

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Qarziba 4,5 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 mL di concentrato contiene 4,5 mg di dinutuximab beta.  
Ogni flaconcino contiene 20 mg di dinutuximab beta in 4,5 mL.

Dinutuximab beta è un anticorpo monoclonale IgG1 chimerico umano/murino prodotto in una linea cellulare di mammifero (CHO) mediante tecnologia di DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione  
Liquido da incolore a leggermente giallo.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Qarziba è indicato nel trattamento del neuroblastoma ad alto rischio in pazienti a partire dai 12 mesi di età che sono stati precedentemente sottoposti a chemioterapia di induzione conseguendo almeno una risposta parziale, seguita da terapia mieloablativa e trapianto di cellule staminali, nonché in pazienti con storia clinica di neuroblastoma recidivante o refrattario, con o senza malattia residua. Prima del trattamento del neuroblastoma recidivante, qualsiasi malattia in fase di progressione attiva dovrebbe essere stabilizzata mediante altre misure adeguate.

In pazienti con una storia clinica di malattia recidivante/refrattaria e in pazienti che non hanno conseguito una risposta completa dopo una terapia di prima linea, Qarziba deve essere associato a terapia con interleuchina-2 (IL-2).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Qarziba è ristretto al solo uso ospedaliero e deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di terapie oncologiche. Deve essere somministrato da operatori sanitari preparati nella gestione di reazioni allergiche gravi, compresa l'anafilassi, in un ambiente in cui siano immediatamente disponibili i servizi di rianimazione.

#### Posologia

Il trattamento con Qarziba consiste di 5 cicli consecutivi, ove ciascun ciclo conta 35 giorni. La dose individuale è determinata sulla base dell'area della superficie corporea e deve corrispondere complessivamente a 100 mg/m<sup>2</sup> per ciclo.

Sono possibili due modalità di somministrazione:

- un'infusione continua nel corso dei primi 10 giorni di ciascun ciclo (per un totale di 240 ore) alla dose giornaliera di 10 mg/m<sup>2</sup>
- o cinque infusioni giornaliere di 20 mg/m<sup>2</sup> somministrate in un arco di 8 ore, nei primi 5 giorni di ciascun ciclo.

Nel caso in cui IL-2 sia associata a Qarziba, deve essere somministrata mediante iniezioni sottocutanee di 6×10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup>/giorno, per 2 periodi di 5 giorni consecutivi, con una dose complessiva di 60×10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup> per ciclo. Il primo ciclo di 5 giorni deve iniziare 7 giorni prima della prima infusione di dinutuximab beta e il secondo ciclo di 5 giorni deve iniziare contemporaneamente all'infusione di dinutuximab beta (giorni da 1 a 5 di ciascun ciclo di dinutuximab beta).

Prima di iniziare ciascun ciclo di trattamento, devono essere valutati i seguenti parametri clinici e il trattamento deve essere posticipato fino al raggiungimento di tali valori:

- pulsossimetria > 94 % in aria ambiente
- adeguata funzionalità midollare: conta assoluta dei neutrofili ≥ 500/μL, conta delle piastrine ≥ 20 000/μL, emoglobina > 8,0 g/dL
- adeguata funzionalità epatica: alanina aminotransferasi (ALT)/aspartato aminotransferasi (AST) < 5 volte il limite superiore della norma (ULN)
- adeguata funzionalità renale: clearance della creatinina o velocità di filtrazione glomerulare (VFG) > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

#### *Modifica della dose di dinutuximab beta*

Sulla base della valutazione del medico relativamente alla gravità delle reazioni avverse al farmaco di dinutuximab beta, i pazienti possono essere sottoposti a una riduzione della dose pari al 50% o a un'interruzione temporanea dell'infusione. Di conseguenza, o il periodo di infusione viene prolungato oppure, se tollerata dal paziente, la velocità di infusione può essere aumentata fino a 3 mL/h (infusione continua), in modo da somministrare la dose complessiva.

#### **Modifiche della dose raccomandata di dinutuximab beta**

<b>Reazione avversa</b>	<b>Gravità</b>	<b>Modifica del trattamento</b>
<b>Qualsiasi</b>	<b>Grado 1 - 2</b>	Diminuire la velocità di infusione al 50% Dopo la risoluzione, ripristinare l'infusione alla velocità iniziale
Reazione di ipersensibilità	per es. ipotensione	Interrompere l'infusione e somministrare misure di supporto Dopo la risoluzione, ripristinare l'infusione alla velocità iniziale
Pupille dilatate con riflesso alla luce lento +/- fotofobia		Interrompere l'infusione Dopo la risoluzione, ripristinare l'infusione al 50% di velocità
<b>Qualsiasi</b>	<b>Grado ≥ 3</b>	Interrompere l'infusione e somministrare misure di supporto Ripristinare l'infusione al 50% di velocità se l'ADR* si risolve o migliora passando al grado 1-2 Dopo la risoluzione, aumentare alla velocità iniziale
	Ricorrente	Sospendere l'infusione Ripristinare il giorno seguente se l'ADR si risolve

Reazione di ipersensibilità	per es. broncospasmo, angioedema	Interrompere l'infusione immediatamente e trattare in modo appropriato (vedere paragrafo 4.4) Ripristinare il trattamento per i cicli successivi
Sindrome da perdita capillare		Interrompere l'infusione e somministrare misure di supporto Ripristinare al 50% di velocità se l'ADR si risolve o migliora passando al grado 1-2
Neurotossicità centrale		Interrompere l'infusione immediatamente, escludere altri fattori influenzanti e trattare in modo appropriato. Sono disponibili dati limitati in merito al ripristino del trattamento e non è possibile formulare raccomandazioni.

\*ADR, *adverse drug reaction* (reazione avversa al farmaco)

Il trattamento con dinutuximab beta deve essere definitivamente sospeso se si verificano le seguenti tossicità:

- anafilassi di grado 3 o 4
- neuropatia motoria periferica di grado 2 prolungata
- neuropatia periferica di grado 3
- tossicità oculare di grado 3
- iponatremia di grado 4 (< 120 mEq/L) nonostante appropriata gestione dei fluidi
- sindrome da perdita capillare ricorrente o di grado 4 (richiede un supporto ventilatorio)
- neurotossicità centrale severa che include neurotossicità centrale di grado 3 o 4 con deficit neurologico prolungato sostanziale senza motivi rilevabili, neurotossicità di grado 1-3 ricorrente e deficit neurologico permanente
- sindrome da encefalopatia posteriore reversibile e mielite trasversa di tutti i gradi

#### *Compromissione renale ed epatica*

Non sono disponibili dati relativi a pazienti con compromissione renale ed epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Qarziba nei bambini di età inferiore a 12 mesi non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Qarziba è per infusione endovenosa. La soluzione deve essere somministrata mediante un catetere endovenoso centrale o periferico. Altri agenti somministrati in concomitanza per endovena devono essere erogati utilizzando una linea d'infusione separata (vedere paragrafo 6.6).

Per le infusioni continue, la soluzione è somministrata a una velocità di 2 mL all'ora (48 mL al giorno) mediante una pompa da infusione.

