

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Qarziba 4,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de concentrado contém 4,5 mg de dinutuximab beta.

Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de dinutuximab beta em 4,5 ml.

Dinutuximab beta é um anticorpo monoclonal quimérico humano/murino de tipo IgG1, produzido numa linha celular de mamífero (CHO) através de tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão

Líquido incolor a ligeiramente amarelado

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Qarziba está indicado no tratamento de neuroblastoma de alto risco em doentes a partir dos 12 meses, previamente tratados com quimioterapia de indução e que tenham alcançado pelo menos uma resposta parcial, seguida de terapêutica mieloablativa e transplante de células estaminais, bem como em doentes com história de recidiva ou neuroblastoma refratário, com ou sem doença residual. Antes do tratamento de neuroblastoma recidivante, qualquer doença em progressão ativa deve ser estabilizada por outras medidas adequadas.

Em doentes com história de recidiva ou doença refratária e em doentes que não alcançaram uma resposta completa após terapêutica de primeira linha, Qarziba deve ser associado a interleucina-2 (IL-2).

4.2 Posologia e modo de administração

Qarziba está restrito ao uso hospitalar e deve ser administrado sob supervisão de um médico experiente na utilização de terapêuticas oncológicas. Deve ser administrado por um profissional de saúde preparado para controlar reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, num ambiente onde estejam imediatamente disponíveis serviços de reanimação.

Posologia

O tratamento com Qarziba consiste em 5 ciclos consecutivos, cada um com uma duração de 35 dias. A dose individual é determinada com base na área de superfície corporal e deve totalizar 100 mg/m² por ciclo.

São possíveis dois modos de administração:

- uma perfusão contínua ao longo dos primeiros 10 dias de cada ciclo (um total de 240 horas) à dose diária de 10 mg/m²
- ou cinco perfusões diárias de 20 mg/m² administradas ao longo de 8 horas, nos primeiros 5 dias de cada ciclo.

Quando se combina IL-2 com Qarziba, a associação deve ser administrada sob a forma de injeções subcutâneas de 6×10⁶ UI/m²/dia, durante 2 períodos de 5 dias consecutivos, totalizando uma dose global de 60×10⁶ UI/m² por ciclo. O primeiro ciclo de 5 dias deve começar 7 dias antes da primeira perfusão com dinutuximab beta, e o segundo ciclo de 5 dias deve começar concomitantemente com a perfusão de dinutuximab beta (dias 1 a 5 de cada ciclo de dinutuximab beta).

Antes de iniciar cada ciclo de tratamento, devem ser avaliados os seguintes parâmetros clínicos e o tratamento deve ser adiado até serem alcançados os seguintes valores:

- oximetria de pulso > 94 % em ar ambiente
- função adequada da medula óssea: contagem absoluta de neutrófilos ≥ 500/μl, contagem de plaquetas ≥ 20 000/μl, hemoglobina > 8,0 g/dl
- função hepática adequada: alanina aminotransferase (ALT)/aspartato aminotransferase (AST) < 5 vezes o limite superior normal (LSN)
- função renal adequada: depuração da creatinina ou taxa de filtração glomerular (TFG) > 60 ml/min/1,73 m²

Modificação da dose de dinutuximab beta

Com base na avaliação pelo médico da gravidade das reações adversas medicamentosas a dinutuximab beta, pode ser aplicada aos doentes uma redução de 50 % da dose ou uma interrupção temporária da perfusão. Consequentemente, o período de perfusão pode ser prolongado ou, se tolerado pelo doente, a taxa de perfusão poderá aumentar até 3 ml/h (perfusão contínua), a fim de administrar a dose total.

Modificações da dose recomendada de dinutuximab beta

Reação adversa	Gravidade	Modificação do tratamento
Qualquer	Grau 1 – 2	Reduzir a velocidade de perfusão para 50 % Após resolução, retomar a perfusão na velocidade original
Reação de hipersensibilidade	p. ex. hipotensão	Interromper a perfusão e administrar medidas de suporte Após resolução, retomar a perfusão na velocidade original
Pupilas dilatadas com reflexo lento à luz +/- fotofobia		Interromper a perfusão Após resolução, retomar a perfusão a 50 % da velocidade
Todos os casos	Grau ≥ 3	Interromper a perfusão e administrar medidas de suporte Retomar a perfusão a 50 % da velocidade se a RAM se resolver ou melhorar para Grau 1 – 2 Após resolução, aumentar para a velocidade original
	Recidiva	Descontinuar a perfusão Retomar no dia seguinte se a RAM se resolver

Reação de hipersensibilidade	p. ex., broncospasmo, angioedema	Interromper a perfusão imediatamente e tratar adequadamente (ver secção 4.4) Retomar o tratamento para ciclos subsequentes
Síndrome de transudação capilar		Interromper a perfusão e administrar medidas de suporte Retomar a perfusão a 50 % da velocidade se a RAM se resolver ou melhorar para Grau 1 – 2
Neurotoxicidade central		Interromper a perfusão imediatamente, excluir outros fatores de influência e tratar apropriadamente. Os dados disponíveis para retomar o tratamento são limitados e não podem ser feitas recomendações

O tratamento com dinutuximab beta deve ser interrompido definitivamente caso se verifiquem as seguintes toxicidades:

- anafilaxia de grau 3 ou 4
- neuropatia motora periférica prolongada de grau 2
- neuropatia periférica de grau 3
- toxicidade ocular de grau 3
- hiponatremia de grau 4 (< 120 mEq/l) apesar da gestão adequada de fluidos
- síndrome de transudação capilar recorrente ou de grau 4 (exige suporte de ventilação)
- neurotoxicidade central grave que inclui grau 3 ou 4 com déficit neurológico substancial prolongado sem qualquer razão detetável, neurotoxicidade recorrente de grau 1-3 e déficit neurológico permanente
- todos os graus de síndrome de encefalopatia posterior reversível e mielite transversa

Compromisso renal e hepático

Não existem dados de doentes com insuficiência renal e hepática (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Qarziba em crianças com idade inferior a 12 meses ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Qarziba destina-se a perfusão intravenosa. A solução deve ser administrada através de linha intravenosa periférica ou central. Outros fármacos coadministrados por via intravenosa devem ser administrados através de uma linha de perfusão separada (ver secção 6.6).

Em perfusões contínuas, a solução é administrada a uma velocidade de 2 ml por hora (48 ml por dia) utilizando uma bomba de perfusão.

Em perfusões diárias de 8 horas, a solução é administrada a uma velocidade de cerca de 13 ml por hora.

