

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Qarziba 4,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de concentrat conține dinutuximab beta 4,5 mg.
Fiecare flacon conține dinutuximab beta 20 mg în 4,5 ml.

Dinutuximab beta este un anticorp monoclonal IgG1 chimeric uman murinic produs într-o linie celulară de mamifere (CHO) cu ajutorul tehnologiei ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Lichid incolor sau ușor gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Qarziba este indicat pentru tratamentul neuroblastomului cu grad mare de risc la pacienții cu vârsta peste 12 luni, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie de inducție și care au obținut cel puțin un răspuns parțial, urmat de terapie mieloablativă și transplant de celule stem, precum și la pacienții cu antecedente de neuroblastom recurent sau rezistent, cu sau fără boală reziduală. Înaintea tratamentului pentru neuroblastom recurent, orice boală activă care progresează trebuie stabilizată prin alte măsuri adecvate.

În cazul pacienților cu antecedente de boală recurentă/rezistentă și al pacienților care nu au obținut un răspuns complet după terapia de primă linie, Qarziba trebuie administrat în asociere cu interleukină-2 (IL-2).

4.2 Doze și mod de administrare

Qarziba este limitat la utilizarea exclusivă în spital și trebuie administrat sub supervizarea unui medic cu experiență în utilizarea tratamentelor oncologice. Acesta trebuie administrat de personal medical specializat, pregătit să abordeze terapeutic reacțiile alergice severe, inclusiv anafilaxie, într-un mediu în care să fie disponibile imediat facilități complete de resuscitare.

Doze

Tratamentul cu Qarziba constă din 5 cicluri consecutive, fiecare ciclu având durata de 35 de zile. Doza individuală se stabilește în funcție de suprafața corporală și trebuie să fie de 100 mg/m² per ciclu, în total.

Sunt posibile două moduri de administrare:

- o perfuzie continuă pe durata primelor 10 zile ale fiecărui ciclu (un total de 240 ore), cu doza zilnică de 10 mg/m^2
- sau cinci perfuzii zilnice a câte 20 mg/m^2 , administrate pe o durată de 8 ore în primele 5 zile ale fiecărui ciclu.

Când se asociază IL-2 cu Qarziba, acesta trebuie administrat sub forma de injecții subcutanate a câte $6 \times 10^6 \text{ UI/m}^2$ pe zi, pentru 2 perioade a câte 5 zile consecutive, rezultând o doză totală de $60 \times 10^6 \text{ UI/m}^2$ per ciclu. Primul ciclu de 5 zile trebuie să înceapă cu 7 zile înaintea primei perfuzii cu dinutuximab beta, iar al doilea ciclu de 5 zile trebuie să înceapă simultan cu perfuzia cu dinutuximab beta (zilele 1 până la 5 din fiecare ciclu de terapie cu dinutuximab beta).

Înainte de începerea fiecărui ciclu de tratament, trebuie evaluați următorii parametri clinici, iar tratamentul trebuie amânat până când sunt atinse aceste valori:

- pulsoximetrie $> 94\%$ în mediul ambient al camerei
- funcție adecvată a măduvei osoase: număr absolut de neutrofile $\geq 500/\mu\text{l}$, număr de plachete $\geq 20000/\mu\text{l}$, hemoglobină $> 8,0 \text{ g/dl}$
- funcție hepatică adecvată: valori serice ale alanin aminotransferazei (ALT)/aspartat aminotransferazei (AST) < 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- funcție renală adecvată: clearance-ul creatininei sau rata de filtrare glomerulară (RFG) $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Modificarea dozei de dinutuximab beta

În funcție de evaluarea medicului referitoare la severitatea reacțiilor adverse la dinutuximab beta, pacienților li se poate reduce doza cu 50% sau li se poate întrerupe temporar perfuzia. Ca urmare, perioada de perfuzare este prelungită sau, dacă pacientul tolerează, ritmul perfuziei poate fi mărit până la 3 ml/oră (perfuzie continuă) pentru a administra doza totală.

Recomandări privind modificarea dozei de dinutuximab beta

Reacție adversă	Severitate	Modificarea tratamentului
Oricare	Grad 1-2	Se reduce ritmul perfuziei la 50% După rezolvare, se revine la ritmul inițial de perfuzie
Reacție de hipersensibilitate	de exemplu hipotensiune arterială	Se întrerupe perfuzia și se administrează tratament de suport După rezolvare, se revine la ritmul de perfuzie inițial
Pupile dilatate cu reflex fotomotor încetinit +/- fotofobie		Se întrerupe perfuzia După rezolvare, se reia perfuzia cu un ritm redus la 50%
Oricare	Grad ≥ 3	Se întrerupe perfuzia și se administrează tratament de suport Se reia perfuzia cu un ritm redus la 50%, dacă reacția adversă dispare sau se ameliorează până la gradul 1-2 După rezolvare, se mărește până la ritmul inițial
	Recurentă	Se întrerupe perfuzia Se reia în ziua următoare, dacă reacția adversă dispare
Reacție de hipersensibilitate	de exemplu bronhospasm, angioedem	Se întrerupe perfuzia imediat și se tratează corespunzător (vezi pct. 4.4) Se reia tratamentul pentru ciclurile ulterioare

Sindromul de scurgere capilară		Se întrerupe perfuzia și se administrează tratament de suport Se reia cu un ritm redus la 50% dacă reacția adversă dispare sau se ameliorează până la gradul 1-2
Neurotoxicitate centrală		Se întrerupe perfuzia imediat, se exclud alți factori potențiali și se administrează tratament corespunzător. Datele disponibile privind reluarea tratamentului sunt limitate și nu se poate face nicio recomandare.

Tratamentul cu dinutuximab beta trebuie întrerupt definitiv dacă apare una dintre următoarele reacții toxice:

- anafilaxie de gradul 3 sau 4
- neuropatie motorie periferică de gradul 2 prelungită
- neuropatie periferică de gradul 3
- toxicitate oculară de gradul 3
- hiponatremie de gradul 4 (<120 mEq/l) în ciuda abordării adecvate a balanței hidrice
- sindrom de scurgere capilară recurent sau de gradul 4 (necesită suport ventilator)
- neurotoxicitate centrală severă care include gradul 3 sau 4 cu deficit neurologic semnificativ prelungit, fără niciun motiv detectabil, neurotoxicitate recurentă de gradul 1-3 și deficit neurologic permanent
- toate gradele de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă și mielită transversă

Insuficiență renală și insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență renală și insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Qarziba la copii cu vârsta sub 12 luni nu a fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Qarziba este indicat pentru perfuzie intravenoasă. Soluția trebuie administrată prin intermediul unei linii intravenoase periferice sau centrale. Pentru alte medicamente administrate intravenos concomitent trebuie utilizată o linie de perfuzare separată (vezi pct. 6.6).

Pentru perfuzia continuă, soluția se administrează într-un ritm de 2 ml pe oră (48 ml pe zi), cu ajutorul unei pompe de perfuzie.