Per le infusioni giornaliere della durata di 8 ore, la soluzione è somministrata a una velocità di circa 13 mL all'ora.

Prima di iniziare ciascuna infusione deve sempre essere presa in considerazione la premedicazione (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD, *graft-versus-host disease*) cronica estensiva o acuta di grado 3 o 4

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Dolore

Solitamente si manifesta dolore neuropatico all'inizio del trattamento e, pertanto, è necessaria una premedicazione con analgesici, compresi oppiacei per endovena, prima di ciascuna infusione di dinutuximab beta. Una triplice terapia, che comprende analgesici non oppiacei (secondo le linee guida OMS), gabapentin e oppiacei, è raccomandata per il trattamento del dolore. La dose individuale può variare ampiamente.

#### *Analgesici non oppiacei*

Durante il trattamento devono essere utilizzati in modo permanente analgesici non oppiacei, per es. paracetamolo o ibuprofene.

#### *Gabapentin*

Da assumere preventivamente in quantità pari a 10 mg/kg/giorno, iniziando 3 giorni prima dell'infusione di dinutuximab beta. Il giorno successivo, la dose giornaliera di gabapentin è aumentata a 2×10 mg/kg/giorno per via orale e a 3×10 mg/kg/giorno per via orale il giorno prima dell'inizio dell'infusione di dinutuximab beta e in seguito. La singola dose massima di gabapentin è di 300 mg. Questo schema posologico deve essere mantenuto fino a quando sia ritenuto necessario per il paziente. Il gabapentin per via orale deve essere diminuito gradualmente dopo aver interrotto in maniera graduale l'infusione endovenosa di morfina, al più tardi dopo l'interruzione della terapia di infusione di dinutuximab beta.

#### *Oppiacei*

Il trattamento con oppiacei è standard con dinutuximab beta. Solitamente, il primo giorno e il primo ciclo di infusione richiedono una dose più alta rispetto a quella somministrata nei giorni e nei cicli successivi.

- Prima dell'inizio di un'infusione endovenosa continua di morfina, deve essere somministrata un'infusione in bolo di morfina che varia da 0,02 a 0,05 mg/kg/ora, 2 ore prima dell'infusione di dinutuximab beta.
- Successivamente, è raccomandata una velocità di dosaggio pari a 0,03 mg/kg/ora contemporaneamente all'infusione di dinutuximab beta.
- In caso di infusioni giornaliere di dinutuximab beta, l'infusione di morfina deve essere proseguita a una velocità ridotta (per es. 0,01 mg/kg/ora) per 4 ore dalla fine dell'infusione di dinutuximab beta.
- Con l'infusione continua, in risposta alla percezione del dolore da parte del paziente, è possibile dismettere la morfina nel corso di 5 giorni riducendone progressivamente la velocità di dosaggio (per es. a 0,02 mg/kg/ora, 0,01 mg/kg/ora, 0,005 mg/kg/ora).
- Se l'infusione continua di morfina è necessaria per più di 5 giorni, il trattamento deve essere ridotto gradualmente del 20% al giorno, dopo l'ultimo giorno di infusione di dinutuximab beta.

Dopo l'interruzione graduale della morfina per endovena, in caso di dolore neuropatico severo può essere somministrato su richiesta solfato di morfina per via orale (da 0,2 a 0,4 mg/kg ogni 4-6 ore). In caso di dolore neuropatico moderato, può essere somministrato tramadolo per via orale.

### Reazioni di ipersensibilità

Nonostante l'uso della premedicazione, possono manifestarsi gravi reazioni correlate all'infusione, tra cui sindrome da rilascio di citochine (CRS, *cytokine release syndrome*), reazioni anafilattiche e di ipersensibilità. Il manifestarsi di una grave reazione correlata all'infusione (tra cui la CRS) richiede l'interruzione immediata della terapia con dinutuximab beta e può rendere necessario un trattamento di emergenza.

La sindrome da rilascio di citochine spesso si manifesta entro un tempo compreso tra minuti e ore dall'inizio della prima infusione ed è caratterizzata da sintomi sistemici quali febbre, ipotensione e orticaria.

Entro pochi minuti dalla prima infusione di dinutuximab beta possono verificarsi reazioni anafilattiche, comunemente associate a broncospasmo e orticaria.

### *Premedicazione*

La premedicazione antistaminica (per es. difenidramina) deve essere somministrata tramite iniezione endovenosa circa 20 minuti prima di iniziare ciascuna infusione di dinutuximab beta. Se necessario, è raccomandato ripetere la somministrazione di antistaminico ogni 4-6 ore durante l'infusione di dinutuximab.

I pazienti devono essere attentamente monitorati in modo da rilevare eventuali reazioni allergiche e anafilattiche, in particolare durante il primo e il secondo ciclo di trattamento.

### *Trattamento delle reazioni di ipersensibilità*

Antistaminici per via endovenosa, epinefrina (adrenalina) e prednisolone per via endovenosa devono essere immediatamente disponibili al letto del paziente durante la somministrazione di dinutuximab beta per gestire eventuali reazioni allergiche potenzialmente fatali. Si raccomanda che il trattamento per tali reazioni comprenda prednisolone somministrato come bolo endovenoso ed epinefrina somministrata come bolo endovenoso ogni 3-5 minuti a seconda delle necessità, in base alla risposta clinica. In caso di reazione di ipersensibilità bronchiale e/o polmonare, si raccomanda di somministrare epinefrina (adrenalina) per inalazione da ripetersi ogni 2 ore, in base alla risposta clinica.

### Sindrome da perdita capillare (CLS)

La CLS è caratterizzata da una perdita di tono vascolare e stravasamento di proteine plasmatiche e liquidi nello spazio extravascolare. La CLS solitamente insorge entro qualche ora dall'inizio del trattamento, mentre la comparsa di sintomi clinici (ovvero ipotensione, tachicardia) è riportata dopo 2-12 ore. È necessario monitorare attentamente la funzionalità circolatoria e respiratoria.

### Patologie neurologiche dell'occhio

Si possono verificare patologie dell'occhio poiché dinutuximab beta si lega alle cellule del nervo ottico. Non è necessaria una modifica della dose nel caso di un deficit nell'accomodazione visiva, correggibile mediante l'uso di occhiali da vista, finché sia ritenuto tollerabile.

Il trattamento deve essere interrotto in pazienti che presentano tossicità oculare di grado 3 (ovvero parziale perdita della vista per gradazione di tossicità). In caso di problemi oculari, i pazienti devono essere indirizzati tempestivamente a uno specialista oculista.

### Neuropatia periferica

Sono stati segnalati eventi sporadici di neuropatia periferica con l'assunzione di Qarziba. Casi di neuropatia motoria o sensoriale di durata superiore a 4 giorni devono essere valutati in modo da escludere cause non infiammatorie, quali progressione della malattia, infezioni, sindromi metaboliche e terapia concomitante.

Il trattamento deve essere definitivamente sospeso in pazienti che presentano una prolungata debolezza oggettiva attribuibile alla somministrazione di dinutuximab beta. Il trattamento deve essere

interrotto nei pazienti con neuropatia (motoria con o senza neuropatia sensoriale) moderata (grado 2) e può essere ripreso dopo la risoluzione dei sintomi neurologici.