Deve ser considerada sempre uma pré-medicação antes de iniciar cada perfusão (ver secção 4.4).

Para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doença do enxerto contra o hospedeiro (GvHD) aguda de grau 3 ou 4, ou extensa e crónica

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Dor

A dor neuropática ocorre geralmente no início do tratamento, sendo necessária pré-medicação com analgésicos, incluindo opioides por via intravenosa, antes de cada perfusão com dinutuximab beta. No tratamento da dor, recomenda-se uma terapêutica tripla, incluindo analgésicos não opioides (de acordo com as orientações da OMS), gabapentina e opioides. A dose individual pode variar bastante.

Analgésicos não opioides

Os analgésicos não opioides, p. ex., paracetamol ou ibuprofeno, devem ser utilizados de forma permanente durante o tratamento.

Gabapentina

O doente deve começar o tratamento com gabapentina com 10 mg/kg/dia, 3 dias antes da perfusão com dinutuximab beta. A dose diária de gabapentina é aumentada para 2×10 mg/kg/dia por via oral no dia seguinte, e para 3×10 mg/kg/dia por via oral no dia antes do início da perfusão com dinutuximab beta e subsequentemente. A dose única máxima de gabapentina é 300 mg. Este esquema posológico deve ser mantido enquanto o doente necessitar dele.

A gabapentina oral deve ser gradualmente reduzida após o desmame da perfusão intravenosa de morfina, o mais tardar após cessação da terapêutica com perfusão com dinutuximab beta.

Opioides

O tratamento com opioides é frequente com dinutuximab beta. Geralmente é necessária uma dose mais elevada no primeiro dia de perfusão e no primeiro ciclo relativamente aos dias e ciclos subsequentes.

- Antes de iniciar uma perfusão contínua intravenosa com morfina, deve ser administrada uma perfusão em bolus de 0,02 a 0,05 mg/kg/hora de morfina nas 2 horas antes da perfusão de dinutuximab beta.
- Posteriormente, recomenda-se uma velocidade de administração de 0,03 mg/kg/hora concomitantemente com a perfusão de dinutuximab beta.
- Com perfusões diárias de dinutuximab beta, a perfusão de morfina deve ser continuada numa velocidade mais reduzida (p. ex., 0,01 mg/kg/h) durante 4 horas após o fim da perfusão de dinutuximab beta.
- Com perfusão contínua, em resposta à dor percecionada pelo doente, poderá ser possível fazer o desmame da morfina ao longo de 5 dias, diminuindo progressivamente a sua velocidade de administração (p. ex., para 0,02 mg/kg/hora, 0,01 mg/kg/hora, 0,005 mg/kg/hora).
- Se for necessária perfusão contínua de morfina durante mais do que 5 dias, o tratamento deve ser gradualmente reduzido em 20 % por dia após o último dia de perfusão de dinutuximab beta.

Após o desmame da morfina intravenosa, em caso de dor neuropática grave, pode ser administrado, a pedido, sulfato de morfina por via oral (0,2 a 0,4 mg/kg em cada 4 a 6 horas). Para a dor neuropática moderada, pode ser administrado tramadol por via oral.

Reações de hipersensibilidade

Apesar do uso de pré-medicação, podem ocorrer reações graves relacionadas com a perfusão, incluindo síndrome de libertação de citocinas (SLC), reações anafiláticas e de hipersensibilidade. A

ocorrência de uma reação grave relacionada com a perfusão (incluindo SLC) requer a interrupção imediata da terapêutica com dinutuximab beta, podendo ser necessário tratamento de urgência.

A síndrome de libertação de citocinas manifesta-se frequentemente no espaço de minutos a horas após o início da primeira perfusão, e é caracterizada por sintomas sistêmicos, tais como febre, hipotensão e urticária.

Podem ocorrer reações anafiláticas em poucos minutos após a primeira perfusão com dinutuximab beta, e estão frequentemente associadas a broncospasmo e urticária.

Pré-medicação

A pré-medicação com anti-histamínicos (p. ex. difenidramina) deverá ser administrada por injeção intravenosa aproximadamente 20 minutos antes de iniciar cada perfusão de dinutuximab beta. Recomenda-se que o medicamento anti-histamínico seja repetido a cada 4 a 6 horas, conforme necessário, durante a perfusão de dinutuximab.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de anafilaxia e reações alérgicas, particularmente durante o primeiro e o segundo ciclos de tratamento.

Tratamento de reações de hipersensibilidade

Deverão estar imediatamente disponíveis, ao lado da cama, anti-histamínicos intravenosos, epinefrina (adrenalina) e prednisolona para administração intravenosa durante a administração de dinutuximab beta, para o controlo de reações alérgicas potencialmente fatais. Recomenda-se que o tratamento para tais reações inclua prednisolona administrada por bolus intravenoso, e epinefrina administrada por bolus intravenoso, cada 3 a 5 minutos, conforme necessário, de acordo com a resposta clínica. Em caso de reação de hipersensibilidade pulmonar e/ou brônquica, recomenda-se inalação com epinefrina (adrenalina), devendo ser repetida a cada 2 horas, de acordo com a resposta clínica.

Síndrome de transudação capilar (STC)

A STC é caracterizada por uma perda de tónus vascular e extravasamento de proteínas plasmáticas e de líquido para o espaço extravascular. A STC manifesta-se normalmente no prazo de horas após o início do tratamento, enquanto os sintomas clínicos (ou seja, hipotensão, taquicardia) se observam após 2 a 12 horas. É necessária a monitorização cuidada das funções circulatória e respiratória.

Afeções neurológicas oculares

Poderão ocorrer afeções oculares, dado que dinutuximab beta se liga às células do nervo ótico. Não é necessária qualquer modificação da dose em casos em que a acomodação visual reduzida seja corrigível com óculos, desde que seja considerada tolerável.

O tratamento deve ser interrompido em doentes com toxicidade visual de grau 3 (ou seja, perda de visão subtotal por escala de toxicidade). Em caso de problemas oculares, os doentes devem ser imediatamente encaminhados para um oftalmologista.

Neuropatia periférica

Foram notificadas ocorrências ocasionais de neuropatia periférica com Qarziba. Os casos de neuropatia motora ou sensorial com duração superior a 4 dias devem ser avaliados, e devem ser excluídas causas não inflamatórias, tais como progressão da doença, infeções, síndromes metabólicas e medicação concomitante.

O tratamento deve ser interrompido de forma permanente em doentes que sofram de qualquer fraqueza prolongada objetiva imputável à administração de dinutuximab beta. Em doentes com neuropatia moderada (grau 2) (motora com ou sem componente sensorial), o tratamento deve ser interrompido e pode ser retomado após desaparecimento dos sintomas neurológicos.