Pentru perfuzia cu durată de 8 ore zilnic, soluția este administrată într-un ritm de aproximativ 13 ml pe oră.

Pre-medicația trebuie luată întotdeauna în considerare înainte de începerea unei perfuzii (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Boala grefă-contra-gazdă (BGCG) de gradul 3 sau 4 sau cronică extensivă

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Durere

Durerea neuropată apare de obicei la începutul tratamentului și este necesară premedicația cu analgezice, inclusiv opioide cu administrare intravenoasă, înainte de fiecare perfuzie cu dinutuximab beta. Pentru tratamentul durerii se recomandă o terapie triplă, care include analgezice non-opioide (conform recomandărilor OMS), gabapentină și opioide. Doza individuală poate varia mult.

Analgezice non-opioide

Analgezicele non-opioide, de exemplu paracetamol sau ibuprofen, trebuie utilizate permanent în cursul tratamentului.

Gabapentină

Pacientul trebuie pregătit prin administrarea dozei de 10 mg/kg pe zi, începând cu 3 zile înainte de perfuzia cu dinutuximab beta. Doza zilnică de gabapentină se mărește la 2×10 mg/kg pe zi, administrată oral în ziua următoare și la 3×10 mg/kg pe zi, administrată oral în ziua dinaintea începerii perfuziei cu dinutuximab beta și în continuare. Doza unică maximă de gabapentină este de 300 mg. Această schemă terapeutică trebuie menținută atât timp cât este necesar pentru pacient. Doza de gabapentină administrată oral trebuie redusă după oprirea perfuziei intravenoase cu morfină, cel mai târziu după întreruperea tratamentului perfuzabil cu dinutuximab beta.

Opioide

Tratamentul cu opioide este standard în cazul terapiei cu dinutuximabului beta. Prima zi și primul ciclu de perfuzii necesită, de obicei, o doză mai mare decât cea utilizată în zilele și ciclurile ulterioare.

- Înainte de inițierea unei perfuzii intravenoase continue de morfină, trebuie începută o perfuzie cu morfină administrată în bolus a 0,02 până la 0,05 mg/kg pe oră, cu 2 ore înainte de perfuzia cu dinutuximab beta.
- Ulterior, se recomandă o schemă terapeutică cu 0,03 mg/kg pe oră, administrată concomitent cu perfuzia cu dinutuximab beta.
- În cazul perfuziilor zilnice cu dinutuximab beta, perfuzia cu morfină trebuie continuată într-un ritm redus (de exemplu 0,01 mg/kg pe oră) timp de 4 ore după încheierea perfuziei cu dinutuximab beta.
- În cazul perfuziei continue, ca răspuns la percepția durerii de către pacient, este posibilă eliminarea utilizării de morfină în decurs de 5 zile, prin reducerea treptată a ritmului schemei terapeutice (de exemplu 0,02 mg/kg pe oră, 0,01 mg/kg pe oră, 0,005 mg/kg pe oră).
- Dacă perfuzia continuă de morfină este necesară mai mult de 5 zile, tratamentul trebuie redus treptat cu 20% pe zi, după ultima zi de perfuzie cu dinutuximab beta.

După eliminarea administrării intravenoase de morfină, în caz de durere neuropată severă, se poate administra oral, la cerere, sulfat de morfină (0,2 până la 0,4 mg/kg la interval de 4 până la 6 ore). Pentru durere neuropată moderată, se poate administra oral tramadol.

Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile severe asociate cu perfuzia, inclusiv sindromul de eliberare a citokinelor (CES), reacțiile anafilactice și de hipersensibilitate pot apărea chiar dacă se utilizează premedicație. Apariția unei reacții severe asociate cu perfuzia (inclusiv CES) necesită oprirea imediată a tratamentului cu dinutuximab beta și poate necesita tratament de urgență.

Sindromul de eliberare a citokinelor se manifestă frecvent la câteva minute până la câteva ore după inițierea primei perfuzii și se caracterizează prin simptome sistemice cum sunt febra, hipotensiunea arterială și urticaria.

Reacțiile anafilactice pot apărea după câteva minute de la inițierea primei perfuzii cu dinutuximab beta și sunt asociate, de obicei, cu bronhospasm și urticarie.

Premedicație

Trebuie administrată premedicație antihistaminică (de exemplu difenhidramină) prin injecție intravenoasă, cu aproximativ 20 de minute înainte de începerea fiecărei perfuzii cu dinutuximab beta. Se recomandă ca administrarea de antihistaminice să fie repetată la interval de 4 până la 6 ore, după caz, în cursul perfuziei cu dinutuximab.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru reacții anafilactice și alergice, în special în cursul primului și celui de-al doilea ciclu de tratament.

Tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate

Antihistaminice cu administrare intravenoasă, epinefrină (adrenalină) și prednisolon pentru administrare intravenoasă trebuie să fie disponibile imediat lângă pat în timpul administrării dinutuximab beta, pentru a aborda terapeutic reacțiile alergice cu risc vital. Se recomandă ca tratamentul pentru astfel de reacții să includă prednisolon administrat în bolus intravenos și epinefrină administrată în bolus intravenos, la interval de 3 până la 5 minute, după caz, conform răspunsului clinic. În cazul unei reacții de hipersensibilitate bronșică și/sau pulmonară, se recomandă inhalatii cu epinefrină (adrenalină) și acestea trebuie repetate la interval de 2 ore, conform răspunsului clinic.

Sindromul de scurgere capilară (CLS)

Sindromul de scurgere capilară se caracterizează prin pierderea tonusului vascular și extravazarea proteinelor plasmatică și a plasmei în spațiul extravascular. Sindromul de scurgere capilară apare de obicei în câteva ore de la inițierea tratamentului, în timp ce simptomele clinice (de exemplu hipotensiune arterială, tahicardie) sunt raportate ca apărând după 2 până la 12 ore. Este necesară monitorizarea atentă a funcției circulatorii și respiratorii.

Tulburări neurologice oculare

Pot apărea tulburări oculare, deoarece dinutuximabul beta se leagă de celulele nervului optic. Nu este necesară nicio modificare a dozei în cazul unei acomodări vizuale afectate, care poate fi corectată cu ajutorul ochelarilor, atât timp cât este considerată acceptabilă.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care prezintă o reacție optică toxică de gradul 3 (de exemplu pierdere aproape totală a vederii pe scara de toxicitate). În cazul oricăror probleme oculare, pacienții trebuie trimiși imediat la un specialist oftalmolog.

Neuropatie periferică

Au fost raportate recurențe ocazionale ale neuropatiei periferice în cazul administrării de Qarziba. Cazurile de neuropatie motorie sau senzorială care persistă mai mult de 4 zile trebuie evaluate și trebuie excluse cauzele non-inflamatorii, cum sunt progresia bolii, infecțiile, sindroamele metabolice și medicația concomitentă.

