácico y dolor de cuello.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes fueron hipotensión (42.2 %), urticaria (7 %) y broncoespasmo (1 %). También se notificó la aparición del síndrome de liberación de citocinas en el 32 % de los pacientes. Se produjeron reacciones anafilácticas graves en el 3,5 % de los pacientes.

Dolor

El dolor suele aparecer durante la primera perfusión de dinutuximab beta y disminuye a lo largo de los ciclos de tratamiento. Generalmente, los pacientes refirieron dolor abdominal, dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor torácico o artralgia.

Síndrome de fuga capilar

En conjunto, el 10 % de los casos de síndrome de fuga capilar fueron graves (grado 3-4) y su frecuencia disminuyó a lo largo de los ciclos de tratamiento.

Problemas oculares

Incluyeron alteración de la acomodación visual corregible con gafas, así como midriasis (2 %), edema periorbital y edema palpebral (3 %), visión borrosa (3 %) o fotofobia (3 %), que por lo general fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento. También se notificaron trastornos oculares graves, tales como oftalmoplejía (2 %) y atrofia óptica.

Neuropatía periférica

Se han notificado neuropatías tanto motoras como sensitivas, en conjunto en el 9 % de los pacientes. La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1-2 y se resolvieron.

Neurotoxicidad central

Se han notificado casos de neurotoxicidad central y neurotoxicidad grave que incluyen síndrome de encefalopatía posterior reversible (0,7 %) y convulsiones (1,7 %).

Perfil de seguridad con y sin IL-2

La combinación de Qarziba con IL-2 aumenta el riesgo de reacciones adversas en comparación con Qarziba sin IL-2, especialmente de fiebre (94 % frente a 80 %), síndrome de fuga capilar (45 % frente a 20 %), dolor relacionado con el dinutuximab beta (70 % frente a 62 %), hipotensión (44 % frente a 27 %) y neuropatía periférica (9 % frente a 5 %), respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis de dinutuximab beta.

En caso de sobredosis, se debe observar atentamente a los pacientes en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y se debe administrar tratamiento complementario cuando proceda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01FX06

Mecanismo de acción

Dinutuximab beta es un anticuerpo monoclonal IgG1 híbrido dirigido específicamente contra el componente carbohidrato del disialogangliósido 2 (GD2), que está sobreexpresado en las células del neuroblastoma.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado *in vitro* que dinutuximab beta se une a líneas celulares de neuroblastoma que expresan el GD2 y que induce citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). En presencia de células efectoras humanas, incluidas células nucleadas de sangre periférica y granulocitos de donantes humanos sanos, se observó que dinutuximab beta media en la lisis de líneas celulares de neuroblastoma y de melanoma humanos de forma dosis dependiente. Además, estudios *in vivo* han demostrado que el dinutuximab beta podría suprimir las metástasis hepáticas en un modelo de metástasis hepática singénica de ratón.

La neurotoxicidad asociada al dinutuximab beta probablemente se deba a la inducción de alodinia mecánica, que puede estar mediada por la reactividad del dinutuximab beta con el antígeno GD2 ubicado en la superficie de las fibras nerviosas periféricas y de la mielina.

Eficacia clínica

La eficacia de dinutuximab beta se ha evaluado en un ensayo aleatorizado controlado para comparar la administración de dinutuximab beta con o sin IL-2 en el tratamiento de primera línea de pacientes con neuroblastoma de alto riesgo y en dos estudios de un solo grupo de pacientes con neuroblastoma recidivante/refractario al tratamiento.

Pacientes con neuroblastoma recidivante y refractario al tratamiento

En un programa de uso compasivo (estudio 1), 54 pacientes recibieron 10 mg/m² al día de dinutuximab beta administrado en perfusión intravenosa continua durante 10 días en un ciclo de tratamiento de 5-semanas, de forma concomitante con IL-2 subcutánea (6 x 10⁶ UI/m² al día los días 1-5 y 8-12 de cada ciclo), y seguido de tratamiento con ácido 13-cis-retinoico oral (160 mg/m² al día durante 14 días por ciclo). Se utilizó la misma pauta de tratamiento en un estudio de fase II (estudio 2), en el que se incluyó a 44 pacientes.

