

## **QARZIBA®**

Global Regulatory Partners Brasil Ltda.

solução para diluição para infusão  
4,5 mg/mL

Bula para o profissional de saúde

**QARZIBA®**  
**betadinutuximabe**

**APRESENTAÇÃO**

Qarziba 4,5 mg/mL solução para diluição para infusão: cada embalagem contém 1 frasco-ampola com 20 mg/4,5 mL (4,5 mg/mL) de betadinutuximabe.

**USO INTRAVENOSO**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 MESES DE IDADE**

**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém 20 mg de betadinutuximabe em 4,5 mL de solução (4,5 mg/mL).

Excipientes: sacarose, histidina, polissorbato 20, água para injetáveis e ácido clorídrico (para ajuste de pH).

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

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Qarziba é indicado no tratamento de neuroblastoma de alto risco em pacientes 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 tronco, bem como em pacientes 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 pacientes com história de recidiva ou doença refratária e em pacientes que não alcançaram uma resposta completa após terapêutica de primeira linha, Qarziba deve ser associado a interleucina-2 (IL-2)

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

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

**Pacientes recidivantes e refratários**

Num programa de uso compassivo (estudo 1), 54 pacientes receberam 10 mg/m<sup>2</sup>/dia de betadintuximabe administrado por infusão intravenosa contínua durante 10 dias, num ciclo de tratamento de 5 semanas, concomitantemente com IL-2 subcutânea (6x10<sup>6</sup> UI/m<sup>2</sup>/dia) administrada nos dias 1-5 e 8-12 de cada ciclo, e seguido de tratamento com isotretinoína por via oral (160 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 14 dias por ciclo). Foi utilizado o mesmo regime terapêutico num estudo de Fase II (estudo 2), que incluiu 44 pacientes.

Globalmente, estes 98 pacientes apresentavam neuroblastoma primário refratário (40) ou neuroblastoma recidivante (49), com mais 9 pacientes incluídos após terapêutica de primeira linha. Os pacientes foram 61 do sexo masculino e 37 do sexo feminino, com idades entre 1 e 26 anos (mediana de 5 anos). A maioria tinha um diagnóstico inicial de doença com INSS de estágio 4 sem amplificação de MYCN (16% dos indivíduos apresentavam tumores com amplificação de MYCN e para 14% essa informação estava ausente). A maioria dos pacientes 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 tronco (ASCT), radioterapia e cirurgia. No início do estudo, 72 pacientes apresentavam doença mensurável e 26 não apresentavam doença detectável.

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 pacientes com evidência de doença no início do estudo foi de 36% (intervalo de confiança de 95% [25;48]), e foi mais favorável em pacientes com doença refratária (41% [23; 57]) do que em pacientes com doença recidivante (29% [15; 46]).

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

		<b>Estudo 1 N=29</b>	<b>Estudo 2 N=19</b>	<b>Estudo 1 N=15</b>	<b>Estudo 2 N=25</b>
		<b>Pacientes recidivantes</b>		<b>Pacientes refratários</b>	
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%

### **Pacientes de primeira linha que receberam transplante autólogo de células tronco**

No estudo 3, foram incluídos pacientes 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 tronco. Foram excluídos pacientes com doença progressiva. O betadintuximabe foi administrado numa dose de 20 mg/m<sup>2</sup>/dia em 5 dias

consecutivos, em infusão 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 pacientes foram distribuídos aleatoriamente e receberam tratamento. Estes incluíram 64% pacientes 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 estágio 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 pacientes 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 pacientes 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 pacientes 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**