#### Neurotossicità centrale

Neurotossicità centrale è stata segnalata in seguito al trattamento con Qarziba. Se si verifica neurotossicità centrale, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve ricevere un trattamento sintomatico; devono essere esclusi altri fattori influenzanti, quali infezione attiva, diffusione metastatica del neuroblastoma al SNC, terapie farmacologiche neurotossiche concomitanti.

Il trattamento con dinutuximab beta deve essere definitivamente sospeso in caso di comparsa di neurotossicità severa che include neurotossicità centrale di grado 3 o 4 con deficit neurologico prolungato sostanziale senza motivi rilevabili, neurotossicità di grado 1-3 ricorrente e/o deficit neurologico permanente e di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile e mielite trasversa di tutti i gradi.

#### Infezioni sistemiche

I pazienti sono suscettibili di risultare immunocompromessi come conseguenza di terapie precedenti. Poiché generalmente viene loro applicato un catetere venoso centrale in situ, essi sono a rischio di sviluppare un'infezione sistemica. I pazienti non devono presentare alcuna evidenza di infezione sistemica ed eventuali infezioni identificate devono essere sotto controllo prima dell'inizio della terapia.

#### Tossicità ematologiche

Sono stati segnalati eventi di tossicità ematologiche con l'assunzione di Qarziba, quali eritropenia, trombocitopenia o neutropenia. Le tossicità ematologiche di grado 4, che migliorano sino a raggiungere almeno il grado 2 o i valori al basale all'inizio del ciclo di trattamento successivo, non richiedono modifica della dose.

#### Anomalie negli esami di laboratorio

È raccomandato un monitoraggio regolamentare della funzionalità epatica e degli elettroliti.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Non può essere escluso un rischio di riduzione indiretta dell'attività del CYP a causa dei livelli più elevati di TNF- $\alpha$  e IL-6 e, quindi, di interazioni con medicinali usati contemporaneamente.

#### *Corticosteroidi*

A causa della loro attività immunosoppressiva, non è raccomandato il trattamento concomitante con corticosteroidi entro le 2 settimane precedenti al primo ciclo di trattamento fino a 1 settimana successiva all'ultimo ciclo di trattamento con dinutuximab beta, fatta eccezione per condizioni potenzialmente fatali.

#### *Vaccinazioni*

Durante la somministrazione di dinutuximab beta le vaccinazioni devono essere evitate fino a 10 settimane dopo l'ultimo ciclo di trattamento, a causa della stimolazione del sistema immunitario generata da dinutuximab beta e del possibile rischio di rare tossicità neurologiche.

#### *Immunoglobulina per via endovenosa*

L'uso concomitante di immunoglobuline per via endovenosa non è raccomandato, poiché possono interferire con la citotossicità cellulare dinutuximab beta-dipendente.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne in gravidanza. Non sono disponibili dati sulla teratogenicità o sulla embriotossicità negli animali. Il bersaglio di dinutuximab beta (GD2) viene espresso nei tessuti neuronali, soprattutto durante lo sviluppo embriofetale, e può attraversare la placenta; di conseguenza, Qarziba può causare danni al feto se somministrato a donne in gravidanza.

Qarziba non deve essere usato durante la gravidanza.

### Allattamento

Non sono disponibili dati su donne che allattano al seno. Non è noto se il dinutuximab beta sia escreto nel latte materno. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con Qarziba e per i 6 mesi successivi all'ultima dose.

### Fertilità

Gli effetti di dinutuximab beta sulla fertilità negli esseri umani non sono noti. Negli animali, non sono stati condotti studi specifici sulla fertilità; tuttavia, negli studi di tossicità condotti nel porcellino d'India e nella scimmia cynomolgus non sono stati osservati effetti avversi sugli organi riproduttivi.

Qarziba non deve essere somministrato a donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Si raccomanda che le donne in età fertile usino metodi contraccettivi per 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento con dinutuximab beta.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dinutuximab beta compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante il trattamento con dinutuximab beta, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di dinutuximab beta è stata valutata in 628 pazienti affetti da neuroblastoma ad alto rischio e recidivante/refrattario, che lo hanno assunto come infusione continua (212) o come infusioni giornaliere ripetute (416). È stato associato all'acido 13-cis retinoico nella maggior parte dei pazienti e a IL-2 in 307 pazienti.

Le reazioni avverse più comuni, che si sono manifestate nonostante il trattamento analgesico, sono state ipertensione (88%) e dolore (77%). Altre reazioni avverse frequenti sono state ipersensibilità (74.1%), vomito (57%), diarrea (51%), sindrome da perdita capillare (40%), anemia (72,3%), neutropenia (52%), trombocitopenia (49,6%) e ipotensione (42.2%).

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza e sono riepilogate nella tabella che segue. Queste reazioni avverse sono presentate secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e la relativa frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) e non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità. Il tipo di reazioni avverse osservato nel contesto post-marketing è coerente con le reazioni osservate negli studi clinici.



<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Infezioni ed infestazioni	infezione (tra cui polmonite, infezione cutanea, infezione da herpes virus, mielite, encefalomielite), infezione correlata a dispositivo	sepsi	
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	linfopenia	coagulazione intravascolare disseminata, eosinofilia
Disturbi del sistema immunitario	ipersensibilità, sindrome da rilascio di citochine	reazione anafilattica	malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	ritenzione di liquidi	appetito ridotto, ipoalbuminemia, iponatriemia, ipokaliemia, ipofosfatemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia, disidratazione	
Disturbi psichiatrici		agitazione, ansia	
Patologie del sistema nervoso	cefalea	neuropatia periferica, crisi epilettiche, parestesie, capogiro, tremore	aumento della pressione intracranica, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile
Patologie dell'occhio	midriasi, pupillonia, edema oculare (palpebrale, periorbitale)	oftalmoplegia, papilledema, disturbo dell'accomodazione, visione offuscata, fotofobia	
Patologie cardiache	tachicardia	insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra, versamento pericardico	
Patologie vascolari	ipotensione, sindrome da perdita capillare	ipertensione	shock ipovolemico, malattia veno-occlusiva
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	ipossia, tosse	broncospasmo, dispnea, insufficienza respiratoria, infiltrazione polmonare, edema polmonare, versamento pleurico, tachipnea, laringospasmo	
Patologie gastrointestinali	vomito, diarrea, stipsi, stomatite	nausea, edema delle labbra, ascite, distensione addominale, ileo, labbra secche	enterocolite
Patologie epatobiliari			danno epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	prurito, eruzione cutanea, orticaria	dermatite (inclusa quella esfoliativa), eritema, secchezza cutanea, iperidrosi, petecchie, reazione di fotosensibilità	

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		spasmi muscolari	
Patologie renali e urinarie		oliguria, ritenzione urinaria, iperfosfaturia, ematuria, proteinuria	insufficienza renale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia, brividi, dolore*, edema periferico, edema facciale	reazione in sede di iniezione	
Esami diagnostici	aumento del peso, aumento delle transaminasi, aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento della bilirubinemia, aumento della creatininemia	perdita di peso, diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare, ipertrigliceridemia, prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata, prolungamento del tempo di protrombina, prolungamento del tempo di trombina	

\*include dolore addominale, dolore a un arto, dolore orofaringeo e dolore dorsale, segnalati in > 10% dei pazienti. Inoltre, altri tipi comuni di dolore segnalati sono stati artralgia, dolore in sede di iniezione, dolore muscoloscheletrico, dolore osseo, dolore toracico e dolore al collo.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Ipersensibilità*

Le reazioni di ipersensibilità più frequenti includevano ipotensione (42,2%), orticaria (15%) e broncospasmo (5,3%). La sindrome da rilascio di citochine è stata inoltre segnalata nel 32% dei pazienti. Reazioni anafilattiche gravi si sono manifestate nel 3,5 % dei pazienti.