En conjunto, de estos 98 pacientes 40 presentaban neuroblastoma primario refractario al tratamiento, 49 presentaban neuroblastoma recidivante y otros 9 pacientes fueron incluidos después del tratamiento de primera línea. Eran 61 chicos y 37 chicas, de 1 a 26 años de edad (mediana, 5 años). La mayoría tenía un diagnóstico inicial de enfermedad en estadio 4 del INSS (International Neuroblastoma Staging System) sin amplificación del gen *MYCN* (el 16 % de los sujetos presentaba tumores con amplificación del gen *MYCN* y en el 14 % no se disponía de esta información). La mayoría de los pacientes con enfermedad recidivante fue incluida después de su primera recidiva, y la mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la primera recidiva fue de aproximadamente 14 meses. El tratamiento de la enfermedad antes de la inmunoterapia incluyó quimioterapia intensiva seguida de trasplante autólogo de células madre (TACM), radioterapia y cirugía. Al inicio del estudio, 72 pacientes presentaban enfermedad medible y 26 pacientes no presentaban enfermedad detectable.

En la tabla 1 se presentan las tasas de supervivencia (supervivencia libre de eventos, supervivencia global) en función del tipo de enfermedad. La tasa de respuesta global (respuesta completa más respuesta parcial) en pacientes con evidencia de enfermedad al inicio del estudio fue del 36 % (intervalo de confianza del 95 % [25; 48]) y fue más favorable en los pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento (41 % [23; 57]) que en los pacientes con enfermedad recidivante (29 % [15; 46]).

Tabla 1: Tasa de supervivencia libre de eventos (SLE) y tasa de supervivencia global (SG) en pacientes con enfermedad recidivante y refractaria al tratamiento

		Estudio 1 N = 29	Estudio 2 N = 19	Estudio 1 N = 15	Estudio 2 N = 25
		Pacientes con enfermedad recidivante		Pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento	
SLE	1 año	45 %	42 %	58 %	60 %
	2 años	31 %	37 %	29 %	56 %
SG	1 año	90 %	74 %	93 %	100 %
	2 años	69 %	42 %	70 %	78 %

Pacientes en primera línea de tratamiento que recibieron un trasplante autólogo de células madre

En el estudio 3 se incluyó a pacientes con neuroblastoma de alto riesgo después de que hubieran recibido quimioterapia de inducción y que hubieran alcanzado al menos una respuesta parcial, y posteriormente tratamiento mieloablativo y un trasplante de células madre. Se excluyó a los pacientes con progresión de enfermedad. Se administró dinutuximab beta en una dosis de 20 mg/m² al día durante 5 días consecutivos, administrado mediante perfusión intravenosa durante 8 horas en un ciclo de tratamiento de 5-semanas, y se combinó con ácido 13-cis-retinoico y con o sin IL-2 subcutánea adicional con las mismas dosis utilizadas en los estudios previos.

Un total de 370 pacientes fueron asignados aleatoriamente y recibieron tratamiento. Incluían un 64 % de pacientes masculinos y un 36 % de pacientes femeninas, con una mediana de edad de 3 años (de 0,6 a 20); el 89 % presentaba un tumor en estadio 4 del INSS y se notificó amplificación del gen *MYCN* en el 44 % de los casos. La variable primaria de eficacia fue la SLE a los 3 años y la SG fue una variable secundaria. En las tablas 2 y 3 se presentan las tasas de SLE y de SG en función de la presencia de signos de la enfermedad al inicio del estudio.

En los pacientes que no presentaban signos de enfermedad al inicio del estudio, la adición de IL-2 no mejoró la SLE ni la SG.