Tratamentul trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă orice fel de slăbiciune obiectivă, prelungită, atribuibilă administrării de dinutuximab beta. Pentru pacienții cu neuropatie moderată (gradul 2) (neuropatie motorie cu sau fără neuropatie senzorială), tratamentul trebuie întrerupt și poate fi reluat după rezolvarea simptomelor neurologice.

Neurotoxicitate centrală

A fost raportată neurotoxicitate centrală în urma tratamentului cu Qarziba. Dacă apare neurotoxicitatea centrală, perfuzia trebuie întreruptă imediat și pacientul trebuie tratat simptomatic, iar alți factori de potențiali, precum o infecție activă, metastazarea neuroblastomului la nivelul SNC, administrarea concomitentă de medicamente neurotoxice, trebuie excluși.

Tratamentul cu dinutuximab beta trebuie oprit definitiv după apariția unei neurotoxicități severe, care include neurotoxicitate centrală de gradul 3 sau 4 cu deficit neurologic semnificativ prelungit, fără niciun motiv detectabil, neurotoxicitate recurentă de gradul 1-3 și/sau deficit neurologic permanent și toate gradele de sindrom al encefalopatiei posterioare reversibile și de mielită transversă.

Infecții sistemice

Este posibil ca pacienții să fie imunocompromiși din cauza terapiilor anterioare. Pacienții au de obicei inserat un cateter venos central in situ și, prin urmare, prezintă risc de dezvoltare a unei infecții sistemice. Pacienții nu trebuie să prezinte semne de infecție sistemică, iar orice infecție diagnosticată trebuie să fie sub control în momentul începerii tratamentului.

Toxicități hematologice

A fost raportată apariția unor toxicități hematologice, cum sunt eritropenia, trombocitopenia sau neutropenia, asociate cu administrarea de Qarziba. Toxicitățile hematologice de gradul 4, care se ameliorează până la cel puțin gradul 2 sau până la valorile de referință până la începerea ciclului următor de tratament, nu necesită modificarea dozei.

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Se recomandă monitorizarea regulată a funcției ficatului și a electroliților.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Nu poate fi exclus un risc de reducere indirectă a activității CYP indus de valorile mai mari de TNF- α și IL-6 și, prin urmare, de interacțiuni cu medicamente utilizate concomitent.

Corticosteroizi

Din cauza activității lor imunosupresoare, tratamentul concomitent cu corticosteroizi nu este recomandat cu 2 săptămâni înainte de primul ciclu de tratament și până la 1 săptămână după ultimul ciclu de tratament cu dinutuximab beta, cu excepția afecțiunilor cu risc vital.

Vaccinările

Vaccinările trebuie evitate în timpul administrării de dinutuximab beta până la 10 săptămâni după ultimul ciclu de tratament, din cauza stimulării imunitare induse de administrarea de dinutuximab beta și a riscului posibil de toxicități neurologice rare.

Imunoglobuline administrate pe cale intravenoasă

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a imunoglobulinelor intravenoase, deoarece acestea pot interfera cu toxicitatea celulară asociată cu dinutuximab beta.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea la femeile gravide. Nu sunt disponibile date din studiile la animale privind teratogenitatea sau embriotoxicitatea. Ținta dinutuximab beta (GD2) este exprimată la nivelul țesuturilor neuronale, în special în timpul dezvoltării embriofetale și poate traversa placenta; prin urmare, Qarziba poate afecta fătul, dacă se administrează femeilor gravide.

Qarziba nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu există date privind utilizarea la femeile care alăptează. Nu se știe dacă dinutuximab beta se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Qarziba și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Nu se cunosc efectele dinutuximab beta asupra fertilității la om. Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea la animale; cu toate acestea, în studiile efectuate la cobai și la maimuțe cynomolgous nu s-au observat reacții adverse asupra organelor de reproducere.

Qarziba nu trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu folosesc măsuri contraceptive. Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze măsuri contraceptive timp de 6 luni după oprirea tratamentului cu dinutuximab beta.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dinutuximab beta are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje în timpul tratamentului cu dinutuximab beta.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța dinutuximab beta a fost evaluată la 791 pacienți cu neuroblastom cu grad mare de risc sau recurent/rezistent, cărora le-a fost administrat medicamentul în perfuzie continuă (212) sau în perfuzii zilnice repetate (416). Dinutuximab beta a fost administrat în asociere cu acid 13-cis retinoic la majoritatea pacienților și cu IL-2 la 307 pacienți.

Cele mai frecvente reacții adverse au fost febră cu valori mari (86%) și durere (57%) care a apărut în ciuda tratamentului analgezic. Alte reacții adverse au fost hipersensibilitate (74,1%), vărsături (55%), diaree (52%), sindrom de scurgere capilară (36%), anemie (49%), neutropenie (46%), trombocitopenie (42%) și hipotensiune arterială (41%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, și rezumate în tabelul de mai jos. Aceste reacții adverse sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Tipurile de reacții adverse observate după punerea pe piață concordă cu reacțiile observate în studiile clinice.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări	infecție (inclusiv pneumonie, infecții ale pielii, infecția cu virusul herpetic, mielită, encefalomielită), infecție asociată cu dispozitivul	septicemie	
Tulburări hematologice și limfatic	anemie, leucopenie, neutropenie, trombocitopenie	limfopenie	coagulare intravasculară diseminată, eozinofilie
Tulburări ale sistemului imunitar	hipersensibilitate, sindrom de eliberare a citokinelor	reații anafilactice	boala serului
Tulburări metabolice și de nutriție	retenție de lichid	apetit alimentar redus, hipoalbuminemie, hiponatremie, hipokaliemie, hipofosfatemie, hipomagnezemie, hipocalcemie, deshidratare	
Tulburări psihiatrice		agitație, anxietate	
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	neuropatie periferică, spasm, parestezie, amețeli, tremor	presiune intracraniană crescută, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă
Tulburări oculare	midriază, pupilotonie, edem la nivel ocular (pleoapă, periorbital)	oftalmoplegie, papiloedem, tulburare de acomodare, vedere încețoșată, fotofobie	
Tulburări cardiace	tahicardie	insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă, efuziune pericardică	
Tulburări vasculare	hipotensiune arterială, sindrom de scurgere capilară	hipertensiune arterială	șoc hipovolemic, boala veno-ocluzivă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	hipoxie, tuse	bronhospasm, dispnee, insuficiență respiratorie, infiltrat pulmonar, edem pulmonar, efuziune pleurală, tahipnee, laringospasm	
Tulburări gastrointestinale	vărsături, diaree, constipație, stomatită	greață, edem al buzelor, ascită, distensie abdominală, ocluzie intestinală, buze uscate	enterocolită
Tulburări hepatobiliare			leziuni la nivel hepatocelular
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie	dermatită (inclusiv exfoliativă), eritem, xerodermie, hiperhidroză, peteșii,	

		reație de fotosensibilitate	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		spasme musculare	
Tulburări renale și urinare		oligurie, retenție urinară, hiperfosfaturie, hematurie, proteinurie	insuficiență renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră cu valori mari, frisoane, durere*, edem periferic, edem facial	reație la locul de injectare	
Investigații	creștere în greutate, valori serice crescute ale transaminazelor, creștere a concentrației plasmatice a gama glutamiltransferazei mărită, bilirubinemie crescută, creatininemie crescută	scădere în greutate, rată de filtrare glomerulară redusă, hipertrigliceridemie, timp de tromboplastină parțială activat prelungit, timp de protrombină prelungit, timp de trombină prelungit	