##### *Dolore*

Il dolore generalmente si manifesta durante la prima infusione di dinutuximab beta e diminuisce nel corso dei cicli del trattamento. Più comunemente, i pazienti hanno riportato dolore addominale, dolore alle estremità, dolore alla schiena, dolore toracico o artralgia.

##### *Sindrome da perdita capillare (CLS)*

Complessivamente, il 10% di casi di CLS è stato grave (grado 3-4) e la frequenza di tali casi è diminuita nel corso dei cicli del trattamento.

##### *Problemi oculari*

Questi includevano deficit nell'accomodazione visiva, correggibile mediante l'uso di occhiali da vista, nonché midriasi (10,7%), edema periorbitale ed edema delle palpebre (7,1%), visione offuscata (3%) o fotofobia (3%), che sono stati generalmente reversibili dopo l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati gravi patologie dell'occhio tra cui oftalmoplegia (2%) e atrofia ottica.

##### *Neuropatia periferica*

Sono stati segnalati casi di neuropatia periferica sia motoria sia sensoriale complessivamente nel 9% dei pazienti. La maggior parte degli eventi sono stati di grado 1-2 e si sono risolti.

##### *Neurotossicità centrale*

Sono state ricevute segnalazioni di neurotossicità centrale e neurotossicità severa, comprese sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (0,7%) e crisi convulsive (1,7%).

### Profilo di sicurezza con e senza IL-2

La combinazione di Qarziba con IL-2 aumenta il rischio di reazioni avverse al farmaco rispetto a Qarziba senza IL-2, in particolare per, rispettivamente, piressia (92% versus 79%), CLS (50% versus 25%), dolore dovuto a dinutuximab beta (75% versus 63%), ipotensione (43% versus 26%) e neuropatia periferica (14% versus 7%).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio con dinutuximab beta.

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e devono essere somministrate cure di supporto, ove opportuno.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01FX06

#### Meccanismo d'azione

Dinutuximab beta è un anticorpo monoclonale IgG1 chimerico specificamente diretto contro la frazione di carboidrato di disialoganglioside 2 (GD2), che è sovraespressa nelle cellule di neuroblastoma.

#### Effetti farmacodinamici

È stato dimostrato *in vitro* che dinutuximab beta si lega alle linee cellulari di neuroblastoma note per esprimere GD2 e che induce sia la citotossicità complemento-dipendente (CDC, *complement dependent cytotoxicity*) sia la citotossicità cellulomediata anticorpo-dipendente (ADCC, *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*). In presenza di cellule effettrici umane, comprese le cellule nucleari di sangue periferico e i granulociti da donatori umani normali, è stato dimostrato che dinutuximab beta media la lisi di linee cellulari umane di neuroblastoma e di melanoma in modo dose-dipendente. Inoltre, studi *in vivo* hanno dimostrato che dinutuximab beta può bloccare metastasi epatiche in un modello murino singenico con metastasi epatiche.

La neurotossicità associata a dinutuximab beta è verosimilmente dovuta all'induzione di allodinia meccanica, che può essere mediata dalla reattività di dinutuximab beta con l'antigene GD2 localizzato sulla superficie delle fibre nervose periferiche e della mielina.

#### Efficacia clinica

L'efficacia di dinutuximab beta è stata valutata in uno studio randomizzato controllato confrontando la somministrazione di dinutuximab beta con o senza IL-2 nel trattamento di prima linea di pazienti con neuroblastoma ad alto rischio e in due studi a braccio singolo nel contesto recidivante/refrattario.

### *Pazienti recidivanti e refrattari*

In un programma di uso compassionevole (studio 1), 54 pazienti hanno ricevuto 10 mg/m<sup>2</sup>/giorno di dinutuximab beta somministrato mediante infusione endovenosa continua per 10 giorni, in un ciclo di trattamento di 5 settimane, contemporaneamente a IL-2 (6x10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup>/giorno nei giorni 1-5 e 8-12 di ciascun ciclo) per via sottocutanea e seguito da trattamento con 13-cis-RA per via orale (160 mg/m<sup>2</sup>/giorno per 14 giorni per ciclo). Lo stesso regime di trattamento è stato utilizzato in uno studio di fase II (studio 2), in cui sono stati arruolati 44 pazienti.

Complessivamente, questi 98 pazienti erano affetti da neuroblastoma refrattario primario (40) o da neuroblastoma recidivante (49) insieme a 9 pazienti aggiuntivi arruolati dopo la terapia di prima linea: 61 maschi e 37 femmine, di età da 1 a 26 anni (mediana di 5 anni). La maggior parte presentava una diagnosi iniziale di malattia stadio 4 secondo l'INSS senza amplificazione di MYCN (il 16 % dei soggetti presentava tumori con MYCN amplificato e per il 14 % tale informazione era mancante). La maggior parte dei pazienti con malattia recidivante è stata arruolata nello studio dopo la prima ricaduta e il tempo mediano dalla diagnosi alla prima ricaduta è stato di circa 14 mesi. Il trattamento della malattia prima dell'immunoterapia includeva un regime di chemioterapia intensiva seguito da trapianto autologo di cellule staminali (ASCT, *autologous stem cell transplantation*), radioterapia e chirurgia. Al basale, 72 pazienti presentavano malattia misurabile e 26 pazienti non presentavano alcuna malattia rilevabile.

Le percentuali di sopravvivenza (sopravvivenza libera da eventi, sopravvivenza complessiva) sono elencate per tipo di malattia nella tabella 1. Nei pazienti che mostravano evidenza di malattia al basale, la percentuale di risposta complessiva (risposta completa più risposta parziale) è stata del 36% [intervallo di confidenza al 95 % (25; 48)] ed è stata maggiormente favorevole nei pazienti con malattia refrattaria [41% (23; 57)] rispetto ai pazienti con malattia recidivante [29% (15; 46)].