Tabla 2: Tasas de supervivencia libre de acontecimientos adversos (SLAA) y de supervivencia global (SG) [intervalo de confianza del 95 %] en pacientes que no presentaban signos de la enfermedad al inicio del estudio (respuesta completa al tratamiento inicial)

Eficacia	sin IL-2 N = 104			con IL-2 N = 107		
	1 año	2 años	3 años	1 año	2 años	3 años
SLE	77 % [67; 84]	67 % [57; 75]	62 % [51; 71]	73 % [63; 80]	70 % [60; 77]	66 % [56; 75]
SG	89 % [81; 94]	78 % [68; 85]	71 % [60; 80]	89 % [81; 93]	78 % [68; 85]	72 % [61; 80]

Tabla 3: Tasas de supervivencia libre de eventos (SLE) y de supervivencia global (SG) [intervalo de confianza del 95 %] en pacientes que presentaban signos de enfermedad al inicio del estudio (sin respuesta completa al tratamiento inicial)

Eficacia	sin IL-2 N = 73			con IL-2 N = 76		
	1 año	2 años	3 años	1 año	2 años	3 años
SLE	67 % [55; 76]	58 % [45; 69]	46 % [33; 58]	72 % [60; 81]	62 % [49; 72]	54 % [41; 65]
SG	83 % [72; 90]	73 % [61; 82]	54 % [40; 66]	86 % [75; 92]	71 % [58; 80]	63 % [50; 74]

Inmunogenicidad

En 3 estudios clínicos, la aparición de anticuerpos contra el fármaco (ADA, por sus siglas en inglés) fue del 57,1 % (112/196) en los sujetos que se clasificaron como ADA positivos por presentar al menos una respuesta de ADA medible a lo largo del tratamiento. Se observó actividad de anticuerpos neutralizantes en el 63,5 % (54/85) de los sujetos ADA positivos en 2 estudios. Hubo una tendencia general a una menor concentración de dinutuximab beta con el aumento del título de ADA (bajo, medio y alto). En el 16,8 % de los sujetos (33/196) con un título alto de ADA, la reducción de la concentración de dinutuximab beta afectó a las respuestas farmacodinámicas. Basándose en los datos disponibles, no es posible determinar una asociación cuantitativa entre el título de ADA y el impacto en la eficacia.

No se observaron asociaciones claras entre la respuesta de ADA y los acontecimientos de seguridad seleccionados relevantes.

Desde el punto de vista de la eficacia y la seguridad, no está justificado ajustar o interrumpir el tratamiento en función de las respuestas de ADA medidas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Qarziba en uno o más grupos de la población pediátrica en el neuroblastoma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales».

Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha investigado dinutuximab beta utilizando perfusiones a corto plazo (PCP: cinco días de perfusiones de ocho horas a 20 mg/m²/día) y perfusiones a largo plazo (PLP: diez días de perfusión continua a 100 mg/m²).

Absorción

Dinutuximab beta se administra mediante perfusión intravenosa. La concentración máxima (media [±DE]) al final de la perfusión a largo plazo fue de 11,2 (±3,3) mg/l. No se han investigado otras vías de administración.

Distribución

La estimación media poblacional (±DE) para el volumen de distribución central fue 2,04 (±1,05) l y para el volumen de distribución periférico fue 2,65 (±1,01) l.

Biotransformación

No se ha investigado el metabolismo de dinutuximab beta. Como proteína, se espera que dinutuximab beta se metabolice en pequeños péptidos y aminoácidos individuales por enzimas proteolíticas ubicuas

Eliminación

El aclaramiento tras la PLP fue de 0,72 ($\pm 0,24$) l/d/m². La relación de acumulación para la C_{máx} fue de 1,13 ($\pm 0,54$) después de 5 ciclos de PLP (media [+DE]). El t_{1/2} de eliminación terminal aparente fue de 8,7 ($\pm 2,6$) días (media [+DE]). El aclaramiento de dinutuximab beta aumentó en presencia de títulos elevados de anticuerpos contra el fármaco, independientemente de la actividad neutralizante (ver Inmunogenicidad en la sección 5.1).

Linealidad/No linealidad

Las variaciones en la dosis de la primera perfusión en el estudio 2 revelaron un aumento proporcional a la dosis en la exposición (AUC_∞) hasta la dosis recomendada de 100 mg/m² por ciclo durante 10 días.