Neurotoxicidade central

Foi notificada neurotoxicidade central após o tratamento com Qarziba. Se ocorrer neurotoxicidade central, a perfusão deve ser interrompida imediatamente e o doente tratado sintomaticamente, devem excluir-se outros fatores de influência, tais como infecção ativa, disseminação metastática do neuroblastoma para o SNC, medicamentos neurotóxicos concomitantes.

O tratamento com dinutuximab beta deve ser permanentemente descontinuado após a ocorrência de neurotoxicidade grave que inclui neurotoxicidade central de grau 3 ou 4 com déficit neurológico substancial prolongado sem qualquer razão detetável, neurotoxicidade recorrente de grau 1-3 e/ou déficit neurológico permanente e todos os graus de síndrome de encefalopatia posterior reversível e mielite transversa.

Infeções sistêmicas

Os doentes poderão estar imunocomprometidos em resultado de terapêuticas anteriores. Como têm geralmente um cateter venoso central *in situ*, correm o risco de desenvolver uma infecção sistêmica. Os doentes não devem ter qualquer evidência de infecção sistêmica, e qualquer infecção identificada deverá estar controlada antes de iniciar a terapêutica.

Toxicidades hematológicas

Foi notificada a ocorrência de toxicidades hematológicas com Qarziba, tais como eritropenia, trombocitopenia ou neutropenia. As toxicidades hematológicas de grau 4 que melhorem pelo menos para grau 2 ou valores iniciais no início do ciclo de tratamento seguinte não requerem modificação da dose.

Anomalias nas provas laboratoriais

Recomenda-se a monitorização regulamentar da função hepática e dos eletrólitos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Há um risco de redução indireta da atividade do CYP devido a níveis mais elevados de TNF- α e IL-6, pelo que não pode ser excluído um risco de interações com outros medicamentos utilizados de forma concomitante.

Corticosteroides

Devido à sua atividade imunossupressora, o tratamento concomitante com corticosteroides não é recomendado nas 2 semanas antes do primeiro ciclo de tratamento e até 1 semana após o último ciclo de tratamento com beta dinutuximab, exceto em quadros clínicos potencialmente fatais.

Vacinação

A vacinação deve ser evitada durante a administração de dinutuximab beta até 10 semanas após o último ciclo de tratamento, devido a estimulação imunitária pelo dinutuximab beta e possível risco de toxicidades neurológicas raras.

Imunoglobulina intravenosa

A utilização concomitante de imunoglobulinas intravenosas não é recomendada, dado que podem interferir com a citotoxicidade celular dependente de dinutuximab beta.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados relativos à utilização de dinutuximab beta em mulheres grávidas. Não estão disponíveis dados sobre a teratogenicidade ou a embriotoxicidade em animais. O alvo de dinutuximab beta (GD2) é expresso nos tecidos neuronais, particularmente durante o desenvolvimento embriofetal, e pode atravessar a placenta, pelo que Qarziba pode provocar efeitos nefastos sobre o feto quando administrado a mulheres grávidas.

Qarziba não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Não existem dados relativos à utilização de dinutuximab beta em mulheres a amamentar. Desconhece-se se dinutuximab beta é excretado no leite humano. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Qarziba e durante 6 meses após a última dose.

Fertilidade

Os efeitos de dinutuximab beta sobre a fertilidade no ser humano são desconhecidos. Não foram efetuados estudos dedicados de fertilidade em animais; contudo, não foram observados efeitos adversos sobre os órgãos reprodutivos em cobaias e em macacos cinomolgo.

Qarziba não deve ser utilizado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar utilizem métodos contraceptivos durante 6 meses após a descontinuação do tratamento com dinutuximab beta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de dinutuximab beta sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Os doentes não devem usar ou conduzir máquinas durante o tratamento com dinutuximab beta.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de dinutuximab beta foi avaliada em 628 doentes com neuroblastoma de alto risco e recidivante/refratário, que foram tratados com o medicamento em perfusão contínua (212) ou em perfusões diárias repetidas (416). O dinutuximab beta foi associado a isotretinoína na maioria dos doentes e a IL-2 em 307 doentes.

As reações adversas mais frequentes foram pirexia (88 %) e dor (77 %), que ocorreram apesar do tratamento analgésico. Outras reações adversas frequentes foram hipersensibilidade (74.1%), vômitos (57 %), diarreia (51 %), síndrome de transudação capilar (40 %), anemia (72,3%), neutropenia (52%), trombocitopenia (49,6%) e hipotensão (42.2%).

Tabela de reações adversas

As reações adversas notificadas nos ensaios clínicos estão listadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência e encontram-se resumidas na tabela abaixo. Estas reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência segundo convenção MedDRA. As reações são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. O tipo de reações adversas observadas no enquadramento pós-comercialização é consistente com as reações observadas nos ensaios clínicos.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infeções e infestações	infecção (incluindo pneumonia, infecção cutânea, infecção pelo vírus do herpes, mielite, encefalomielite), infecção relacionada com dispositivo	sépsis	
Doenças do sangue e do sistema linfático	anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	linfopenia	coagulação intravascular disseminada, eosinofilia
Doenças do sistema imunitário	hipersensibilidade, síndrome de libertação de citocinas	reação anafilática	doença do soro
Doenças do metabolismo e da nutrição	retenção de líquidos	apetite diminuído, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipocalemia, hipofosfatemia, hipomagneseemia, hipocalcemia, desidratação	
Perturbações do foro psiquiátrico		agitação, ansiedade	
Doenças do sistema nervoso	cefaleia	neuropatia periférica, convulsões, parestesia, tonturas, tremor	pressão intracraniana aumentada, síndrome de encefalopatia posterior reversível
Afeções oculares	midríase, pupilotonia, edema do olho (pálpebra, periorbital)	oftalmoplegia, edema papilar, alteração da acomodação, visão turva, fotofobia	
Cardiopatias	taquicardia	insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda, derrame pericárdico	
Vasculopatias	hipotensão, síndrome de transudação capilar	hipertensão	choque hipovolémico, doença veno-oclusiva
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	hipoxia, tosse	broncospasmo, dispneia, insuficiência respiratória, infiltração pulmonar, edema pulmonar, derrame pleural, taquipneia, laringospasmo	