Tabella 1: percentuali di sopravvivenza libera da eventi (EFS, *event-free survival*) e di sopravvivenza complessiva (OS, *overall survival*) in pazienti recidivanti e refrattari

		<b>Studio 1 N=29</b>	<b>Studio 2 N=19</b>	<b>Studio 1 N=15</b>	<b>Studio 2 N=25</b>
		<b>Pazienti recidivanti</b>		<b>Pazienti refrattari</b>	
EFS	1 anno	45%	42%	58%	60%
	2 anni	31%	37%	29%	56%
OS	1 anno	90%	74%	93%	100%
	2 anni	69%	42%	70%	78%

### *Pazienti di prima linea che hanno ricevuto trapianto autologo di cellule staminali*

Nello studio 3, pazienti con neuroblastoma ad alto rischio sono stati arruolati dopo essere stati sottoposti a chemioterapia di induzione conseguendo almeno una risposta parziale, e successivamente terapia mieloablattiva e trapianto di cellule staminali. I pazienti con malattia progressiva sono stati esclusi. Dinutuximab beta è stato somministrato a una dose di 20 mg/m<sup>2</sup>/giorno per 5 giorni consecutivi, mediante infusione endovenosa di 8 ore in un ciclo di trattamento di 5 settimane, ed è stato associato a 13-cis-RA, con o senza IL-2 aggiuntivo per via sottocutanea, alle stesse posologie utilizzate negli studi precedenti.

Un totale di 370 pazienti sono stati randomizzati e hanno ricevuto il trattamento: 64% di pazienti di sesso maschile e 36% di sesso femminile con un'età mediana di 3 anni (da 0,6 a 20); l'89% dei soggetti presentava un tumore di stadio 4 secondo l'INSS ed è stata riportata amplificazione di MYCN nel 44% dei casi. L'endpoint primario di efficacia era EFS a 3 anni e l'endpoint secondario era OS. Le percentuali di EFS e OS sono elencate nelle tabelle 2 e 3 secondo l'evidenza di malattia al basale.

Nei pazienti senza evidenza di malattia al basale, l'aggiunta di IL-2 non ha migliorato EFS e OS.

Tabella 2: percentuali di sopravvivenza libera da eventi (EFS, *event-free survival*) e di sopravvivenza complessiva (OS, *overall survival*) (intervallo di confidenza al 95 %) in pazienti senza evidenza di malattia al basale (risposta completa al trattamento iniziale)

Efficacia	senza IL2 N=104			con IL2 N=107		
	anno 1	anno 2	anno 3	anno 1	anno 2	anno 3
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: percentuali di sopravvivenza libera da eventi (EFS, *event-free survival*) e di sopravvivenza complessiva (OS, *overall survival*) (intervallo di confidenza al 95%) in pazienti con evidenza di malattia al basale (nessuna risposta completa al trattamento iniziale)

Efficacia	senza IL2 N=73			con IL2 N=76		
	anno 1	anno 2	anno 3	anno 1	anno 2	anno 3
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]

#### Immunogenicità

In 3 studi clinici, la comparsa di anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) ha riguardato il 57,1% (112/196) dei soggetti classificati come ADA-positivi poiché hanno avuto almeno una risposta ADA misurabile nel corso del trattamento. L'attività degli anticorpi neutralizzanti è stata osservata nel 63,5% (54/85) dei soggetti ADA-positivi in 2 studi. È stata osservata una generale tendenza di riduzione della concentrazione di dinutuximab beta a fronte di un aumento del titolo di ADA (basso, medio ed elevato). Nel 16,8% dei soggetti (33/196) con titolo di ADA elevato, la riduzione della concentrazione di dinutuximab beta ha influito sulle risposte farmacodinamiche. Sulla base dei dati disponibili, non è possibile stabilire un'associazione quantitativa tra titolo di ADA e impatto sull'efficacia.

Non sono state osservate associazioni chiare tra risposta ADA ed eventi di sicurezza selezionati pertinenti.

Dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza, non esiste un fondamento logico per l'aggiustamento o l'interruzione del trattamento sulla base delle risposte ADA misurate.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Qarziba in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il neuroblastoma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che per motivi etici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dinutuximab beta è stato studiato con infusioni a breve termine (*short-term infusions*, STI: cinque giorni di infusioni di otto ore a una dose di 20 mg/m<sup>2</sup>/giorno) e infusioni a lungo termine (*long-term infusions*, LTI: dieci giorni di infusione continua a una dose di 100 mg/m<sup>2</sup>).

### Assorbimento

Dinutuximab beta è somministrato come infusione endovenosa. La concentrazione massima (media (+/- DS)) dopo l'infusione a lungo termine è stata di 11,2 (+/- 3,3) mg/L. Non sono state studiate altre vie di somministrazione.

### Distribuzione

La stima media di popolazione (+ DS) per il volume di distribuzione centrale era pari a 2,04 (± 1,05) L, mentre per il volume di distribuzione periferico era pari a 2,65 (± 1,01) L.

### Biotrasformazione

Il metabolismo di dinutuximab beta non è stato studiato. Trattandosi di una proteina, è prevedibile che dinutuximab beta venga metabolizzato in piccoli peptidi e singoli aminoacidi da enzimi proteolitici ubiquitari.

### Eliminazione

La clearance dopo LTI è stata pari a 0,72 (± 0,24) L/giorno/m<sup>2</sup>. Il rapporto di accumulo per la C<sub>max</sub> è stato pari a 1,13 (± 0,54) dopo 5 cicli di LTI (media (+ DS)). Il t<sub>1/2</sub> di eliminazione terminale apparente è stato di 8,7 (± 2,6) giorni (media (+ DS)). La clearance di dinutuximab beta è aumentata in presenza di titoli di anticorpi anti-farmaco elevati, indipendentemente dall'attività neutralizzante. (Vedere Immunogenicità al paragrafo 5.1).

### Linearità/Non linearità

Le variazioni della dose della prima infusione nello studio 2 hanno rivelato un aumento dose-proporzionale dell'esposizione (AUC<sub>∞</sub>) fino alla dose raccomandata di 100 mg/m<sup>2</sup> per ciclo per un periodo di 10 giorni.

### Popolazioni specifiche

L'età dei pazienti era compresa tra 1 e 27 anni (mediana 6 anni). Il peso corporeo era compreso tra 9 e 75 kg (mediana 18,5 kg), mentre la superficie corporea variava da 0,44 a 1,94 m<sup>2</sup> (mediana 0,75 m<sup>2</sup>). Un modello di farmacocinetica di popolazione a due compartimenti, con un'eliminazione di primo ordine dal compartimento centrale, è stato sviluppato sulla base dei dati di 224 pazienti in quattro studi (STI 30 pazienti, LTI 194 pazienti). I parametri di volume e clearance risultavano aumentati tra i vari intervalli all'aumentare delle dimensioni corporee. Il peso corporeo e il titolo di ADA erano covariate per la clearance, mentre il peso corporeo, l'età e la somministrazione di IL-2 erano covariate per il volume di distribuzione.

### Età

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno evidenziato un'esposizione a dinutuximab beta paragonabile nei pazienti di tutte le età studiati, con una dose somministrata di 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Sesso

L'analisi farmacocinetica di popolazione con 89 pazienti di sesso femminile (40%) e 135 pazienti di sesso maschile (60%) non ha evidenziato effetti clinicamente significativi del sesso sulla farmacocinetica di dinutuximab beta.