Poblaciones específicas

La edad de los pacientes osciló entre 1 y 27 años (mediana de 6 años). El peso corporal osciló entre 9 y 75 kg (mediana de 18,5 kg) y la superficie corporal entre 0,44 y 1,94 m² (mediana de 0,75 m²). Se desarrolló un modelo FC poblacional de dos compartimentos con eliminación de primer orden desde el compartimento central utilizando los datos de 224 pacientes procedentes de cuatro estudios (30 pacientes con PCP, 194 pacientes con PLP). Los parámetros de volumen y aclaramiento aumentaron en todos los rangos con el aumento del tamaño corporal. El peso corporal y el título de ADA fueron covariables para el aclaramiento, mientras que el peso corporal, la edad y la administración conjunta de IL-2 fueron covariables para el volumen de distribución

Edad

Los análisis farmacocinéticos poblacionales mostraron una exposición comparable a dinutuximab beta en los pacientes de todas las edades estudiadas cuando se les administró una dosis de 100 mg/m².

Sexo

El análisis farmacocinético poblacional con 89 pacientes mujeres (40 %) y 135 hombres (60 %) no mostró ningún efecto clínicamente significativo del sexo en la farmacocinética de dinutuximab beta.

Raza

Dado que la población del análisis FC era predominantemente caucásica (92,9 %), la raza no se examinó formalmente como una posible covariable de la FC.

Peso

La dosis basada en la superficie corporal proporciona una exposición coherente en todas las poblaciones.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia renal. La función renal no fue una covariable significativa en los análisis farmacocinéticos poblacionales que incluyeron pacientes con función renal normal y con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Los sujetos con ALT >3 veces el LSN tuvieron una farmacocinética comparable a la de los sujetos con ALT \leq 3 veces el LSN.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología general

Se ha administrado dinutuximab beta a cobayas jóvenes machos y hembras, así como a macacos jóvenes machos y hembras, en pautas de dosis repetidas que superaron la dosis clínica recomendada. Algunos de los resultados destacados fueron cambios (disminución) en el peso del timo y cambios en la médula ósea (atrofia que afecta a las líneas celulares precursoras mieloides y eritroides). Los cambios de la médula ósea fueron de leves a graves y se resolvieron tras la interrupción del tratamiento. No se observaron efectos sobre la función cardiovascular (ECG, presión arterial) en monos.

Otros

No se han realizado estudios preclínicos para evaluar el potencial de dinutuximab beta para causar carcinogenicidad, genotoxicidad o toxicidad para la reproducción y el desarrollo. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en cobayas y macacos no se observaron reacciones adversas de dinutuximab beta en los órganos reproductivos a niveles de exposición superiores a los niveles clínicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Sacarosa
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir:

4 años

Solución diluida (solución para perfusión)

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante un periodo de hasta 48 horas a 25 °C (jeringa de 50 ml) y durante un periodo de hasta 7 días a 37 °C (bolsa de perfusión de 250 ml), tras su conservación continua en nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante 72 horas (ver sección 6.6).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los periodos y condiciones de conservación durante el uso que, normalmente, no deben ir más allá de 24 horas a 2 °C a 8 °C, salvo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de tipo I (6 ml) con tapón de caucho de halobutilo y cápsula de cierre metálica *flip-off*, que contiene un volumen extraíble mínimo de 4,5 ml de concentrado para solución para perfusión.

Cada caja contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución para perfusión se debe preparar en condiciones asépticas. No se debe exponer la solución a la luz solar directa ni al calor.

La dosis diaria de Qarziba específica del paciente se calcula en función del área de superficie corporal (ver sección 4.2).

Qarziba se debe diluir en condiciones asépticas hasta la concentración/dosis específica del paciente con una solución para perfusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) que contenga albúmina humana al 1 % (por ejemplo, 5 ml de albúmina humana al 20 % por 100 ml de solución de cloruro de sodio).

Para las perfusiones continuas, la solución para perfusión se puede preparar en fresco diariamente o en cantidad suficiente para un máximo de 5 días de perfusión continua. La dosis máxima es de 10 mg/m². La cantidad de solución que se debe perfundir al día (en un ciclo de tratamiento de 10 días consecutivos) debe ser de 48 ml, para un total de 240 ml para una dosis de 5 días. Se recomienda preparar 50 ml de solución en una jeringa de 50 ml, o 250 ml en una bolsa de perfusión adecuada para la bomba de perfusión utilizada, es decir, una cantidad sobrante de 2 ml (jeringa) o de 10 ml (bolsa de perfusión) para tener en cuenta los volúmenes residuales de los sistemas de perfusión.