*include durere abdominală, durere la nivelul extremităților, durere orofaringiană și durere dorsală, raportate la > 10% dintre pacienți. În plus, alte tipuri de durere frecvente raportate au fost artralgie, durere la nivelul locului injectării, durere musculoscheletică, durere osoasă, durere toracică și durere cervicală.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate

Cele mai frecvente reacții de hipersensibilitate sunt hipotensiune arterială (42.2%), urticarie (7%) și bronhospasm (1%). La 32% din pacienți a fost raportat și sindromul de eliberare a citokinelor. Reacții anafilactice grave au apărut la 3,5% din pacienți.

Durere

Durerea apare de obicei în timpul primei perfuzii cu dinutuximab beta și se reduce pe parcursul ciclurilor de tratament. Cel mai frecvent, pacienții au raportat durere abdominală, durere la nivelul extremităților, dursalgie, durere toracică sau artralgie.

Sindromul de scurgere capilară (SSC)

În general, 10% din cazurile SSC au fost grave (grad 3-4), iar frecvența lor s-a redus pe parcursul ciclurilor de tratament.

Probleme oculare

Acestea au inclus acomodare vizuală afectată, care poate fi corectată cu ajutorul ochelarilor de vedere, precum și midriază (2%), edem periorbital și edem palpebral (3%), vedere încețoșată (3%) sau fotofobie (3%), care au fost de obicei reversibile după întreruperea tratamentului. De asemenea, au fost raportate tulburări oculare grave, inclusiv oftalmoplegie (2%) și atrofie optică.

Neuropatie periferică

Au fost raportate neuropatii periferice motorii și senzoriale, în total la 9% din pacienți. Cele mai multe reacții au fost de gradul 1-2 și s-au rezolvat.

Neurotoxicitate centrală

Au fost înregistrate raportări de neurotoxicitate centrală și neurotoxicitate severă, inclusiv sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (0,7%) și convulsii (1,7%).

Profilul de siguranță cu și fără administrarea asociată cu IL-2

Administrarea Qarziba în asociere cu IL-2 mărește riscul de reacții adverse, comparativ cu administrarea de Qarziba fără IL-2, în special pentru febră cu valori mari (94% comparativ cu 80%), SSC (45% comparativ cu 20%), durere asociată cu dinutuximab beta (70% comparativ cu 62%), hipotensiune arterială (44% comparativ cu 27%) și, respectiv, neuropatie periferică (9% comparativ cu 5%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj cu dinutuximab beta.

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați strict în vederea identificării semnelor și simptomelor de reacții adverse și trebuie administrat tratamentul de suport adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01FX06

Mecanism de acțiune

Dinutuximab beta este un anticorp monoclonal chimeric IgG1 direcționat specific împotriva fracțiunii de carbohidrat a gangliozidului 2 (GD2), care este foarte bine exprimat pe suprafața celulelor de neuroblastom.

Efecte farmacodinamice

S-a demonstrat că dinutuximabul beta se leagă *in vitro* de liniile celulare de neuroblastom despre care se știe că exprimă GD2 și induce atât citotoxicitate mediată celular dependentă de complement (CDC), cât și citotoxicitate dependentă de anticorpi (CCDA). În prezența unor celule efectoare umane, inclusiv celulele nucleare din sângele periferic și granulocitele provenite de la donori umani sănătoși, s-a descoperit că dinutuximabul beta mediază în mod dependent de doză, liza mai multor linii celulare umane de neuroblastom și melanom. În plus, studiile *in vivo* demonstrează că dinutuximab beta poate inhiba metastazele hepatice în modelul metastazei hepatice singenetice la șoarece.

Este posibil ca neurotoxicitatea asociată cu dinutuximab beta să fie cauzată de inducerea alodinii mecanice, care poate fi mediată de reactivitatea dinutuximabului beta cu antigenul GD2 localizat pe suprafața fibrelor nervoase periferice și a mielinei.

Eficacitate clinică

Eficacitatea dinutuximabului beta a fost evaluată printr-un studiu controlat, randomizat, care a comparat administrarea de dinutuximab beta cu sau fără IL-2 în tratamentul de primă linie al pacienților cu neuroblastom cu grad mare de risc și prin două studii cu câte un braț de tratament în caz de neuroblastom recurent/rezistent.

Pacienții cu neuroblastom recurent/rezistent

Într-un program cu administrare în afara indicației aprobate (studiul 1), la 54 de pacienți s-a administrat dinutuximab beta în perfuzie intravenoasă continuă 10 mg/m² pe zi, timp de 10 zile, într-un ciclu de tratament de 5 săptămâni, concomitent cu IL-2 administrată subcutanat (6x10⁶ UI/m² pe zi administrată în zilele 1-5 și 8-12 ale fiecărui ciclu) și terapia a fost urmată de tratament oral cu acid 13-cis retinoic (13-cis-RA) (160 mg/m² pe zi, timp de 14 zile per ciclu). Aceeași schemă de tratament a fost utilizată într-un studiu de fază II (studiul 2), care a inclus 44 de pacienți.

În total, acești 98 de pacienți aveau neuroblastom rezistent primar (40) sau neuroblastom recurent (49) cu 9 pacienți incluși suplimentar în studiu, după terapia de primă linie. Aceștia au fost 61 de băieți și 37 de fete, cu vârsta între 1 și 26 de ani (mediana 5 ani). Cei mai mulți aveau un diagnostic inițial de boală stadiul INSS 4, fără amplificare MYCN (16% din subiecți aveau tumori cu amplificare MYCN, iar pentru 14% această informație lipsea). Cei mai mulți pacienți cu boală recurentă au fost incluși în studiu după prima recidivă, iar perioada mediană de la diagnosticare la prima recidivă a fost de aproximativ 14 luni. Tratamentul bolii înainte de imunoterapie a inclus o schemă de chimioterapie intensivă, urmată de transplant autolog de celule stem (TACS), radioterapie și intervenție chirurgicală. La momentul inițial, 72 de pacienți aveau o afecțiune evaluabilă, iar 26 de pacienți nu aveau o afecțiune detectabilă.

Ratele de supraviețuire (supraviețuire în absența evenimentelor, supraviețuire generală) sunt prezentate în funcție de tipul de afecțiune în Tabelul 1. Rata de răspuns general (răspunsul complet plus răspunsul parțial) la pacienții cu semne de boală la momentul inițial a fost 36% (95% interval de încredere [25; 48]) și a fost mai favorabilă la pacienții cu boală rezistentă (41% [23; 57]) decât la pacienții cu boală recurentă (29% [15; 46]).