### Origine etnica

Poiché la popolazione per l'analisi farmacocinetica era prevalentemente caucasica (92,9%), l'origine etnica non è stata formalmente studiata come potenziale covariata nella farmacocinetica.

## **Peso**

La posologia basata sulla superficie corporea fornisce un'esposizione coerente tra le popolazioni.

## **Compromissione renale**

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione renale. La funzionalità renale non è stata una covariata significativa nelle analisi farmacocinetiche di popolazione, che comprendevano pazienti con funzionalità renale normale e con compromissione renale lieve.

## **Compromissione epatica**

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione epatica. I soggetti con ALT > 3 volte l'ULN presentavano una farmacocinetica paragonabile a quella dei soggetti con ALT ≤ 3 volte l'ULN.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### **Tossicologia generale**

Dinutuximab beta è stato somministrato a giovani esemplari di sesso maschile e femminile di porcellino d'India nonché a giovani esemplari di sesso maschile e femminile di scimmia cynomolgus, in un regime di dosi ripetute che superavano la dose clinica raccomandata. Risultati degni di nota comprendevano variazioni (riduzione) di peso del timo nonché variazioni a livello di midollo osseo (atrofia che interessa le linee cellulari dei precursori mieloidi ed eritroidi). Le variazioni a livello di midollo osseo erano da lievi a severe e si sono risolte dopo la cessazione della somministrazione. Non sono stati osservati effetti sulle funzioni cardiovascolari (ECG, pressione sanguigna) nelle scimmie.

### **Altro**

Non sono stati condotti studi non-clinici per valutare il potenziale di dinutuximab beta nel causare cancerogenicità, genotossicità o tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Negli studi di tossicità a dosi ripetute condotti nei porcellini d'India e nelle scimmie cynomolgus, non sono stati osservati effetti avversi di dinutuximab beta sugli organi riproduttivi a livelli di esposizione superiori ai livelli clinici.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Istidina  
Saccarosio  
Polisorbato 20  
Acqua per soluzioni iniettabili  
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### **Flaconcino integro**

4 anni

#### Soluzione diluita (soluzione per infusione)

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata fino a 48 ore a 25 °C (siringa da 50 mL) e fino a 7 giorni a 37 °C (sacca per infusione da 250 mL), previa conservazione cumulativa in frigorifero (2 °C – 8 °C) per 72 ore (vedere paragrafo 6.6).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'impiego ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore: normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione avvenga in condizioni asettiche controllate e validate.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Conservare il flaconcino nella confezione di cartone esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro trasparente di tipo I (6 mL) con un tappo in gomma alobutilica e una capsula di chiusura a strappo in alluminio, contenente un volume estraibile minimo pari a 4,5 mL di concentrato per soluzione per infusione.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La soluzione per l'infusione deve essere preparata in condizioni asettiche. La soluzione non deve essere esposta alla luce diretta del sole o a fonti di calore.

La dose giornaliera specifica per paziente di Qarziba è calcolata sulla base della superficie corporea (vedere paragrafo 4.2).

Qarziba deve essere diluito asetticamente secondo la concentrazione/dose specifica per il paziente con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) per infusione, contenente l'1 % di albumina umana (per es. 5 mL di albumina umana al 20 % per 100 mL di soluzione di cloruro di sodio).

Per infusioni continue, la soluzione per l'infusione può essere preparata quotidianamente o sufficiente per un massimo di 5 giorni di infusione continua. La dose giornaliera è di 10 mg/m<sup>2</sup>. La quantità di soluzione da somministrare al giorno (nell'arco di un ciclo di trattamento di 10 giorni consecutivi) deve essere pari a 48 mL; con 240 mL per una dose di 5 giorni. Si raccomanda di preparare 50 mL di soluzione in una siringa da 50 mL o 250 mL in una sacca per infusione adatta alla pompa di infusione impiegata, cioè con un'eccedenza di 0,2 mL (siringa) o 10 mL (sacca per infusione) in modo da tenere conto dei volumi "morti" dei sistemi di infusione.

Per ripetute infusioni giornaliere di 8 ore, la dose giornaliera è di 20 mg/m<sup>2</sup> e la dose calcolata deve essere diluita in 100 mL di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) contenete l'1 % di albumina umana.

La soluzione per l'infusione deve essere somministrata mediante un catetere endovenoso centrale o periferico. Altri agenti somministrati in concomitanza per endovena devono essere erogati utilizzando una linea d'infusione separata. Il contenitore deve essere ispezionato visivamente per rilevare la presenza di particolato prima della somministrazione. Si raccomanda di utilizzare un filtro in linea da 0,22 micrometri durante l'infusione.

Per infusioni continue, può essere utilizzato qualsiasi dispositivo medico adatto a infusioni a una velocità di 2 mL l'ora, per es. pompe siringhe di infusione/infusori, pompa di infusione elettronica



ambulatoriale. Si tenga presente che le pompe elastomeriche non sono ritenute adatte in associazione ai filtri in linea.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1191/001

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 8 maggio 2017

Data del rinnovo più recente: 06 gennaio 2022

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

<{MM/AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)  
BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)  
DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-  
AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN  
CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

La presente autorizzazione all’immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell’articolo 14, paragrafo 8, del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di acquisire dati relativi al dolore e alla sua gestione, all’effetto sul sistema nervoso periferico e centrale, inclusa la compromissione della visione, alla sicurezza e all’efficacia a lungo termine, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio dovrebbe trasmettere i risultati di uno studio basato sui dati derivanti da un registro di pazienti a elevato rischio di neuroblastoma.	Relazioni annuali da presentare
Al fine di valutare l’effetto aggiuntivo di IL-2 in pazienti affetti da neuroblastoma recidivo refrattario, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio trasmetterà i risultati dello studio APN311-202v3.	31 dicembre 2021

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Qarziba 4,5 mg/mL concentrato per soluzione per infusione  
dinutuximab beta

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

1 mL di concentrato contiene 4,5 mg di dinutuximab beta.  
Ogni flaconcino da 4,5 mL contiene 20 mg di dinutuximab beta.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Istidina, saccarosio, polisorbato 20, acqua per soluzioni iniettabili, acido cloridrico.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino  
20 mg/4,5 mL

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1191/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Qarziba

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Qarziba 4,5 mg/mL concentrato per soluzione per infusione  
dinutuximab beta  
Uso endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

20 mg/4,5 mL

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Qarziba 4,5 mg/mL concentrato per soluzione per infusione dinutuximab beta

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Qarziba e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Qarziba
3. Come usare Qarziba
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Qarziba
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Qarziba e a cosa serve

Qarziba contiene dinutuximab beta, che appartiene a un gruppo di medicinali denominati "anticorpi monoclonali". Queste sono proteine che in modo specifico riconoscono e si legano ad altre proteine specifiche nell'organismo. Dinutuximab beta si lega alla molecola conosciuta come disialoganglioside 2 (GD2), presente nelle cellule tumorali, e questa attiva il sistema immunitario dell'organismo, portandolo ad attaccare le cellule tumorali.