Para las perfusiones diarias repetidas de 8 horas, la dosis diaria es de 20 mg/m², y la dosis calculada se debe diluir en 100 ml de una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) que contenga albúmina humana al 1 %.

La solución para perfusión se debe administrar a través de una vía intravenosa periférica o central. En caso de que otros medicamentos se administren de forma concomitante por vía intravenosa se deberán administrar a través de una vía de perfusión diferente. Se debe inspeccionar visualmente el envase para descartar la presencia de partículas sólidas antes de la administración. Se recomienda usar un filtro en línea de 0,22 µm durante la perfusión.

Para las perfusiones continuas, se puede utilizar cualquier producto sanitario adecuado para perfusión a una velocidad de 2 ml/h, por ejemplo, infusores/bombas de perfusión de jeringa o bombas electrónicas ambulatorias de perfusión. Se debe tener en cuenta que las bombas elastoméricas no se consideran adecuadas en combinación con filtros en línea.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1191/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 08 de mayo de 2017

Fecha de la última renovación: 06/ enero/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica «restringida» (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requisitos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 *quater*, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier modificación posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO.

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado del logro de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el artículo 14, apartado 8, del Reglamento (CE) n.º 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio de seguridad posterior a la autorización (ESPA) no intervencionista: Para recopilar datos sobre el dolor y su gestión, el efecto sobre el sistema nervioso central y periférico, incluida pérdida de visión, la seguridad y eficacia a largo plazo, el TAC deberá presentar los resultados de un estudio basado en los datos procedentes de un registro de pacientes con neuroblastoma de alto riesgo.	Deberán presentarse informes anuales

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Qarziba 4,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión
dinutuximab beta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un mililitro de concentrado contiene 4,5 mg de dinutuximab beta.
Cada vial de 4,5 ml contiene 20 mg de dinutuximab beta.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Histidina, sacarosa, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial
20 mg/4,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1191/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Qarziba

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Qarziba 4,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión
dinutuximab beta
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

20 mg/4,5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Qarziba 4,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión dinutuximab beta

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Qarziba y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Qarziba
3. Cómo usar Qarziba
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Qarziba
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Qarziba y para qué se utiliza

Qarziba contiene dinutuximab beta, que pertenece a un grupo de medicamentos que reciben el nombre de «anticuerpos monoclonales». Se trata de proteínas que reconocen específicamente y se unen a otras proteínas únicas del organismo. El dinutuximab beta se une a la molécula denominada disialogangliósido 2 (GD2), que está presente en las células cancerosas, y activa el sistema inmunitario del organismo, haciendo que este ataque a las células cancerosas.

Qarziba **se utiliza para tratar el neuroblastoma** que tiene un riesgo alto de reaparecer después de una serie de tratamientos, que incluyen un trasplante de células madre para restaurar el sistema inmunitario. También se utiliza para tratar el neuroblastoma que ha reaparecido (recidivado) o que no se ha podido tratar de forma completa con los tratamientos previos.

Antes del tratamiento del neuroblastoma recidivante, el médico que lo trata estabilizará la enfermedad, si esta está activa, por medio de otras medidas adecuadas.

Su médico decidirá también si es necesario o no administrar de forma concomitante un segundo medicamento, interleucina-2, para el tratamiento de su cáncer.

El neuroblastoma es un tipo de cáncer que crece a partir de células nerviosas anormales en el organismo, en particular en las glándulas situadas encima de los riñones. Es uno de los cánceres más frecuentes en la infancia.

Se utiliza para pacientes de 12 meses de edad o más.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Qarziba

No use Qarziba:

- si es **alérgico** al dinutuximab beta o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si padece enfermedad de injerto contra huésped aguda de grado 3 o 4, o crónica intensa. Esta enfermedad es una reacción en la que **las células del tejido trasplantado atacan las células del receptor**.

Advertencias y precauciones

Antes de recibir Qarziba, se le realizarán análisis de sangre para comprobar sus funciones hepática, pulmonar, renal y de la médula ósea.