Tabelul 1: Ratele de supraviețuire fără evenimente (SFE) și de supraviețuire generală (SG) la pacienții cu neuroblastom recurent și neuroblastom rezistent

		Studiul 1 N = 29	Studiul 2 N = 19	Studiul 1 N = 15	Studiul 2 N = 25
		Pacienți cu neuroblastom recurent		Pacienți cu neuroblastom rezistent	
SFE	1 an	45%	42%	58%	60%
	2 ani	31%	37%	29%	56%
SG	1 an	90%	74%	93%	100%
	2 ani	69%	42%	70%	78%

Pacienți care au urmat terapia de primă linie și la care s-a efectuat transplant autolog de celule stem

În studiul 3, pacienții cu neuroblastom cu grad mare de risc au fost incluși după ce li s-a administrat chimioterapie de inducție și au obținut cel puțin un răspuns parțial, apoi li s-a efectuat terapie mieloablative și transplant de celule stem. Pacienții cu boală progresivă au fost excluși. Dinutuximabul beta a fost utilizat într-o doză de 20 mg/m² pe zi în 5 zile consecutive, administrat prin perfuzii intravenoase cu durata de 8 ore, într-un ciclu de tratament de 5 săptămâni și în asociere cu acid 13-cis retinoic, cu sau fără IL-2 administrată subcutanat suplimentar, în aceleași doze ca în studiile anterioare.

În total, 370 de pacienți au fost randomizați și au primit tratament. Aceștia au inclus 64% pacienți de sex masculin și 36% pacienți de sex feminin, cu vârsta mediană de 3 ani (de la 0,6 la 20); 89% aveau tumoră stadiul INSS, iar amplificarea MYCN a fost raportată în 44% din cazuri. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SFE la 3 ani, iar criteriul secundar de evaluare a fost SG. Ratele SFE și SG sunt prezentate în Tabelele 2 și 3, conform semnelor de boală de la momentul inițial.

Pentru pacienții fără semne de boală la momentul inițial, adăugarea IL-2 nu a îmbunătățit SFE și SG.

Tabelul 2: Ratele de supraviețuire fără evenimente (SFE) și supraviețuire generală (SG) [95% interval de încredere] la pacienții fără semne de boală la momentul inițial (răspuns complet la tratamentul inițial)

Aspecte privind eficacitatea	fără IL-2 N = 104			cu IL-2 N = 107		
	1 an	2 ani	3 ani	1 an	2 ani	3 ani
SFE	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]

Tabelul 3: Ratele de supraviețuire fără evenimente (SFE) și supraviețuire generală (SG) [95% interval de încredere] la pacienții cu semne de boală la momentul inițial (fără răspuns complet la tratamentul inițial)

Aspecte privind eficacitatea	fără IL-2 N = 73			cu IL-2 N = 76		
	1 an	2 ani	3 ani	1 an	2 ani	3 ani
SFE	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]

Imunogenitate

În 3 studii clinice, apariția anticorpilor antimedicaament (AAM) a fost de 57,1% (112/196) la subiecții clasificați ca având status pozitiv pentru AAM pe baza faptului că au avut cel puțin un răspuns AAM măsurabil pe parcursul tratamentului. Activitatea anticorpilor neutralizanți a fost observată la 63,5% (54/85) dintre subiecții având status pozitiv pentru AAM în 2 studii. A existat o tendință generală de scădere a concentrației de dinutuximab beta odată cu creșterea titrului de AAM (scăzut, mediu și ridicat). La 16,8% dintre subiecții (33/196) cu un titru ridicat de AAM, reducerea concentrației de dinutuximab beta a avut un impact asupra răspunsurilor farmacodinamice. Pe baza datelor disponibile, nu este posibilă determinarea unei asocieri cantitative între titrul de AAM și impactul asupra eficacității.

Nu s-au observat asocieri clare între răspunsul AAM și evenimentele de siguranță selectate relevante.

Din perspectiva eficacității și siguranței, nu există nicio justificare pentru ajustarea sau oprirea tratamentului pe baza răspunsurilor AAM măsurate.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Qarziba la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în indicația de neuroblastom (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din motive etice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Dinutuximab beta a fost investigat folosind perfuzii pe termen scurt (PTS – cinci zile de perfuzii de opt ore la 20 mg/m²/zi) și perfuzii pe termen lung (PTL – zece zile de perfuzie continuă la 100 mg/m²).

Absorbție

Dinutuximab beta se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Concentrația maximă (media ($\pm$ AS)) la sfârșitul perfuziei pe termen lung a fost de 11,2 ($\pm$ 3,3) mg/l. Alte căi de administrare nu au fost investigate.

Distribuție

Media ($\pm$ AS) la nivelul populației estimată pentru volumul de distribuție central a fost de 2,04 (1,05) l, iar pentru volumul de distribuție periferic, de 2,65 (1,01) l.

Metabolizare

Metabolizarea dinutuximab beta nu a fost investigată. Ca proteină, se așteaptă ca dinutuximab beta să fie metabolizat în peptide mici și aminoacizi individuali prin intermediul enzimelor proteolitice ubiquitare.

Eliminare

Clearance-ul după PTL a fost de 0,72 (0,24) l/zi/m². Raportul de acumulare pentru C_{max} a fost de 1,13 ($\pm$ 0,54) după 5 cure de PTL (medie ($\pm$ AS)). Timpul aparent de înjumătățire prin eliminare în faza terminală t_{1/2} a fost de 8,7 ($\pm$ 2,6) zile (media ($\pm$ AS)). Clearance-ul dinutuximab beta a crescut în prezența unor titruri ridicate de anticorpi antimedicaament, indiferent de activitatea de neutralizare. (Vezi Imunogenitate la pct. 5.1).

Liniaritate/non-liniaritate

Variațiile de doză în cadrul primei perfuzii din studiul 2 au evidențiat o creștere proporțională cu doza a expunerii (ASC_∞) până la doza recomandată de 100 mg/m² per cură timp de 10 zile.

Populații specifice

Vârsta pacienților a variat între 1 și 27 de ani (media 6 ani). Greutatea corporală a variat între 9 și 75 kg (mediană 18,5 kg) și suprafața corporală a variat între 0,44 și 1,94 m² (mediană 0,75 m²). Un model farmacocinetic (FC) populațional cu două compartimente, cu eliminare de ordinul întâi din compartimentul central, a fost dezvoltat utilizând datele provenite de la 224 de pacienți din patru studii (PTS 30 de pacienți, PTL 194 de pacienți). Parametrii volumului și clearance-ului au crescut în cadrul tuturor intervalelor odată cu creșterea dimensiunii corporale. Greutatea corporală și titrul de AAM au fost covariabile pentru clearance, în timp ce greutatea corporală, vârsta și administrarea concomitentă de IL-2 au fost covariabile pentru volumul de distribuție.