Doenças gastrointestinais	vômitos, diarreia, obstipação, estomatite	náuseas, edema labial, ascite, distensão abdominal, íleo, lábios secos	enterocolite
Afeções hepatobiliares			lesão hepatocelular
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	prurido, erupção cutânea, urticária	dermatite (incluindo dermatite esfoliativa), eritema, pele seca, hiperidrose, petéquias, reação de fotossensibilidade	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		espasmos musculares	
Doenças renais e urinárias		oligúria, retenção urinária, hiperfosfatúria, hematúria, proteinúria	insuficiência renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	pirexia, arrepios, dor*, edema periférico, edema da face	reação no local da injeção	
Exames complementares de diagnóstico	aumento de peso, transaminases aumentadas, gama-glutamilttransferase aumentada, bilirrubina aumentada, creatinina plasmática aumentada	redução de peso, taxa de filtração glomerular diminuída, hipertrigliceridemia, tempo parcial de tromboplastina ativada prolongado, tempo de protrombina prolongado, tempo de trombina prolongado	

* inclui dor abdominal, dor nas extremidades, dor orofaríngea e dorsalgia notificadas em >10% dos doentes. Para além disso, outros tipos de dores frequentes notificadas foram artralgia, dor no local de injeção, dor musculoesquelética, dor óssea, dor torácica e dor no pescoço.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade mais frequentes incluíram hipotensão (42.2 %), urticária (15 %) e broncospasma (5.3 %). Foi também notificada síndrome de libertação de citocinas em 32 % dos doentes. Ocorreram reações anafiláticas graves em 3,5 % dos doentes.

Dor

A dor ocorre tipicamente durante a perfusão de dinutuximab beta e diminui com os ciclos de tratamento. Os doentes notificaram com mais frequência dor abdominal, dor nas extremidades, dor lombar, dor torácica ou artralgia.

Síndrome de transudação capilar (STC)

Globalmente, 10% dos casos de STC foram graves (grau 3-4) e a sua frequência diminuiu com os ciclos de tratamento.

Problemas oculares

Estes incluíram perturbações da acomodação visual corrigível com óculos, bem como midríase (10.7 %), edema periorbital e edema da pálpebra (7,1%), visão turva (3 %) ou fotofobia (3 %), geralmente reversíveis após interrupção do tratamento. Foram também notificadas afeções oculares graves, incluindo oftalmoplegia (2 %) e atrofia ótica.

Neuropatia periférica

Foram notificadas neuropatias motoras e sensoriais num total de 9 % dos doentes. A maioria dos acontecimentos foi de grau 1-2 e foi resolvida.

Neurotoxicidade central

Foram recebidas notificações de neurotoxicidade central e neurotoxicidade grave, incluindo síndrome de encefalopatia posterior reversível (0,7%) e convulsões (1,7%).

Perfil de segurança com e sem IL-2

A associação de Qarziba e IL-2 aumenta o risco de reações adversas medicamentosas em comparação com Qarziba sem IL-2, particularmente em relação a pirexia (92 % vs. 79 %), STC (50 % vs. 25 %), dor relacionada com dinutuximab beta (75 % vs. 63 %), hipotensão (43 % vs. 26 %) e neuropatia periférica (14 % vs. 7 %), respetivamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem com dinutuximab beta.

Em caso de sobredosagem, os doentes deverão ser monitorizados atentamente para sinais ou sintomas de reações adversas, e instituído o tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01FX06

Mecanismo de ação

Dinutuximab beta é um anticorpo monoclonal quimérico de tipo IgG1, que reage especificamente com a fração carboidrato do disialogangliosídeo 2 (GD2), que é expresso em grande quantidade nas células do neuroblastoma.

Efeitos farmacodinâmicos

Foi demonstrado *in vitro* que dinutuximab beta se liga às linhas celulares de neuroblastoma que se sabe expressarem GD2 e induzirem citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC). Na presença de células efetoras humanas, incluindo células nucleadas do sangue periférico e granulócitos de doadores humanos normais, observou-se que dinutuximab beta medeia a lise de diversas linhas celulares humanas de neuroblastoma e de melanoma de uma forma dependente da dose. Além disso, estudos *in vivo* demonstraram que dinutuximab beta pode inibir metástases hepáticas num modelo murino singénico de metástases hepáticas.

A neurotoxicidade associada a dinutuximab beta deve-se, provavelmente, à indução de alodinia mecânica, que pode ser mediada pela reatividade de dinutuximab beta com o antígeno GD2 localizado na superfície das fibras nervosas periféricas e da mielina.

Eficácia clínica

A eficácia de dinutuximab beta foi avaliada num estudo controlado, com distribuição aleatória, que comparou a administração de dinutuximab beta com ou sem IL-2 no tratamento de primeira linha de doentes com neuroblastoma de alto risco e em dois estudos de braço único em contexto recidivante/refratário.

Doentes recidivantes e refratários

Num programa de uso compassivo (estudo 1), 54 doentes receberam 10 mg/m²/dia de dinutuximab beta administrado por perfusão intravenosa contínua durante 10 dias, num ciclo de tratamento de 5 semanas, concomitantemente com IL-2 subcutânea (6x10⁶ UI/m²/dia) administrada nos dias 1-5 e 8-12 de cada ciclo, e seguido de tratamento com isotretinoína por via oral (160 mg/m²/dia durante 14 dias por ciclo). Foi utilizado o mesmo regime terapêutico num estudo de Fase II (estudo 2), que incluiu 44 doentes.

Globalmente, estes 98 doentes apresentavam neuroblastoma primário refratário (40) ou neuroblastoma recidivante (49), com mais 9 doentes incluídos após terapêutica de primeira linha. Os doentes foram 61 rapazes e 37 raparigas, com idades entre 1 e 26 anos (mediana de 5 anos). A maioria tinha um diagnóstico inicial de doença com INSS de fase 4 sem amplificação de MYCN (16 % dos indivíduos apresentavam tumores com amplificação de MYCN e para 14 % não se dispunha desta informação). A maioria dos doentes com doença recidivante foi incluída após a primeira recidiva, e o tempo mediano do diagnóstico até à primeira recidiva foi de cerca de 14 meses. O tratamento da doença antes da imunoterapia incluiu um regime de quimioterapia intensiva seguido de transplante autólogo de células estaminais (ASCT), radioterapia e cirurgia. No início do estudo, 72 doentes apresentavam doença mensurável e 26 não apresentavam doença detetável.

As taxas de sobrevida (sobrevida livre de eventos, sobrevida global) são apresentadas por tipo de doença na Tabela 1. A taxa de resposta global (resposta completa e resposta parcial) em doentes com evidência de doença no início do estudo foi de 36 % (intervalo de confiança de 95 % [25;48]), e foi mais favorável em doentes com doença refratária (41 % [23; 57]) do que em doentes com doença recidivante (29 % [15; 46]).