Es posible que advierta los siguientes efectos cuando reciba por primera vez Qarziba y durante el curso del tratamiento:

- **Dolor**
El dolor es uno de los efectos adversos más frecuentes de Qarziba. Suele aparecer al comienzo de la perfusión. Por consiguiente, su médico le dará un tratamiento adecuado para el dolor desde 3 días antes del uso de Qarziba y durante el uso de este.
- **Reacciones alérgicas u otras reacciones relacionadas con la perfusión**
Informe a su médico o enfermero si presenta cualquier tipo de reacción durante o después de la perfusión, tal como:
 - fiebre, escalofríos o tensión arterial baja
 - dificultad para respirar
 - erupción cutánea, urticaria.Recibirá el tratamiento apropiado para prevenir estas reacciones y se le hará un seguimiento meticuloso en relación con estos síntomas durante la perfusión de Qarziba.
- **Fuga desde los vasos sanguíneos pequeños (síndrome de fuga capilar)**
La fuga de componentes sanguíneos desde los vasos sanguíneos pequeños puede causar una hinchazón rápida de los brazos, las piernas y otras partes del cuerpo. Otros signos son un descenso rápido de la tensión arterial, sensación de mareo y dificultad para respirar.
- **Problemas oculares**
Es posible que note cambios en la visión.
- **Problemas nerviosos**
Es posible que note entumecimiento, hormigueo o quemazón en las manos, los pies, las piernas o los brazos, una disminución de la sensibilidad o debilidad con el movimiento.
- **Problemas de la médula espinal y cerebrales (sistema nervioso central, SNC)**
Informe a su médico o enfermero si presenta cualquier tipo de síntoma del SNC, tal como: déficit neurológico importante y prolongado sin razón aparente, por ejemplo, debilidad muscular o pérdida de la fuerza muscular en las piernas (o brazos), o problemas de movilidad o sensaciones inusuales y entumecimiento. Dolor de cabeza persistente o repentino, o pérdida progresiva de la memoria y la capacidad cognitiva, cambios de personalidad sutiles, incapacidad para concentrarse, letargo y pérdida progresiva del conocimiento.

Informe a su médico inmediatamente si advierte alguno de estos problemas.

Si presenta alguno de los problemas mencionados, es posible que su médico decida interrumpir el tratamiento. En algunos casos, el tratamiento se puede reanudar tras un descanso o a una velocidad más lenta, pero a veces puede ser necesario suspenderlo definitivamente.

Su médico le realizará análisis de sangre y, quizá, pruebas oculares mientras esté recibiendo este medicamento.

Niños

Este medicamento no se debe administrar a niños menores de 12 meses debido a que no se dispone de suficiente experiencia en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Qarziba

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No utilice **medicamentos que deprimen el sistema inmunitario** desde las 2 semanas previas a la primera dosis de Qarziba hasta 1 semana después del último ciclo de tratamiento, a menos que se los recete su médico. Algunos ejemplos de medicamentos que deprimen el sistema inmunitario son los corticosteroides utilizados para reducir la inflamación o prevenir el rechazo de los trasplantes de órganos.

Evite las **vacunas** durante el tratamiento con Qarziba y durante las 10 semanas siguientes.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Informe a su médico antes de recibir Qarziba si está en edad fértil. Se recomienda usar métodos anticonceptivos durante 6 meses tras la suspensión del tratamiento con Qarziba. Solo podrá usar Qarziba si su médico considera que los beneficios son superiores a los riesgos para el feto.

Informe a su médico si está en periodo de lactancia. No se debe dar de mamar durante el tratamiento con Qarziba y durante 6 meses después de la última dosis. No se sabe si el medicamento puede pasar a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Qarziba tiene varios efectos adversos que pueden afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas. No realice estas actividades si su capacidad para concentrarse y reaccionar está afectada.

3. Cómo usar Qarziba

Su tratamiento será supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos para tratar el cáncer. Le será administrado por un médico o enfermero en el hospital. Se administra en una vena (perfusión intravenosa), generalmente utilizando unos tubos especiales (catéteres) y una bomba. Durante y después de la perfusión, se le hará un seguimiento periódico en relación con los efectos adversos relacionados con la perfusión.