Vârstă

Analizele farmacocinetice populaționale au arătat o expunere comparabilă la dinutuximab beta la pacienții de toate vârstele studiați în condițiile administrării unei doze de 100 mg/m².

Sex

Analiza farmacocinetică populațională cu 89 de pacienți de sex feminin (40%) și 135 de sex masculin (60%) nu a evidențiat niciun efect semnificativ clinic al sexului asupra farmacocineticii dinutuximab beta.

Rasă

Deoarece populația de analiză FC a fost predominant de rasă albă (92,9%), rasa nu a fost examinată oficial ca posibilă covariabilă FC.

Greutate

Dozajul pe baza suprafeței corporale asigură o expunere constantă la toate populațiile.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii formale la pacienți cu insuficiență renală. Funcția renală nu a reprezentat o covariabilă semnificativă în analizele farmacocinetice populaționale care au inclus pacienți cu funcție renală normală și insuficiență renală ușoară.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii formale la pacienți cu insuficiență hepatică. Subiecții cu ALT > 3x LSVN au avut farmacocinetică comparabilă cu subiecții cu ALT ≤3x LSVN

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie generală

Dinutuximab beta a fost administrat la femele și masculi pui de cobai și la femele tinere de maimuțe cynomolgus, în scheme terapeutice cu doze repetate, care au depășit dozele clinice recomandate. Aspectele relevante au inclus modificări (reducere) în greutatea timusului, precum și modificări ale măduvei osoase (atrofie care afectează liniile celulare precursorale mieloide și eritroide). Aceste modificări ale măduvei osoase au fost de intensitate ușoară până la severă și s-au rezolvat după oprirea administrării dozelor. Nu s-au observat efecte asupra funcțiilor cardiovasculare (ECG, tensiune arterială) la maimuțe.

Altele

Nu au fost efectuate studii non-clinice pentru a evalua posibilitatea ca dinutuximabul beta să provoace carcinogenitate, genotoxicitate sau efecte toxice asupra dezvoltării și funcției de reproducere. În studiile de toxicitate cu doze repetate efectuate la cobai și maimuțe cynomolgus, nu s-au observat reacții adverse induse de dinutuximab beta asupra organelor de reproducere, la expuneri peste valorile clinice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Sucroză
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

4 ani

Soluția diluată (soluție perfuzabilă)

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 48 de ore la 25°C (seringă de 50 ml) și până la 7 zile la 37°C (pungă de 250 ml pentru perfuzie), după depozitarea cumulativă în frigider (2°C – 8°C) timp de 72 de ore (vezi pct. 6.6).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu vor depăși 24 de ore, la 2 până la 8°C, cu excepția situației în care diluarea a fost efectuată în condiții controlate și aseptice validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I (6 ml), prevăzut cu dop din cauciuc halobutitic și sigiliu detașabil din aluminiu, conținând un volum pentru extras de minim 4,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția perfuzabilă trebuie preparată în condiții aseptice. Soluția nu trebuie expusă la lumina solară directă sau la căldură.

Doza zilnică de Qarziba specifică pentru un pacient se calculează în funcție de suprafața corpului (vezi pct. 4.2).

Qarziba trebuie diluat în mod aseptice, în concentrația/doză specifică pacientului cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) cu conținut de albumină umană 1% (de exemplu 5 ml de albumină umană 20% per 100 ml soluție de clorură de sodiu).

Pentru perfuzia continuă, soluția perfuzabilă trebuie proaspăt preparată în fiecare zi sau într-o cantitate suficientă pentru până la 5 zile de perfuzie continuă. Doza zilnică este de 10 mg/m². Cantitatea de soluție care trebuie perfuzată pe zi (în cadrul unui ciclu de tratament de 10 zile consecutive) trebuie să fie 48 ml; cu 240 ml pentru o doză pentru 5 zile. Se recomandă prepararea a 50 ml soluție într-o seringă de 50 ml sau a 250 ml într-o pungă pentru perfuzie adecvată pentru pompa de perfuzie, luând în calcul o supraîncărcare, de exemplu de 2 ml (seringă) sau de 10 ml (pungă pentru perfuzie), pentru a asigura și volumele moarte ale sistemelor de perfuzare.

Pentru perfuziile repetate zilnice cu durată de 8 ore, doza zilnică este de 20 mg/m² și doza calculată trebuie diluată în 100 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) cu conținut de albumină umană 1%.

Soluția perfuzabilă trebuie administrată prin intermediul unei linii intravenoase periferice sau centrale. Pentru alte medicamente administrate intravenos concomitent trebuie utilizată o linie de perfuzare separată. Ambalajul trebuie verificat vizual pentru a identifica existența particulelor, înainte de administrare. Se recomandă utilizarea unui filtru liniar de 0,22 micrometri în timpul perfuziei.

Pentru perfuziile continue, poate fi utilizat orice dispozitiv adecvat pentru perfuzare cu un ritm de 2 ml pe oră, de exemplu pompe/infuzoare de perfuzie prin seringă, pompe de perfuzie ambulatorii electronice. A se ține cont de faptul că pompele elastomerice nu sunt considerate potrivite în combinație cu filtrele liniare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1191/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 08 mai 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologice active

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

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2.).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): Pentru a culege date despre durere și abordarea terapeutică a durerii, efectul asupra sistemului nervos central și periferic, inclusiv afectarea vederii, siguranța pe termen lung și eficacitatea pe termen lung, DAPP trebuie să depună rezultatele unui studiu bazat pe date dintr-un registru de pacienți cu neuroblastom cu grad mare de risc.	Rapoarte anuale care trebuie depuse

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Qarziba 4,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
dinutuximab beta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 ml de concentrat conține dinutuximab beta 4,5 mg.
Fiecare flacon a 4,5 ml conține dinutuximab beta 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Histidină, sucroză, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon
20 mg/4,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1191/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Qarziba

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Qarziba 4,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
dinutuximab beta
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

20 mg/4,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospectul : Informații pentru utilizator

Qarziba 4,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă dinutuximab beta

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Qarziba și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Qarziba
3. Cum se utilizează Qarziba
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Qarziba
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Qarziba și pentru ce se utilizează

Qarziba conține dinutuximab beta, care aparține unui grup de medicamente numite „anticorpi monoclonali”. Aceștia sunt proteine, care recunosc în mod specific și se atașează de alte proteine unice din corp. Dinutuximab beta se atașează de molecula numită ganglioizid 2 (GD2), care este prezentă în celulele canceroase și activează sistemul imunitar al organismului, făcându-l să atace celulele canceroase.

Qarziba se utilizează **pentru a trata neuroblastomul** cu risc crescut de revenire după o serie de tratamente, care includ transplantul cu celule stem pentru refacerea sistemului imunitar. De asemenea, se utilizează pentru a trata neuroblastomul care a revenit (recurent) sau care nu a putut fi tratat complet cu terapiile anterioare.

Înainte de tratamentul pentru neuroblastom recurent, medicul dumneavoastră curant va stabili orice boală activă care avansează, prin alte măsuri adecvate.