Levando-se em consideração os três estudos, 202, 303 e 304, 57,1% (112/196) dos pacientes apresentaram pelo menos uma resposta anticorpos antifármaco (AAF) mensurável ao longo do tratamento. Isso não é inesperado quando um método altamente sensível é usado para medir a presença de anticorpos circulantes para um anticorpo monoclonal quimérico administrado repetidamente. No entanto, de maior relevância foi o impacto dos AAFs na farmacocinética do medicamento e a extensão em que isso afetou a eficácia. Embora tenha havido uma tendência geral de menor concentração de betadinituximabe com o aumento do título de AAF, três categorias de resposta de AAF puderam ser definidas para ajudar a analisar o impacto. Em títulos de AAF baixos, não houve impacto claro na concentração de betadinituximabe, enquanto os títulos de AAF altos foram associados com concentrações de betadinituximabe próximas ou abaixo do limite de quantificação. Na categoria de título médio de AAF, as concentrações de betadinituximabe diminuíram com o aumento do título de AAF. Além disso, muitas respostas de AAF e o impacto correspondente na concentração de betadinituximabe foram observados como transitórios, com impacto reduzido antes do final do período de tratamento. No entanto, o impacto dos AAFs na eficácia foi observado apenas em uma pequena proporção de pacientes. Não há evidência de uma relação direta entre AAFs e as variáveis de segurança selecionadas. A natureza imprevisível dos respondedores ao tratamento positivos para AAF e a trajetória da resposta do AAFs nesses pacientes não forneceram nenhuma justificativa para o ajuste do tratamento com base na resposta do AAFs.

### **Referências bibliográficas:**

1. Ladenstein, R., S. Weixler, et al. (2013). "Ch14.18 antibody produced in CHO cells in relapsed or refractory Stage 4 neuroblastoma patients: a SIOPEN Phase 1 study." *mAbs* 5(5): 801-809.
2. Garaventa, A., S. Parodi, et al. (2009). "Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry." *European journal of cancer* 45(16): 2835-2842.
3. London, W. B., V. Castel, et al. (2011). "Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29(24): 3286-3292.
4. Yu, A. L., A. L. Gilman, et al. (2010). "Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma." *The New England Journal Of Medicine* 363(14): 1324-1334.
5. Matthay, K. K., C. P. Reynolds, et al. (2009). "Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cisretinoic acid: a children's oncology group study." *Journal Of Clinical Oncology: Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology* 27(7): 1007-1013.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC16.

#### Mecanismo de ação

O betadinituximabe 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 betadinituximabe se liga às linhagens celulares de neuroblastoma conhecidas por expressarem GD2 e induzirem citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC). Na presença de células efectoras humanas, incluindo células nucleadas do sangue periférico e granulócitos de doadores humanos normais, observou-se que betadinituximabe intermedia 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 betadinituximabe pode inibir metástases hepáticas num modelo murino singênico de metástases hepáticas.

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

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Distribuição

Os cálculos dos parâmetros farmacocinéticos de betadinituximabe baseiam-se em medições realizadas através de métodos bioanalíticos não validados. Tal fato deve ser tido em consideração ao interpretar os parâmetros PK ( $C_{max}$ , exposição, meia-vida) listados abaixo.

A farmacocinética de betadinituximabe, baseada em infusão intravenosa contínua de 10 dias de 10 mg/m<sup>2</sup>/dia (igual a uma dose total de 100 mg/m<sup>2</sup>/ciclo) foi avaliada nos estudos 1 e 2. Os níveis plasmáticos médios de  $C_{max}$  (cerca de 12 microgramas/mL) foram alcançados no último dia de infusão. Os níveis plasmáticos médios de  $C_{max}$  observados durante as infusões de 8 horas (20 mg/m<sup>2</sup>/dia em cinco dias consecutivos) foram determinados noutros estudos (n=15). Os níveis observados de  $C_{max}$  foram ligeiramente superiores (16,5 microgramas/mL) e foram alcançados na quinta infusão.

##### Biotransformação

O betadinituximabe é uma proteína para a qual a via metabólica prevista é a degradação em peptídeos de pequena dimensão e aminoácidos individuais por ação de enzimas proteolíticas ubíquas. Não foram realizados estudos clássicos de biotransformação.

## **Eliminação**

A meia-vida observada nos estudos 1 e 2 situou-se em cerca de 190 horas, isto é, 8 dias.

## **Populações especiais**

Utilizou-se uma abordagem de modelização farmacocinética populacional para investigar a influência de covariáveis. O modelo farmacocinético populacional incluiu escalas alo métricas (peso de referência de 18,1 kg) na depuração e volume de distribuição com expoentes de 0,75 e 1, respetivamente.