Se le administrará Qarziba en 5 ciclos de tratamiento de 35 días, y la perfusión tendrá una duración de 5 o 10 días al comienzo de cada ciclo. La dosis recomendada es de **100 mg** de dinutuximab beta **por metro cuadrado de superficie corporal por ciclo de tratamiento**. El médico calculará el área de superficie corporal a partir de su peso y su estatura.

Si su médico considera la administración concomitante de interleucina-2, se le administrará dos veces, mediante inyección bajo la piel, durante 5 días consecutivos cada vez (antes y durante el tratamiento con Qarziba).

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico o enfermero inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- hinchazón rápida de los brazos, las piernas y otras partes del cuerpo, descenso rápido de la tensión arterial, sensación de mareo y dificultad para respirar (síndrome de fuga capilar)
- dolor en estómago, garganta, pecho, cara, manos, pies, piernas, brazos, espalda, cuello, articulaciones o músculos
- reacciones alérgicas y síndrome de liberación de citocinas con síntomas tales como hinchazón de la cara o de la garganta, dificultad para respirar, mareo, urticaria, ritmo cardíaco rápido o perceptible, tensión arterial baja, erupción cutánea, fiebre o náuseas

Otros efectos secundarios y sus frecuencias son:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- fiebre, escalofríos
- vómitos, diarrea, estreñimiento
- inflamación de la boca y de los labios (estomatitis)
- tos
- picor, erupción cutánea
- tensión arterial baja, aumento del ritmo cardíaco
- deficiencia de oxígeno
- hinchazón de tejidos (en la cara, en los labios, alrededor de los ojos, en las extremidades inferiores)
- aumento de peso
- infección, en particular infección asociada al catéter que administra el medicamento
- dolor de cabeza
- dilatación de las pupilas o reacciones pupilares anormales
- resultados anormales en los análisis de sangre o de orina (células sanguíneas y otros componentes, función hepática, función renal)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infección potencialmente mortal (sepsis)
- convulsiones
- agitación, ansiedad
- trastorno nervioso en los brazos y/o las piernas (con sensibilidad anormal o debilidad), sensación de mareo, temblor, espasmos musculares
- parálisis de los músculos oculares, visión borrosa, sensibilidad a la luz, hinchazón en la retina
- tensión arterial alta
- insuficiencia cardíaca, presencia de líquido alrededor del corazón
- insuficiencia respiratoria, presencia de líquido en los pulmones
- constricción súbita de las vías aéreas (broncoespasmo, laringoespasmo), respiración rápida
- pérdida de apetito, náuseas, distensión abdominal, acumulación de líquido en la cavidad abdominal
- reacciones en el lugar de inyección, problemas cutáneos tales como enrojecimiento, sequedad de la piel, eccema, sudoración excesiva, reacción a la luz
- imposibilidad de orinar o emisión de un volumen reducido de orina
- pérdida de peso, pérdida de líquido (deshidratación)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- choque (shock) debido a disminución del volumen de líquido corporal

- formación de coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos pequeños (coagulación intravascular diseminada)
- un tipo de alergia (enfermedad del suero) con fiebre, erupción cutánea, inflamación articular
- un trastorno cerebral caracterizado por dolor de cabeza, confusión, convulsiones y pérdida de visión (síndrome de encefalopatía posterior reversible)
- inflamación intestinal, lesión hepática
- insuficiencia renal
- un trastorno en el que se obstruyen algunas de las venas pequeñas del hígado (enfermedad veno-oclusiva)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Qarziba

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Una vez abierto, Qarziba se debe utilizar inmediatamente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Qarziba

- El principio activo es dinutuximab beta.
Un mililitro de concentrado contiene 4,5 mg de dinutuximab beta. Cada vial contiene 20 mg de dinutuximab beta en 4,5 ml.
- Los demás componentes son histidina, sacarosa, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico (para ajuste del pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

Qarziba es un líquido incoloro a ligeramente amarillo que se suministra en un vial de vidrio transparente con un tapón de caucho y una cápsula metálica.

Cada caja contiene 1 vial.