Tabela 1: Taxa de sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG) em doentes refratários e recidivantes

		Estudo 1 N=29	Estudo 2 N=19	Estudo 1 N=15	Estudo 2 N=25
		Doentes recidivantes		Doentes refratários	
SLE	1 ano	45 %	42 %	58 %	60 %
	2 anos	31 %	37 %	29 %	56 %
SG	1 ano	90 %	74 %	93 %	100 %
	2 anos	69 %	42 %	70 %	78 %

Doentes de primeira linha que receberam transplante autólogo de células estaminais

No estudo 3, foram incluídos doentes com neuroblastoma de alto risco após receberem quimioterapia de indução e terem alcançado pelo menos uma resposta parcial, seguida de terapêutica mieloablativa e transplante de células estaminais. Foram excluídos doentes com doença progressiva. Dinutuximab beta foi administrado numa dose de 20 mg/m²/dia em 5 dias consecutivos, em perfusão intravenosa de 8 horas, num ciclo de tratamento de 5 semanas, e foi associado a isotretinoína e com ou sem IL-2 adicional sob a forma de injeção subcutânea nas mesmas posologias dos estudos anteriores.

Um total de 370 doentes foram distribuídos aleatoriamente e receberam tratamento. Estes incluíram 64 % doentes do sexo masculino e 36 % do sexo feminino, com uma idade mediana de 3 anos (0,6 a 20); 89 % apresentavam um tumor com INSS de fase 4, tendo sido notificada amplificação de MYCN em 44 % dos casos. O parâmetro final primário de eficácia foi a SLE aos 2 anos, e o parâmetro secundário foi a SG. As taxas de SLE e SG são apresentadas nas Tabelas 2 e 3 de acordo com a evidência de doença no início do estudo.

Em doentes sem evidência de doença no início do estudo, a associação de IL-2 não melhorou a SLE nem a SG.

Tabela 2: Taxas de sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG) [intervalo de confiança de 95 %] em doentes sem evidência de doença no início do estudo (resposta completa ao tratamento inicial)

Eficácia	sem IL-2 N=104			com IL-2 N=107		
	1 ano	2 anos	3 anos	1 ano	2 anos	3 anos
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]

Tabela 3: Taxas de sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG) [intervalo de confiança de 95%] em doentes com evidência de doença no início do estudo (sem resposta completa ao tratamento inicial)

Eficácia	sem IL-2 N=73			com IL-2 N=76		
	1 ano	2 anos	3 anos	1 ano	2 anos	3 anos
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]

Imunogenicidade

Em 3 estudos clínicos, o aparecimento de anticorpos antifármaco (AAF) foi de 57,1 % (112/196) em indivíduos classificados como sendo positivos para AAF, com base no facto de terem pelo menos uma resposta de AAF mensurável ao longo do curso do tratamento. Foi observada atividade de anticorpos neutralizantes em 63,5 % (54/85) dos indivíduos positivos para AAF em 2 estudos. Houve uma tendência global para uma concentração mais baixa de dinutuximab beta com o aumento do título de AAF (baixo, médio e elevado). Em 16,8 % dos indivíduos (33/196) com um elevado título de AAF, a redução na concentração de dinutuximab beta teve um impacto nas respostas farmacodinâmicas. Não é possível determinar uma associação quantitativa entre o título de AAF e o impacto na eficácia com base nos dados disponíveis.

Não foram observadas associações claras entre a resposta dos AAF e os Acontecimentos de Segurança Seleccionados relevantes.

De um ponto de vista de eficácia e segurança, não existe qualquer base racional para ajustar ou parar o tratamento com base nas respostas dos AAF medidas.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos concedeu um adiamento para a apresentação dos resultados dos estudos com Qarziba num ou mais subgrupos da população pediátrica no neuroblastoma (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais».

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento por razões éticas. A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O dinutuximab beta foi investigado utilizando perfusões de curto prazo (PCP – cinco dias de perfusões de oito horas a 20 mg/m²/dia) e perfusões de longo prazo (PLP - dez dias de perfusão contínua a 100 mg/m²).

Absorção

O dinutuximab beta é administrado por meio de uma perfusão intravenosa. A concentração máxima (média [± DP]) no fim da perfusão de longo prazo foi de 11,2 (± 3,3) mg/l. Não foram investigadas outras vias de administração.

Distribuição

A estimativa média da população (±DP) para o volume de distribuição central foi de 2,04 (± 1,05) l e o volume de distribuição periférico foi de 2,65 (± 1,01) l.

Biotransformação

O metabolismo do dinutuximab beta não foi investigado. Enquanto proteína, o dinutuximab beta é suposto ser metabolizado em pequenos péptidos e em aminoácidos individuais por enzimas proteolíticas ubíquas.

Eliminação

A depuração após a PLP foi de 0,72 (± 0,24) l/d/m². A razão de acumulação para a C_{max} foi de 1,13 (± 0,54) após 5 cursos de PLP (média [+ DP]). A eliminação terminal aparente t_{1/2} foi de 8,7 (± 2,6) dias (média [± DP]). A depuração do dinutuximab beta aumentou na presença de títulos elevados de anticorpos antifármaco independentemente da atividade neutralizante (ver Imunogenicidade na secção 5.1).

Linearidade/não linearidade

As variações nas doses da primeira perfusão no Estudo 2 revelaram um aumento na exposição (AUC_∞) proporcional à dose até à dose recomendada de 100 mg/m² por curso de 10 dias.

Populações específicas

A idade dos doentes variou entre 1 e 27 anos (mediana de 6 anos). O peso corporal variou entre 9 e 75 kg (mediana de 18,5 kg) e a área de superfície corporal variou entre 0,44 e 1,94 m² (mediana de 0,75 m²). Desenvolveu-se um modelo farmacocinético da população de dois compartimentos com uma eliminação de primeira ordem no compartimento central, utilizando os dados de 224 doentes em quatro estudos (PCP em 30 doentes, PLP em 194 doentes). O volume e parâmetros de depuração aumentaram ao longo dos intervalos com um tamanho corporal crescente. O peso corporal e o título de AAF foram covariantes da depuração enquanto que o peso corporal, idade e coadministração de IL-2 foram covariantes do volume de distribuição.

Idade

As análises da farmacocinética da população revelaram uma exposição comparável ao dinutuximab beta em doentes de todas as idades estudadas quando doseados com 100 mg/m².