Ulterior medicul dumneavoastră va decide dacă este necesară administrarea simultană a unui al doilea medicament, interleukină-2, pentru tratarea cancerului.

Neuroblastomul este un tip de cancer care crește din celulele nervoase anormale din corp, în special în glandele de deasupra rinichilor. Acesta este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer în copilărie.

Se utilizează la pacienți cu vârsta de la 12 luni și peste.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Qarziba

Nu utilizați Qarziba dacă

- **sunteți alergic** la dinutuximab beta sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- aveți boală grefă-contra-gazdă de gradul 3 sau 4 sau cronică extensivă
Această boală este o reacție prin care **celulele țesutului transplantat atacă celulele primitorului**.

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Qarziba, vi se vor face teste de sânge, pentru verificarea funcțiilor ficatului, plămânilor, rinichilor și măduvei osoase.

La prima administrare a Qarziba și pe parcursul tratamentului veți fi informat în legătură cu următoarele:

- **durere.**
Durerea este una dintre cele mai frecvente reacții adverse la Qarziba. Aceasta apare, de obicei, la începutul perfuziei. Prin urmare, medicul dumneavoastră vă va administra un tratament adecvat pentru durere, începând cu 3 zile înainte și continuând pe parcursul tratamentului cu Qarziba.
- **reacții alergice și alte reacții asociate cu perfuzia**
Adresați-vă medicului sau asistentei dacă aveți orice fel de reacție în timpul sau după perfuzie, cum ar fi:
 - febră, frisoane și/sau tensiune arterială mică
 - dificultăți la respirație
 - erupție pe piele, urticarie.Vi se va administra tratament adecvat pentru a preveni aceste reacții și veți fi monitorizat cu atenție pentru identificarea acestor simptome pe parcursul perfuziei cu Qarziba.
- **scurgere din vasele de sânge mici (sindromul de scurgere capilară)**
Scurgerea componentelor sângelui din vasele de sânge mici poate provoca umflarea rapidă a brațelor, picioarelor sau a altor părți ale corpului. Alte semne sunt scăderea rapidă a tensiunii arteriale, amețelile și dificultățile la respirație.
- **probleme oculare**
Puteți observa modificări ale vederii.
- **probleme ale sistemului nervos**
Este posibil să observați amorțeală, furnicături sau senzația de arsură la nivelul mâinilor, labei piciorului, picioarelor sau brațelor, sensibilitate redusă sau slăbiciune în timpul efectuării unor mișcări.
- **probleme ale coloanei vertebrale și ale creierului (sistemul nervos central, SNC)**
Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți orice fel de simptome la nivelul SNC, cum ar fi: deficit neurologic semnificativ prelungit, fără un motiv aparent, precum slăbiciune musculară sau pierdere a forței musculare la nivelul picioarelor (sau brațelor) sau probleme de mobilitate sau senzații neobișnuite și amorțeală. Apariția persistentă sau bruscă a unei dureri de cap sau pierdere progresivă a memoriei și a capacității cognitive, modificările subtile de personalitate, incapacitatea de concentrare, letargie și pierdere progresivă a stării de conștiință.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați una dintre aceste probleme.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă oprească tratamentul dacă aveți oricare dintre problemele menționate aici. În unele cazuri, tratamentul dumneavoastră poate fi reluat după o perioadă de pauză sau într-un ritm mai lent, dar uneori poate fi necesar să fie oprit definitiv.

Medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge și vă poate efectua teste oculare pe parcursul administrării acestui medicament.

Copii

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 12 luni, deoarece nu există suficientă experiență referitoare la această grupă de vârstă.

Qarziba împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Nu utilizați **medicamente care suprimă sistemul imunitar** timp de 2 săptămâni înainte de prima doză de Qarziba și până la 1 săptămână după ultimul ciclu de tratament, decât dacă vă sunt prescrise de medicul dumneavoastră. Exemple de medicamente care suprimă sistemul imunitar sunt corticosteroizii utilizați pentru a reduce inflamația sau pentru a preveni respingerea transplantului de organe.

Evitați **vaccinările** în timpul tratamentului cu Qarziba și timp de 10 săptămâni după aceea.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți la vârstă fertilă, adresați-vă medicului înainte de a vi se administra Qarziba. Se recomandă să utilizați măsuri contraceptive timp de 6 luni după întreruperea tratamentului cu Qarziba. Puteți utiliza Qarziba numai dacă medicul estimează că beneficiile depășesc riscurile pentru făt.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Nu alăptați în timpul tratamentului cu Qarziba și timp de 6 luni după ultima doză. Nu se știe dacă medicamentul poate trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Qarziba are efecte adverse care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu efectuați aceste activități dacă abilitatea dumneavoastră de a vă concentra și reacționa este afectată.

3. Cum să utilizați Qarziba

Un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor pentru tratarea cancerului vă va superviza tratamentul. Acesta vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă, în timp ce sunteți internat în spital. Se administrează în vene (perfuzie intravenoasă), de obicei cu ajutorul unor tuburi speciale (catetere) și al unei pompe. În timpul și după perfuzie, veți fi verificat regulat, pentru a se identifica reacțiile adverse asociate cu perfuzia.

Qarziba vă va fi administrat în cinci cicluri de tratament a câte 35 de zile, iar perfuzia va dura 5 sau 10 zile la începutul fiecărui ciclu. Doza recomandată este de **100 mg** dinutuximab beta **per metru pătrat de suprafață corporală per ciclu de tratament**. Medicul vă va calcula suprafața corporală în funcție de greutate și înălțime.

Dacă medicul ia în considerare administrarea simultană de interleukină-2, aceasta vă va fi administrată de două ori, prin injecție sub piele, de fiecare dată timp de 5 zile consecutive (înainte și după tratamentul cu Qarziba).

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei dacă aveți una dintre următoarele reacții:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- umflare rapidă a brațelor, picioarelor și altor părți ale corpului, scădere rapidă a tensiunii arteriale, amețală și dificultăți la respirație (sindrom de scurgere capilară)
- durere la nivelul stomacului, gâtului, pieptului, feței, palmelor, labelor picioarelor, brațelor, spatelui, cefei, articulațiilor sau mușchilor
- reacții alergice și sindromul de eliberare a citokinelor, cu simptome cum sunt umflare a feței sau gâtului, dificultăți la respirație, amețală, urticarie, bătaii rapide ale inimii sau vă percepeți bătaile inimii (palpitații), tensiune arterială mică, erupție, febră sau greață.