Qarziba è **usato per il trattamento di neuroblastoma** che presenta un elevato rischio di recidiva dopo una serie di trattamenti, tra cui trapianto di cellule staminali per ricostruire il sistema immunitario. È inoltre usato per il trattamento di neuroblastoma che si è ripresentato (recidivante) o che potrebbe non essere stato completamente curato con le terapie precedenti.

Prima del trattamento del neuroblastoma recidivante, il medico stabilizzerà un'eventuale malattia in fase di progressione attiva mediante altre misure adeguate.

Il medico deciderà, inoltre, se è necessaria la somministrazione concomitante di una seconda medicina, interleuchina-2, per il trattamento del suo cancro.

Il neuroblastoma è un tipo di cancro che nasce da cellule nervose anomale all'interno dell'organismo, in particolare nelle ghiandole localizzate al di sopra dei reni. È uno dei tipi di cancro più diffusi nell'infanzia.

È utilizzato nei pazienti a partire dai 12 mesi di età

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Qarziba

### Non usi Qarziba

- se è **allergico** a dinutuximab beta o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha avuto la malattia del trapianto contro l'ospite di lunga durata estensiva o acuta di grado 3 o 4  
Questa malattia è una reazione in cui **le cellule di tessuto trapiantato attaccano le cellule del ricevente.**

### Avvertenze e precauzioni

Prima di assumere Qarziba, è necessario effettuare gli esami del sangue per controllare le funzionalità epatiche, polmonari, renali e midollari.

Alla prima assunzione di Qarziba e durante il ciclo di trattamento è possibile avvertire quanto segue.

- **Dolore**  
Il dolore è uno dei più comuni effetti indesiderati di Qarziba. Generalmente si verifica all'inizio dell'infusione. Pertanto, il medico le prescriverà un adeguato analgesico da iniziare 3 giorni prima e proseguire durante l'utilizzo di Qarziba.
- **Reazioni allergiche o altre reazioni correlate all'infusione**  
Si rivolga al medico o all'infermiere se presenta qualsiasi tipo di reazione durante o dopo l'infusione, quale:
  - febbre, brividi e/o pressione sanguigna bassa
  - difficoltà respiratorie
  - eruzioni cutanee, orticaria.Riceverà un trattamento adeguato per prevenire tali reazioni ed essere tenuto sotto stretta osservazione per tali sintomi durante l'infusione di Qarziba.
- **Perdita da piccoli vasi sanguigni (sindrome da perdita capillare)**  
La perdita di componenti del sangue da piccoli vasi sanguigni può provocare gonfiore acuto su braccia, gambe e altre parti del corpo. Un repentino abbassamento della pressione sanguigna, stordimento e difficoltà respiratorie sono ulteriori segni.
- **Problemi oculari**  
Potrebbe notare alterazioni nella vista.
- **Problemi di natura nervosa**  
Potrebbe notare intorpidimento, formicolio o bruciore a mani, piedi, gambe o braccia, sensibilità ridotta o debolezza motoria.
- **Problemi che interessano il midollo spinale e il cervello (sistema nervoso centrale, SNC)**  
Informi il medico o l'infermiere se ha qualsiasi tipo di sintomo che interessa il SNC, ad esempio: deficit neurologico prolungato sostanziale senza un motivo apparente, come debolezza muscolare o perdita della forza muscolare nelle gambe (o nelle braccia), oppure problemi di mobilità o sensazioni insolite e intorpidimento. Mal di testa persistente o comparso improvvisamente, o perdita progressiva della memoria e della capacità cognitiva, lievi alterazioni della personalità, incapacità di concentrarsi e progressiva perdita di coscienza.

Informi il medico immediatamente se rileva uno di questi problemi.

Il medico può decidere di interrompere il trattamento se si manifesta uno dei problemi qui indicati. In alcuni casi lei potrà riprendere il trattamento dopo una pausa o a una velocità ridotta, ma a volte sarà necessario interromperlo completamente.

Il medico le prescriverà degli esami del sangue e probabilmente degli esami della vista mentre assume questo medicinale.

## Bambini

Questo medicinale non deve essere prescritto a bambini al di sotto dei 12 mesi poiché non si ha sufficiente esperienza in questo gruppo di età.

## Altri medicinali e Qarziba

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non usi **medicinali che sopprimono il sistema immunitario** a partire da 2 settimane prima della prima dose di Qarziba fino a 1 settimana dopo l'ultimo ciclo di trattamento, a meno che non siano prescritte dal medico. Esempi di medicinali che sopprimono il sistema immunitario sono i corticosteroidi usati per ridurre le infiammazioni o prevenire il rigetto nel trapianto d'organo.

Eviti di effettuare **vaccinazioni** durante il trattamento con Qarziba e per le 10 settimane successive.

## Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Si rivolga al medico prima di assumere Qarziba, se è in età fertile. Si raccomanda di usare metodi contraccettivi per 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Qarziba. Lei può usare Qarziba soltanto se il medico valuta che i benefici siano superiori al rischio per il feto.

Informi il medico se sta allattando. Non allatti durante il trattamento con Qarziba e per 6 mesi dopo l'ultima dose. Non è noto se il medicinale possa passare nel latte materno.

## Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Qarziba presenta numerosi effetti indesiderati che possono incidere sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Non svolga queste attività se la sua capacità di concentrazione e di reazione ne risente.

## 3. Come usare Qarziba

Un medico esperto nell'utilizzo di medicinali per la cura del cancro supervisionerà il suo trattamento. Le verrà somministrato da un medico o un infermiere mentre si trova in ospedale. Le verrà somministrato in vena (infusione endovenosa) generalmente tramite canali speciali (cateteri) e una pompa. Durante e dopo l'infusione, lei sarà monitorato regolarmente per eventuali effetti indesiderati correlati all'infusione.

Qarziba le verrà somministrato in cinque cicli di trattamento di 35 giorni e l'infusione durerà 5 o 10 giorni all'inizio di ciascun ciclo. La dose raccomandata è di **100 mg** di dinutuximab beta **per metro quadro di superficie corporea per ciclo di trattamento**. Il medico calolerà l'area della sua superficie corporea dalla sua altezza e il suo peso.

Se il medico ritiene di somministrarle contemporaneamente interleuchina-2, le verrà data due volte, per via sottocutanea, ogni volta per 5 giorni consecutivi (prima e durante il trattamento con Qarziba).

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se nota quanto segue:

**molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10):

- repentino gonfiore di braccia, gambe e altre parti del corpo, repentino abbassamento della pressione sanguigna, stordimento e difficoltà respiratorie (sindrome da perdita capillare)
- dolore allo stomaco, alla gola, al torace, al volto, alle mani, ai piedi, alle gambe, alle braccia, alla schiena, al collo, alle articolazioni o ai muscoli
- reazioni allergiche e sindrome da rilascio di citochine con sintomi quali gonfiore del volto e della gola, difficoltà respiratorie, capogiro, orticaria, battito cardiaco evidente o rapido, pressione sanguigna bassa, eruzione cutanea, febbre o nausea.