- **Titular de la autorización de comercialización**
Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Países Bajos

- **Responsable de la fabricación**
Millmount Healthcare Ltd
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
K32 YD60
Irlanda

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Qarziba está limitado exclusivamente a uso hospitalario y se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de tratamientos oncológicos. Se debe administrar por un profesional sanitario preparado para tratar reacciones alérgicas graves tales como la anafilaxia en un entorno en el que se pueda disponer inmediatamente de servicios completos de reanimación.

Posología

El tratamiento con dinutuximab beta consta de 5 ciclos consecutivos, cada uno de 35 días. La dosis individual se determina en función del área de superficie corporal y deber ser de un total de 100 mg/m² por ciclo.

Hay dos modos de administración posibles:

- perfusión continua durante los 10 primeros días de cada ciclo (un total de 240 horas) con una dosis diaria de 10 mg/m²
- o 5 perfusiones diarias de 20 mg/m² administradas durante 8 horas los 5 primeros días de cada ciclo.

Si se combina IL-2 con dinutuximab beta, se debe administrar en forma de inyecciones subcutáneas durante 5 días consecutivos dos veces durante cada ciclo. El primer tratamiento de 5 días debe comenzar 7 días antes de la primera perfusión de dinutuximab beta. El segundo tratamiento de 5 días con IL-2 se debe iniciar de forma concomitante con la perfusión de dinutuximab beta (días 1 a 5 de cada ciclo). La IL-2 se administra en una dosis de 6×10^6 UI/m² al día, para una dosis total de 60×10^6 UI/m² por ciclo.

Preparación de la perfusión

La solución para perfusión se debe preparar en condiciones asépticas. No se debe exponer la solución a la luz solar directa ni al calor.

La dosis diaria de Qarziba específica del paciente se calcula en función del área de superficie corporal. Qarziba se debe diluir en condiciones asépticas hasta la concentración/dosis específica del paciente con una solución para perfusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) que contenga albúmina humana al 1 % (por ejemplo, 5 ml de albúmina humana al 20 % por 100 ml de solución de cloruro de sodio).

- Para las perfusiones continuas, la solución para perfusión se puede preparar en fresco diariamente o en cantidad suficiente para un máximo de 5 días de perfusión continua. La dosis máxima es de 10 mg/m². La cantidad de solución que se debe perfundir al día (en un ciclo de tratamiento de 10 días consecutivos) debe ser de 48 ml, para un total de 240 ml para una dosis de 5 días. Se recomienda preparar 50 ml de solución en una jeringa de 50 ml, o 250 ml en una bolsa de perfusión adecuada para la bomba de perfusión utilizada, es decir, una cantidad sobrante de 2 ml (jeringa) o de 10 ml (bolsa de perfusión) para tener en cuenta los volúmenes residuales de los sistemas de perfusión.
- Para las perfusiones diarias repetidas, la dosis diaria es de 20 mg/m², y la dosis calculada se debe diluir en 100 ml de una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) que contenga albúmina humana al 1 %.

Administración de la perfusión

La solución para perfusión se debe administrar a través de una vía intravenosa periférica o central. En caso de que otros medicamentos se administren de forma concomitante por vía intravenosa se deberán administrar a través de una vía de perfusión diferente. Se debe inspeccionar visualmente el envase para descartar la presencia de partículas sólidas antes de la administración. Se recomienda usar un filtro en línea de 0,22 µm durante la perfusión.

Para las perfusiones continuas, se puede utilizar cualquier producto sanitario adecuado para perfusión a una velocidad de 2 ml/h, por ejemplo, infusores/bombas de perfusión de jeringa o bombas electrónicas ambulatorias de perfusión. Se debe tener en cuenta que las bombas elastoméricas no se consideran adecuadas en combinación con filtros en línea.

Conservación de la solución diluida

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante hasta 48 horas a 25 °C (jeringa de 50 ml) y durante hasta 7 días a 37 °C (bolsa de perfusión de 250 ml), tras su conservación acumulada en nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante 72 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los periodos y condiciones de conservación durante el uso que, normalmente, no deberían ir más allá de 24 horas a 2 °C a 8 °C, salvo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.