Alte reacții adverse și frecvențele lor includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- febră, frisoane
- vărsături, diaree, constipație
- inflamație a gurii și buzelor (stomatită)
- tuse
- mâncărime, erupție la nivelul pielii
- tensiune arterială mică, puls accelerat
- deficit de oxigen
- inflamare a țesuturilor (la nivelul feței, buzelor, în jurul ochilor, la nivelul membrelor inferioare)
- creștere în greutate
- infecție, în special infecție asociată cu cateterul prin care se administrează medicamentul
- dureri de cap
- pupile dilatate sau reacții anormale ale pupilelor
- rezultate anormale ale testelor de sânge sau urină (număr de celule și alte componente ale sângelui, funcția ficatului, funcția rinichilor)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecție cu risc vital (septicemie)
- crize convulsive
- agitație, anxietate
- tulburări ale nervilor de la nivelul brațelor și/sau picioarelor (cu senzații anormale sau slăbiciune), amețală, tremurături, spasme musculare
- paralizie a mușchilor oculari, vedere încețoșată, sensibilitate la lumină, inflamare a retinei
- tensiune arterială mare
- insuficiență cardiacă, lichid în jurul inimii
- insuficiență respiratorie, lichid în plămâni
- constricție bruscă a căilor respiratorii (bronhospasm, laringospasm), respirație rapidă
- poftă de mâncare scăzută, greață, distensie abdominală, acumulare de lichid în cavitatea abdominală
- reacții la locul de injectare, probleme ale pielii cum sunt înroșire, piele uscată, eczeme, transpirație excesivă, reacție la lumină
- incapacitate de a urina sau volum redus de urină
- scădere în greutate, pierdere de lichide (deshidratare)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- șoc determinat de volumului redus de lichide din corp
- formare de cheaguri de sânge în vasele de sânge mici (coagulare intravasculară diseminată)
- un tip de alergii (boala serului) cu febră, erupție pe piele, inflamație a articulațiilor

- o afecțiune a creierului caracterizată prin dureri de cap, confuzie, spasme și pierdere a vederii (sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă)
- inflamație a intestinului, afectare a ficatului
- insuficiență renală
- o afecțiune în care unele vene mici din ficat sunt blocate (boala veno-ocluzivă)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Qarziba

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A se păstra flaconul în cutie, pentru fi protejat de lumină.

După deschidere, Qarziba trebuie utilizat imediat.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Qarziba

- Substanța activă este dinutuximab beta.
1 ml de concentrat conține dinutuximab beta 4,5 mg. Fiecare flacon conține dinutuximab beta 20 mg în 4,5 ml.
- Celelalte componente sunt histidină, sucroză, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Qarziba și conținutul ambalajului

Qarziba este un lichid incolor sau ușor gălbui, furnizat într-un flacon din sticlă transparent. Fiecare cutie conține 1 flacon.

- **Deținătorul autorizației de punere pe piață**
Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Olanda
- **Fabricantul**
Patheon Italia S.P.A.
Via Morolense,
5 – 03013 Ferentino
Italia

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Qarziba este limitat la utilizarea exclusivă în spital și trebuie administrat sub supervizarea unui medic cu experiență în utilizarea tratamentelor oncologice. Qarziba trebuie administrat de personal medical specializat, pregătit să abordeze terapeutic reacțiile alergice severe, inclusiv anafilaxie, într-un mediu în care să fie disponibile imediat facilități complete de resuscitare.

Doze

Tratamentul cu dinutuximab beta constă din 5 cicluri consecutive, fiecare ciclu având durata de 35 de zile. Doza individuală se stabilește în funcție de suprafața corporală și trebuie să fie de 100 mg/m^2 per ciclu, în total.

Sunt posibile două căi de administrare:

- în perfuzie continuă în primele 10 zile ale fiecărui ciclu (un total de 240 ore), cu doza zilnică de 10 mg/m^2
- sau cinci perfuzii zilnice a câte 20 mg/m^2 , administrate pe o durată de 8 ore, în primele 5 zile ale fiecărui ciclu.

Când se administrează IL-2 în asociere cu dinutuximab beta, aceasta trebuie administrată sub forma de injecții subcutanate, timp de 5 zile consecutive, de două ori în cadrul fiecărui ciclu. Primele 5 zile de tratament cu IL-2 trebuie să înceapă cu 7 zile înainte de prima perfuzie cu dinutuximab beta. Al doilea tratament de 5 zile cu IL-2 trebuie să înceapă simultan cu perfuzia de dinutuximab beta (zilele 1 până la 5 din fiecare ciclu). IL-2 se administrează ca $6 \times 10^6 \text{ UI/m}^2$ pe zi, rezultând o doză totală de $60 \times 10^6 \text{ UI/m}^2$ per ciclu.

Prepararea perfuziei

Soluția perfuzabilă trebuie preparată în condiții aseptice. Soluția nu trebuie expusă la lumina solară directă sau la căldură.

Doza zilnică de Qarziba specifică pentru un pacient se calculează în funcție de suprafața corpului. Qarziba trebuie diluat în mod aseptice în concentrația/doză specifică pacientului cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) cu conținut de albumină umană 1% (de exemplu 5 ml de albumină umană 20% per 100 ml soluție de clorură de sodiu).

- Pentru perfuzia continuă, soluția perfuzabilă trebuie proaspăt preparată în fiecare zi sau în cantitate suficientă pentru până la 5 zile de perfuzie continuă. Doza zilnică este de 10 mg/m^2 . Cantitatea de soluție care trebuie perfuzată pe zi (în cadrul unui ciclu de tratament de 10 zile consecutive) trebuie să fie 48 ml; cu 240 ml pentru o doză pentru 5 zile. Se recomandă prepararea a 50 ml soluție într-o seringă de 50 ml sau a 250 ml într-o pungă pentru perfuzie adecvată pentru pompa de perfuzie, luând în calcul o supraîncărcare, de exemplu de 2 ml (seringă) sau de 10 ml (pungă pentru perfuzie) pentru a asigura și volumele moarte ale sistemelor de perfuzare.
- Pentru perfuziile repetate zilnice, doza zilnică este de 20 mg/m^2 și doza calculată trebuie diluată în 100 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) cu conținut de albumină umană 1%.

Administrarea perfuziei

Soluția perfuzabilă trebuie administrată printr-o linie intravenoasă periferică sau centrală. Pentru alte medicamente administrate intravenos concomitent trebuie utilizată o linie de perfuzare separată. Ambalajul trebuie verificat vizual pentru a identifica existența de particule, înainte de administrare. Se recomandă utilizarea unui filtru liniar de 0,22 micrometri în timpul perfuziei.

Pentru perfuziile continue, poate fi utilizat orice dispozitiv adecvat pentru perfuzare cu un ritm de 2 ml pe oră, de exemplu pompe/infuzoare de perfuzie prin seringă, pompe de perfuzie ambulatorii electronice. Țineți cont de faptul că pompele elastomerice nu sunt considerate potrivite în combinație cu filtrele liniare.

Depozitarea soluției diluate

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 48 de ore la 25°C (seringă de 50 ml) și până la 7 zile la 37°C (pungă de 250 ml pentru perfuzie), după depozitarea cumulativă în frigider (2°C – 8°C) timp de 72 de ore.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu vor depăși 24 de ore la 2 până la 8°C, cu excepția situației în care diluarea a fost efectuată în condiții controlate și aseptice validate.

Eliminarea

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.