Sexo

A análise farmacocinética da população com 89 doentes do sexo feminino (40 %) e 135 doentes do sexo masculino (60 %) não revelou qualquer efeito clinicamente significativo do sexo na farmacocinética do dinutuximab beta.

Raça

Uma vez que a população da análise farmacocinética era predominantemente caucasiana (92,9 %), a raça não foi formalmente examinada como uma potencial covariante da farmacocinética.

Peso

O doseamento com base na área de superfície corporal fornece uma exposição consistente em todas as populações.

Compromisso renal

Não foram conduzidos estudos formais em doentes com compromisso renal. A função renal não constituiu uma covariante significativa nas análises farmacocinéticas da população que incluíram doentes com função renal normal e com compromisso renal ligeiro.

Compromisso hepático

Não foram conduzidos estudos formais em doentes com compromisso hepático. Os indivíduos com uma ALT > 3 x LSN apresentaram uma farmacocinética comparável à dos indivíduos com uma ALT ≤ 3 x LSN.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia geral

Dinutuximab beta foi administrado a cobaias jovens do sexo masculino e feminino, bem como a macacos cinomolgo jovens do sexo masculino e feminino, sob a forma de regimes de dose repetida superior à dose clínica recomendada. Os achados dignos de nota incluíram alterações (diminuição) do peso do timo, bem como alterações na medula óssea (atrofia com efeitos nas linhas celulares precursoras mieloide e eritroide). As alterações na medula óssea foram ligeiras a graves, e recuperaram após interrupção do tratamento. Não foram observados efeitos nas funções cardiovasculares (ECG, tensão arterial) em macacos.

Outro

Não foram realizados estudos não clínicos para avaliar o potencial de dinutuximab beta para causar carcinogenicidade, genotoxicidade ou toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento. Em estudos de toxicidade de dose repetida em cobaias e macacos cinomolgo não se observaram efeitos adversos de dinutuximab beta sobre os órgãos reprodutivos, com níveis de exposição superiores aos níveis clínicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina

Sacarose

Polisorbato 20

Água para preparações injetáveis

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura

4 anos

Solução diluída (solução para perfusão)

A estabilidade físico-química durante o uso foi demonstrada até 48 horas a 25 °C (seringa de 50 ml) e até 7 dias a 37 °C (saco de perfusão de 250 ml), após conservação cumulativa no frigorífico (2 °C – 8 °C) durante 72 horas (ver secção 6.6).

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas entre 2°C a 8 °C, a não ser que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 6 ml de vidro transparente de tipo I, com uma rolha de borracha halobutílica e cápsula de fecho destacável de alumínio, contendo um volume mínimo extraível de 4,5 ml de concentrado para solução para perfusão.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução para perfusão deve ser preparada em condições assépticas. A solução não pode ser exposta à luz solar direta ou ao calor.

A dose diária específica para cada doente de Qarziba é calculada com base na área de superfície corporal (ver secção 4.2).

A diluição de Qarziba deve ser feita em condições de assepsia para a concentração/dose específica para cada doente numa solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) para perfusão contendo 1 % de albumina humana (p. ex., 5 ml de albumina humana 20 % em 100 ml de solução de cloreto de sódio).

Em perfusões contínuas, a solução para perfusão pode ser preparada diariamente, ou em quantidade suficiente para até 5 dias de perfusão contínua. A dose diária é de 10 mg/m². A quantidade de solução a ser perfundida por dia (num ciclo de tratamento de 10 dias consecutivos) deve ser de 48 ml; com 240 ml para uma dose de 5 dias. Recomenda-se a preparação de 50 ml de solução numa seringa de 50 ml, ou de 250 ml num saco de perfusão adequado para a bomba de perfusão utilizada, isto é, com um sobreexcedente de 2 ml (seringa) ou 10 ml (saco de perfusão) para compensar os volumes mortos dos sistemas de perfusão.

Para perfusões diárias repetidas de 8 horas, a dose diária é 20 mg/m² e a dose calculada deve ser diluída em 100 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) contendo 1 % de albumina humana.

A solução para perfusão deve ser administrada através de linha intravenosa periférica ou central. Os outros fármacos coadministrados por via intravenosa devem ser administrados através de uma linha de perfusão separada. A embalagem deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas antes da

administração. Recomenda-se a utilização de um filtro integrado de 0,22 micrómetros durante a perfusão.

Em perfusões contínuas, pode ser utilizado qualquer dispositivo médico adequado para perfusão a uma velocidade de 2 ml por hora, p. ex., bombas/perfusores com seringa para perfusão, bombas de perfusão eletrônicas ambulatoriais. Nota: as bombas elastoméricas não são consideradas adequadas em combinação com filtros integrados.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1191/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 08 de maio de 2017

Data da última renovação: 06 de janeiro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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
Itália

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado em circunstâncias excecionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): A fim de recolher dados sobre a dor e a sua gestão, os efeitos no sistema nervoso central e periférico, incluindo deficiência visual, a segurança a longo prazo e a eficácia a longo prazo, o titular de AIM deve apresentar, para avaliação, os resultados de um estudo baseado em dados provenientes de um registo de doentes que apresentem alto risco de neuroblastoma.	Relatórios anuais a apresentar
A fim de avaliar o efeito adjuvante da IL-2 em doentes com neuroblastoma recidivante ou refratário, o titular da AIM apresentará, para avaliação, os resultados do estudo APN311-202v3.	31 de dezembro de 2021

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Qarziba 4,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão
dinutuximab beta

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 ml de concentrado contém 4,5 mg de dinutuximab beta.
Cada frasco para injetáveis de 4,5 ml contém 20 mg de dinutuximab beta.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Histidina, sacarose, polissorbato 20, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis
20 mg/4,5 ml

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1191/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

qarziba

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Qarziba 4,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão
dinutuximab beta
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

20 mg/4,5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Qarziba 4,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão dinutuximab beta

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Qarziba e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Qarziba
3. Como utilizar Qarziba
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Qarziba
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Qarziba e para que é utilizado

Qarziba contém dinutuximab beta, que pertence a um grupo de medicamentos chamados anticorpos monoclonais. São proteínas que reconhecem e se ligam especificamente a outras proteínas únicas no organismo. Dinutuximab beta liga-se a uma molécula chamada disialogangliosídeo 2 (GD2), que está presente nas células tumorais, ativando o sistema imunitário do organismo e fazendo com que ele ataque estas células.

Qarziba é **utilizado para tratar neuroblastoma** com alto risco de reaparecimento após uma série de tratamentos, incluindo um transplante de células estaminais para restaurar o sistema imunitário. É também utilizado no tratamento de neuroblastoma que reapareceu (recidivante) ou que não foi completamente tratado com as terapêuticas anteriores.