Prevê-se que a exposição ( $C_{max}$  e  $AUC_{24h}$  no dia 1 e dia 10, durante uma infusão de 10 dias) seja similar em indivíduos com idade inferior ou igual a 12 anos e diminua ligeiramente em indivíduos mais velhos e mais pesados. Verificou-se que os efeitos de género e idade não influenciam a farmacocinética de betadintuximabe, mas os dados relativos a crianças com idade inferior a 2 anos são muito limitados e insuficientes para sustentar a dosagem.

Verificou-se a existência de um efeito da formação de AAF no volume de distribuição (aumento de 37% em volume). Por conseguinte, prevê-se que a formação de AAF tenha um impacto leve (menos de 10% de redução) na exposição nas 24 horas após administração, em condições que não de estado de equilíbrio. Após alcançar o estado de equilíbrio, não se prevê qualquer diferença na exposição, com e sem formação de AAF.

Os marcadores para a função renal (TFGe) e hepática (bilirrubina) não apresentaram relação com a exposição ( $C_{max}$  e  $AUC_{24h}$  no dia 1 e dia 10, durante uma infusão de 10 dias).

## **Dados de segurança pré-clínica, Toxicologia geral**

O betadintuximabe 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 regime de doses repetidas 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 leves a graves e foram revertidas após interrupção do tratamento. Não foram observados efeitos nas funções cardiovasculares (ECG, tensão arterial) em macacos.

## **Outros**

Não foram realizados estudos não clínicos para avaliar o potencial de betadintuximabe para causar carcinogenicidade, genotoxicidade ou toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento. Em estudos de toxicidade de doses repetidas em cobaias e macacos cinomolgo não se observaram efeitos adversos de betadintuximabe sobre os órgãos reprodutivos, com níveis de exposição superiores aos níveis clínicos. A glândula mamária em animais cobaias fêmeas estava ausente em 6/11 animais em comparação com 1/11 nos controles. A glândula mamária em cobaia parecia

estar presente de acordo com o exame patológico macroscópico, mas durante os exames histopatológicos ela estava ausente.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados em COMPOSIÇÃO.

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

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **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 infusão com betadinituximabe. 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 paciente deve começar o tratamento com gabapentina com 10 mg/kg/dia, 3 dias antes da infusão com betadinituximabe. A dose diária de gabapentina é aumentada para 2x10 mg/kg/dia por via oral no dia seguinte, e para 3x10 mg/kg/dia por via oral no dia antes do início da infusão com betadinituximabe e subsequentemente. A dose única máxima de gabapentina é 300 mg. Este esquema posológico deve ser mantido enquanto o paciente necessitar dele.

A gabapentina oral deve ser gradualmente reduzida após o desmame da infusão intravenosa de morfina, o mais tardar após cessação da terapia com infusão com betadinituximabe.

##### Opioides:

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

- Antes de iniciar uma infusão contínua intravenosa com morfina, deve ser administrada uma infusão em bolus de 0,02 a 0,05 mg/kg/hora de morfina nas 2 horas antes da infusão de betadinituximabe.

- Posteriormente, recomenda-se uma velocidade de administração de 0,03 mg/kg/hora concomitantemente com a infusão de betadinituximabe.
- Com infusões diárias de betadinituximabe, a infusão de morfina deve ser continuada numa velocidade mais reduzida (p. ex., 0,01 mg/kg/h) durante 4 horas após o fim da infusão de betadinituximabe.
- Com infusão contínua, em resposta à dor percebida pelo paciente, 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 infusão contínua de morfina durante mais do que 5 dias, o tratamento deve ser gradualmente reduzido em 20% por dia após o último dia de infusão de betadinituximabe.

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 infusão, incluindo síndrome de liberação de citocinas (SLC), reações anafiláticas e de hipersensibilidade. A ocorrência de uma reação grave relacionada com a infusão (incluindo SLC) requer a interrupção imediata da terapia com betadinituximabe, podendo ser necessário tratamento de urgência.

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

Podem ocorrer reações anafiláticas em poucos minutos após a primeira infusão com betadinituximabe, 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 infusão de betadinituximabe. Recomenda-se que o medicamento anti-histamínico seja repetido a cada 4 a 6 horas, conforme necessário, durante a infusão de betadinituximabe.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados 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 do leito, anti-histamínicos intravenosos, epinefrina (adrenalina) e prednisolona para administração intravenosa durante a administração de betadinituximabe, para o controle 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 extravasamento capilar (SEC)**

A SEC é caracterizada por uma perda de tônus vascular e extravasamento de proteínas plasmáticas e de líquido para o espaço extravascular. A SEC 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 monitoração cuidadosa das funções circulatória e respiratória.