Altri effetti indesiderati e loro frequenza includono:

**molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10):

- febbre, brividi
- vomito, diarrea, stipsi
- infiammazione del cavo orale (stomatite)
- tosse
- prurito, eruzione cutanea
- pressione sanguigna bassa, battito cardiaco accelerato
- carenza di ossigeno
- gonfiore dei tessuti (al volto, labbra, intorno agli occhi, agli arti inferiori)
- aumento del peso
- infezione, specialmente infezione associata al catetere che rilascia il medicinale
- cefalea
- dilatazione delle pupille o reazioni anomale della pupilla
- esami del sangue e delle urine anomali (cellule ematiche e altri componenti, funzionalità epatica, funzionalità renale)

**comune** (può interessare fino a 1 persona su 10):

- infezione potenzialmente fatale (sepsi)
- convulsioni
- agitazione, ansia
- disturbo a livello dei nervi delle braccia e/o delle gambe (con sensazioni anomale o debolezza), stordimento, tremore, spasmi muscolari
- paralisi dei muscoli dell'occhio, visione offuscata, sensibilità alla luce, gonfiore della retina
- pressione arteriosa alta
- insufficienza cardiaca, presenza di liquidi intorno al cuore
- insufficienza respiratoria, presenza di liquidi nei polmoni
- ostruzione improvvisa delle vie respiratorie (broncospasmo, laringospasmo), respiro affannato
- diminuzione dell'appetito, nausea, distensione addominale, accumulo di liquidi nella cavità addominale
- reazioni nella sede di iniezione, problemi cutanei come arrossamento, secchezza cutanea, eczema, eccessiva sudorazione, reazione alla luce
- incapacità a urinare o riduzione del flusso urinario
- calo di peso, perdita di liquidi (disidratazione)

**non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100):

- shock causato dalla ridotta quantità di liquidi corporei
- formazione di coaguli di sangue nei piccoli vasi sanguigni (coagulazione intravascolare disseminata)

- un tipo di allergia (malattia da siero) con febbre, eruzione cutanea e infiammazione delle articolazioni
- una patologia cerebrale caratterizzata da cefalea, stato confusionale, crisi epilettiche e perdita della vista (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile)
- infiammazione dell'intestino, danno epatico
- insufficienza renale
- una condizione in cui alcune delle vene piccole nel fegato si ostruiscono (malattia veno-occlusiva)

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Qarziba**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta aperto, Qarziba deve essere usato immediatamente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Qarziba**

- Il principio attivo è dinutuximab beta.  
1 mL di concentrato contiene 4,5 mg di dinutuximab beta. Ogni flaconcino contiene 20 mg di dinutuximab beta in 4,5 mL.
- Gli altri componenti sono istidina, saccarosio, polisorbato 20, acqua per soluzioni iniettabili, acido cloridrico (per la regolazione del pH).

### **Descrizione dell'aspetto di Qarziba e contenuto della confezione**

Qarziba è un liquido da incolore a leggermente giallo, fornito in un flaconcino di vetro trasparente con un tappo in gomma e sigillo di alluminio.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

- **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

- **Produttore**  
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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.**

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

---

### **Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari**

Qarziba è ristretto al solo uso ospedaliero e deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di terapie oncologiche. Deve essere somministrato da operatori sanitari preparati nella gestione di reazioni allergiche gravi, compresa l'anafilassi, in un ambiente in cui siano immediatamente disponibili i servizi di rianimazione.

#### Posologia

Il trattamento con dinutuximab beta consiste di 5 cicli consecutivi, ove ciascun ciclo conta 35 giorni. La dose individuale è determinata sulla base della superficie corporea e deve corrispondere complessivamente a 100 mg/m<sup>2</sup> per ciclo.

Sono possibili due modalità di somministrazione:

- un'infusione continua nel corso dei primi 10 giorni di ciascun ciclo (un totale di 240 ore) alla dose giornaliera di 10 mg/m<sup>2</sup>
- o cinque infusioni giornaliere di 20 mg/m<sup>2</sup> somministrate in un arco di 8 ore, nei primi 5 giorni di ciascun ciclo.

Nel caso in cui IL-2 sia associata a dinutuximab beta, deve essere somministrata per via sottocutanea per 5 giorni consecutivi, due volte per ciascun ciclo. Il primo trattamento di 5 giorni deve iniziare 7 giorni prima della prima infusione di dinutuximab beta. Il secondo trattamento di 5 giorni con IL-2 deve iniziare contemporaneamente all'infusione di dinutuximab beta (giorni da 1 a 5 di ciascun ciclo). IL-2 è somministrata come 6x10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup>/giorno, con una dose complessiva di 60x10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup>/ciclo.

#### Preparazione dell'infusione

La soluzione per l'infusione deve essere preparata in condizioni asettiche. La soluzione non deve essere esposta alla luce diretta del sole o a fonti di calore.

La dose giornaliera specifica del paziente di Qarziba è calcolata sulla base della superficie corporea. Qarziba deve essere diluito asepticamente secondo la concentrazione/dose specifica per il paziente con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione, contenente l'1 % di albumina umana (per es. 5 mL di albumina umana al 20 % per 100 mL di soluzione di cloruro di sodio).



- Per le infusioni continue, la soluzione per l'infusione può essere preparata quotidianamente o sufficiente per un massimo di 5 giorni di infusione continua. La dose giornaliera è di 10 mg/m<sup>2</sup>. La quantità di soluzione da somministrare al giorno (nell'arco di un ciclo di trattamento di 10 giorni consecutivi) deve essere pari a 48 mL; con 240 ml per una dose di 5 giorni. Si raccomanda di preparare 50 mL di soluzione in una siringa da 50 mL o 250 mL in una sacca per infusione adatta alla pompa di infusione impiegata, cioè con un'eccedenza di 0,2 mL (siringa) o 10 mL (sacca per infusione) in modo da tener conto dei volumi "morti" dei sistemi di infusione.
- Per le infusioni giornaliere ripetute, la dose giornaliera è di 20 mg/m<sup>2</sup> e la dose calcolata deve essere diluita in 100 mL di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) contenente l'1 % di albumina umana.

#### Somministrazione dell'infusione

La soluzione per l'infusione deve essere somministrata mediante una linea endovenosa centrale o periferica. Altri agenti somministrati in concomitanza per endovena devono essere erogati utilizzando una linea d'infusione separata. Il contenitore deve essere ispezionato visivamente per rilevare l'eventuale presenza di particolato prima della somministrazione. Si raccomanda di utilizzare un filtro in linea da 0,22 micrometri durante l'infusione.

Per le infusioni continue, può essere utilizzato qualsiasi dispositivo medico adatto a infusioni a una velocità di 2 mL l'ora, per es. pompa siringa di infusione/infusori, pompa di infusione elettronica ambulatoriale. Si tenga presente che le pompe elastomeriche non sono ritenute adatte in associazione ai filtri in linea.

#### Conservazione della soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata fino a 48 ore a 25 °C (siringa da 50 mL) e fino a 7 giorni a 37 °C (sacca per infusione da 250 mL), previa conservazione cumulativa in frigorifero (2 °C – 8 °C) per 72 ore.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'impiego sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione avvenga in condizioni asettiche controllate e validate.

#### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.