Antes do tratamento de um neuroblastoma recidivante, o seu médico assistente irá estabilizar qualquer doença em progressão ativa com outras medidas adequadas.

O seu médico irá decidir se a administração simultânea de um segundo medicamento, a interleucina-2, é necessária para o tratamento do seu cancro.

O neuroblastoma é um tipo de cancro que cresce a partir de células anormais dos nervos no organismo, em particular nas glândulas que se encontram acima dos rins. É um dos cancros mais comuns na infância.

É utilizado em doentes com idades iguais ou superiores a 12 meses.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Qarziba

Não utilize Qarziba

- se tem **alergia** ao dinutuximab beta ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem doença do enxerto contra hospedeiro aguda de grau 3 ou 4, ou extensa e de longa duração.
Esta doença é uma reação na qual **as células do tecido transplantado atacam as células do recetor do enxerto**.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Qarziba.

Antes de ser tratado com Qarziba, irá fazer análises ao sangue para verificar o funcionamento do seu fígado, pulmões, rins e medula óssea.

Poderá notar os seguintes efeitos quando lhe for administrado Qarziba pela primeira vez e durante o ciclo de tratamento:

- **Dor**
A dor é um dos efeitos indesejáveis mais frequentes de Qarziba. Normalmente, ocorre no início da perfusão. Por conseguinte, o seu médico irá dar-lhe um tratamento adequado para a dor, que irá começar 3 dias antes e durante a utilização de Qarziba.
- **Reações alérgicas ou outras reações relacionadas com a perfusão**
Informe o seu médico ou enfermeiro se apresentar qualquer tipo de reação durante ou após a perfusão, tal como:
 - febre, arrepios e/ou tensão arterial baixa
 - dificuldade em respirar
 - erupção na pele, urticária.Irá receber tratamento adequado para evitar estas reações e será cuidadosamente monitorizado em relação a estes sintomas durante a perfusão de Qarziba.
- **Fuga dos vasos sanguíneos mais pequenos (síndrome de transudação capilar)**
A fuga de componentes do sangue dos vasos sanguíneos mais pequenos pode provocar inchaço rápido nos braços, pernas e outras partes do corpo. Queda rápida na tensão arterial, tonturas e dificuldade em respirar são sinais adicionais.
- **Problemas nos olhos**
Pode notar alterações da sua visão.
- **Problemas com os seus nervos**
Pode sentir dormência, formigamento ou ardor nas mãos, pés, pernas ou braços, sensibilidade reduzida ou fraqueza motora.
- **Problemas na medula espinal e no cérebro (sistema nervoso central, SNC)**
Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver qualquer tipo de sintomas do SNC, tais como: déficite neurológico substancial prolongado sem razão aparente, tal como fraqueza muscular ou perda de força muscular nas pernas (ou braços) ou problemas de mobilidade ou sensações involuntárias e dormência. Uma dor de cabeça persistente ou de aparecimento súbito ou perda progressiva de memória e de capacidade cognitiva, alterações de personalidade subtis, incapacidade de se concentrar, letargia e perda de consciência progressiva

Contacte imediatamente o médico se tiver qualquer um destes sintomas.

O seu médico poderá decidir parar o seu tratamento se tiver qualquer um dos problemas mencionados aqui. Em alguns casos, o seu tratamento poderá ser reiniciado após um intervalo ou com uma velocidade mais lenta, mas por vezes, poderá ter de ser totalmente cessado.

O seu médico irá pedir a realização de análises ao sangue e pode fazer-lhe exames aos olhos enquanto estiver a tomar este medicamento.

Crianças

Este medicamento não deve ser administrado a crianças com menos de 12 meses de idade, dado que não existe experiência suficiente neste grupo etário.

Outros medicamentos e Qarziba

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Não utilize **medicamentos que deprimam o sistema imunitário** a partir das 2 semanas anteriores à primeira dose de Qarziba e até 1 semana após o último ciclo de tratamento, a menos que sejam receitados pelo seu médico. Exemplos de medicamentos que deprimem o sistema imunitário são os corticosteroides utilizados para reduzir a inflamação ou evitar a rejeição de órgãos transplantados.

Evite a **vacinação** durante o tratamento com Qarziba e nas 10 semanas seguintes.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber o tratamento.

Fale com o seu médico antes de receber Qarziba se estiver em idade fértil. Recomenda-se a utilização de métodos contraceptivos durante 6 meses após a interrupção do tratamento com Qarziba. Só poderá utilizar Qarziba se o seu médico avaliar que os benefícios são superiores aos riscos para o feto.

Informe o seu médico se estiver a amamentar. Não deverá amamentar durante o tratamento com Qarziba e durante 6 meses após a última dose. Desconhece-se se o medicamento pode passar para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Qarziba apresenta diversos efeitos indesejáveis que podem afetar a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas. Não realize estas atividades se a sua capacidade de concentração e reação for afetada.

3. Como utilizar Qarziba

Um médico com experiência na utilização de medicamentos para tratamento do cancro irá supervisionar o seu tratamento. Ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro enquanto estiver no hospital. É administrado numa das suas veias (perfusão intravenosa) utilizando tubos especiais (cateteres) e uma bomba. Durante e após a perfusão, será avaliado regularmente em relação a efeitos indesejáveis relacionados com a perfusão.

Qarziba ser-lhe-á administrado em cinco ciclos de tratamento de 35 dias, e a perfusão durará 5 ou 10 dias no início de cada ciclo. A dose recomendada é de **100 mg** de dinutuximab beta **por metro quadrado de superfície corporal por ciclo de tratamento**. O médico calculará a sua área de superfície corporal através da sua altura e peso.

Se o seu médico considerar a administração de interleucina-2 ao mesmo tempo, esta será administrada duas vezes, por injeção sob a pele, cada vez por 5 dias consecutivos (antes e durante o tratamento com Qarziba).

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- inchaço rápido de braços, pernas e outras partes do corpo, queda rápida da tensão arterial, tonturas e dificuldade em respirar (síndrome de transudação capilar)
- dor no estômago, garganta, peito, rosto, mãos, pés, pernas, braços, costas, pescoço, articulações ou músculos
- reações alérgicas e síndrome de libertação de citocinas com sintomas tais como inchaço da face ou da garganta, dificuldade em respirar, tonturas, urticária, batimento cardíaco rápido ou perceptível, tensão arterial baixa, erupção cutânea, febre ou náuseas.