### **Disfunções neurológicas oculares**

Poderão ocorrer disfunções oculares, dado que betadintuximabe se liga às células do nervo óptico. Não é necessária qualquer modificação da dose em casos em que a acomodação visual comprometida seja corrigida com óculos, desde que seja considerada tolerável.

O tratamento deve ser interrompido em pacientes com toxicidade visual de grau 3 (ou seja, perda de visão subtotal por escala de toxicidade). Em caso de problemas oculares, os pacientes 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, infecções, síndromes metabólicas e medicação concomitante.

O tratamento deve ser interrompido de forma permanente em pacientes que sofram de qualquer fraqueza prolongada objetiva atribuída à administração de betadintuximabe. Em pacientes 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 infusão deve ser interrompida imediatamente e o paciente 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 betadintuximabe 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 detectável, neurotoxicidade recorrente de grau 1-3 e/ou déficit neurológico permanente recorrente de grau 1-3 e todos os graus de síndrome de encefalopatia posterior reversível e mielite transversa.

### **Infecções sistêmicas**

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

### **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.

### **Anormalidades nos exames laboratoriais**

Recomenda-se a monitoração regular da função hepática e dos eletrólitos.

### **Gravidez, Lactação e Fertilidade:**

#### **Categoria de risco de gravidez: C**

#### **Gravidez:**

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

Qarziba não deve ser utilizado durante a gravidez.

#### **Lactação:**

Não existem dados relativos à utilização de betadinituximabe em mulheres que amamentam. Desconhece-se se betadinituximabe 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 betadinituximabe 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 reprodutores 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 betadinituximabe.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas:**

Os efeitos de betadinituximabe sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas são consideráveis. Os pacientes não devem usar ou conduzir máquinas durante o tratamento com betadinituximabe.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram realizados estudos de interação. Há um risco de redução indireta da atividade do CYP devido a níveis mais elevados de TNF- $\alpha$  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 betadinituximabe, exceto em quadros clínicos potencialmente fatais.

Vacinação:

A vacinação deve ser evitada durante a administração de betadinituximabe até 10 semanas após o último ciclo de tratamento, devido à estimulação imunológica pelo betadinituximabe 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 betadinituximabe.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Qarziba deve ser mantido sob refrigeração, em temperatura entre 2°C e 8°C.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses após a data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Após preparo, o medicamento diluído deve ser usado imediatamente. Caso não seja usado imediatamente, deve ser mantido por até 24 horas sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C).

O medicamento é uma solução para diluição para infusão, incolor a levemente amarelada, livre ou praticamente livre de partículas visíveis.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Qarziba é restrito ao uso hospitalar e deve ser administrado sob supervisão de um médico experiente na utilização de terapias 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/m<sup>2</sup> por ciclo.

São possíveis dois modos de administração (vide Modo de administração e Precauções especiais de manuseio e descarte para maiores informações):

- uma infusão contínua ao longo dos primeiros 10 dias de cada ciclo (um total de 240 horas) com dose diária de 10 mg/m<sup>2</sup>

Em infusões contínuas, a solução para infusão pode ser preparada diariamente, ou em quantidade suficiente para até 5 dias de infusão contínua. A dose diária é de 10 mg/m<sup>2</sup>. A quantidade de solução a ser infundida 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 numa bolsa de infusão adequada para a bomba de infusão utilizada, isto é, com um sobre-excedente de 2 mL (seringa) ou 10 mL (bolsa de infusão) para compensar os volumes mortos dos sistemas de infusão.

- ou cinco infusões diárias de 20 mg/m<sup>2</sup> 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  $6 \times 10^6$  UI/m<sup>2</sup>/dia, durante 2 períodos de 5 dias consecutivos, totalizando uma dose global de  $60 \times 10^6$  UI/m<sup>2</sup> por ciclo. O primeiro ciclo de 5 dias deve começar 7 dias antes da primeira infusão com betadinituximabe, e o segundo ciclo de 5 dias deve começar concomitantemente com a infusão de betadinituximabe (dias 1 a 5 de cada ciclo de betadinituximabe).