Outros efeitos indesejáveis e suas frequências incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- febre, arrepios
- vômitos, diarreia, obstipação (prisão de ventre)
- inflamação da boca e lábios (estomatite)
- tosse
- comichão, erupção cutânea
- tensão arterial baixa, ritmo cardíaco aumentado
- deficiência de oxigénio
- inchaço dos tecidos (na face, lábios, à volta dos olhos, nos membros inferiores)
- aumento de peso
- infeção, nomeadamente infeção associada ao cateter de administração do medicamento
- dor de cabeça
- pupilas dilatadas ou reações anómalas da pupila
- valores anormais nas análises de sangue ou urina (células ou outros componentes sanguíneos, função hepática, função renal)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- infeção potencialmente fatal (sépsis)
- convulsões
- agitação, ansiedade
- doença dos nervos nos braços e/ou pernas (com sensibilidade anómala ou fraqueza), tonturas, tremores, espasmos musculares
- paralisia dos músculos dos olhos, visão turva, sensibilidade à luz, inchaço da retina
- tensão arterial alta
- insuficiência cardíaca, líquido em redor do coração
- insuficiência respiratória, líquido nos pulmões
- aperto súbito das vias aéreas (brôncoespasmo, laringospasmo), respiração rápida
- diminuição de apetite, náuseas, distensão abdominal, acumulação de líquido na cavidade abdominal
- reações no local da injeção, problemas de pele como vermelhidão, pele seca, eczema, transpiração excessiva, reação à luz
- incapacidade de urinar ou urinar um volume muito reduzido
- diminuição de peso, perda de líquidos (desidratação)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- choque por diminuição do volume de líquidos corporais
- formação de coágulos sanguíneos nos pequenos vasos sanguíneos (coagulação intravascular disseminada)

- um tipo de alergia (doença do soro) com febre, erupção cutânea, inflamação das articulações
- um distúrbio cerebral caracterizado por dor de cabeça, confusão, convulsões e perda de visão (síndrome de encefalopatia posterior reversível)
- inflamação do intestino, lesão no fígado
- insuficiência renal
- uma doença na qual algumas das pequenas veias do fígado ficam obstruídas (doença veno-oclusiva)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Qarziba

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Qarziba destina-se a ser utilizado imediatamente depois de aberto.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Qarziba

- A substância ativa é dinutuximab beta.
1 ml de concentrado contém 4,5 mg de dinutuximab beta. Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de dinutuximab beta em 4,5 ml.
- Os outros componentes são histidina, sacarose, polissorbato 20, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (para ajuste do pH).

Qual o aspeto de Qarziba e conteúdo da embalagem

Qarziba é um líquido incolor a ligeiramente amarelado, fornecido num frasco de vidro transparente com uma rolha de borracha e selo de alumínio.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

- **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**
Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Países Baixos

- **Fabricante**
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
Itália

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Qarziba está restrito ao uso hospitalar e deve ser administrado sob supervisão de um médico experiente na utilização de terapêuticas oncológicas. Deve ser administrado por um profissional de saúde preparado para controlar reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, num ambiente onde estejam imediatamente disponíveis serviços de reanimação.

Posologia

O tratamento com dinutuximab beta consiste em 5 ciclos consecutivos, cada um com uma duração de 35 dias. A dose individual é determinada com base na área de superfície corporal e deve totalizar 100 mg/m² por ciclo.

São possíveis dois modos de administração:

- uma perfusão contínua ao longo dos primeiros 10 dias de cada ciclo (um total de 240 horas) à dose diária de 10 mg/m²
- ou cinco perfusões diárias de 20 mg/m² administradas ao longo de 8 horas, nos primeiros 5 dias de cada ciclo.

Se a IL-2 for associada a dinutuximab beta, deve ser administrada sob a forma de injeções subcutâneas durante 5 dias consecutivos, duas vezes durante cada ciclo. O primeiro tratamento de 5 dias deve começar 7 dias antes da primeira perfusão com dinutuximab beta. O segundo tratamento de 5 dias com IL-2 deve começar concomitantemente com a perfusão com dinutuximab beta (dias 1 a 5 de cada ciclo). A IL-2 é administrada sob a forma de 6×10⁶ UI/m²/dia, totalizando uma dose global de 60×10⁶ UI/m²/ciclo.

Preparação da perfusão

A solução para perfusão deve ser preparada em condições assépticas. A solução não pode ser exposta à luz solar direta ou ao calor.

A dose diária específica de Qarziba para cada doente é calculada com base na área de superfície corporal. A diluição de Qarziba deve ser feita em condições de assepsia para a concentração/dose específica para cada doente numa solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) para perfusão contendo 1 % de albumina humana (p. ex., 5 ml de albumina humana 20 % em 100 ml de solução de cloreto de sódio).

- Em perfusões contínuas, a solução para perfusão pode ser preparada diariamente, ou em quantidade suficiente para até 5 dias de perfusão contínua. A dose diária é de 10 mg/m². A quantidade de solução a ser perfundida por dia (num ciclo de tratamento de 10 dias consecutivos) deve ser de 48 ml; com 240 ml para uma dose de 5 dias. Recomenda-se a preparação de 50 ml de solução numa seringa de 50 ml, ou de 250 ml num saco de perfusão adequado para a bomba de perfusão utilizada, isto é, com um sobreexcedente de 2 ml (seringa) ou 10 ml (saco de perfusão) para compensar os volumes mortos dos sistemas de perfusão.
- Para perfusões diárias repetidas, a dose diária é 20 mg/m² e a dose calculada deve ser diluída em 100 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) contendo 1 % de albumina humana.

Administração da perfusão

A solução para perfusão deve ser administrada através de linha intravenosa periférica ou central. Os outros fármacos coadministrados por via intravenosa devem ser administrados através de uma linha de perfusão separada. A embalagem deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas antes da administração. Recomenda-se a utilização de um filtro integrado de 0,22 micrómetros durante a perfusão.

Em perfusões contínuas, pode ser aplicado qualquer dispositivo médico adequado para perfusão a uma velocidade de 2 ml por hora, p. ex., bombas/perfusores com seringa para perfusão, bombas de perfusão eletrónicas ambulatórias. Nota: as bombas elastoméricas não são consideradas adequadas em combinação com filtros integrados.

Conservação da solução diluída

A estabilidade físico-química em utilização foi demonstrada durante até 48 horas a 25 °C (seringa de 50 ml) e durante até 7 dias a 37 °C (saco de perfusão de 250 ml), após conservação cumulativa no frigorífico (2 °C – 8 °C) durante 72 horas.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas entre 2 °C a 8 °C, a não ser que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.