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  $\geq 500/\mu\text{L}$ , contagem de plaquetas  $\geq 20.000/\mu\text{L}$ , 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 m<sup>2</sup>

#### **Modificação da dose de betadinituximabe**

Com base na avaliação pelo médico da gravidade das reações adversas medicamentosas ao betadinituximabe, pode ser aplicada aos pacientes uma redução de 50% da dose ou uma interrupção temporária da infusão. Conseqüentemente, o período de infusão pode ser prolongado ou, se tolerado pelo paciente, a taxa de infusão poderá aumentar até 3 mL/h (infusão contínua), a fim de administrar a dose total.

Tabela 4: Modificações da dose recomendada de betadinituximabe

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

Reação de hipersensibilidade	p. ex., broncoespasmo, angioedema	Interromper a infusão imediatamente e tratar adequadamente (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES) Retomar o tratamento para ciclos subsequentes.
Síndrome de extravasamento capilar		Interromper a infusão e administrar medidas de suporte. Retomar a infusão a 50% da velocidade se a RAM se resolver ou melhorar para Grau 1 – 2.
Neurotoxicidade central		Interromper a infusão 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 betadinutuximabe 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 do gerenciamento adequado de fluidos;
- síndrome de extravasamento 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 detectável, neurotoxicidade recorrente de grau 1-3 e déficit neurológico permanente.
- todos os graus de síndrome de encefalopatia posterior reversível e mielite transversa.

#### **Comprometimento renal e hepático**

Não existem dados de pacientes com insuficiência renal e hepática (ver 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas).

#### **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 infusão 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 infusão separada (ver Precauções especiais de manuseio e descarte).

Em infusões contínuas, a solução é administrada a uma velocidade de 2 mL por hora (48 mL por dia) utilizando uma bomba de infusão.

Em infusões 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 infusão (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, ver Precauções especiais de manuseio e descarte.

### **Precauções especiais de manuseio e descarte**

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

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

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

Em infusões contínuas, a solução para infusão pode ser preparada diariamente, ou em quantidade suficiente para até 5 dias de infusão contínua. A dose diária é de 10 mg/m<sup>2</sup>. A quantidade de solução a ser infundida 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 numa bolsa de infusão adequada para a bomba de infusão utilizada, isto é, com um sobre-excedente de 2 mL (seringa) ou 10 mL (bolsa de infusão) para compensar os volumes mortos dos sistemas de infusão.

Para infusões diárias repetidas de 8 horas, a dose diária é 20 mg/m<sup>2</sup> 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 infusão 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 infusão separada. A embalagem deve ser inspecionada visualmente para detecção de partículas antes da administração. Recomenda-se a utilização de um filtro integrado de 0,22 micrometros durante a infusão.

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

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

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.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizado, o usuário deve assegurar que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e o período de infusão não deve ultrapassar o tempo de uso recomendado na posologia.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Resumo do perfil de segurança:**

A segurança de betadinutuximabe foi avaliada em 628 pacientes com neuroblastoma de alto risco e recidivante/refratário, que foram tratados com o medicamento em infusão contínua (211) ou em infusões diárias repetidas (416). O betadinutuximabe foi associado a isotretinoína na maioria dos pacientes e a IL-2 em 307 pacientes.

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 extravasamento capilar (40 %), anemia (72,3%), neutropenia (52%), trombocitopenia (49,6%) e hipotensão (42,2 %).

### **Tabela de reações adversas:**

As reações adversas reportadas nos estudos clínicos estão listadas por 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 vistas no cenário pós-comercialização é consistente com as reações vistas nos estudos clínicos.

Tabela 5: Reações adversas

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>
Infecções e infestações	infecção (incluindo pneumonia, infecção cutânea, infecção pelo vírus do herpes, mielite, encefalomielite), infecção relacionada com dispositivo	sepsse	
Doenças do sangue e do sistema linfático	anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	linfopenia	coagulação intravascular disseminada, eosinofilia
Doenças do sistema imunológico	hipersensibilidade, síndrome de liberação de citocinas	reação anafilática	doença do soro
Doenças do metabolismo e da nutrição	retenção de líquidos	apetite diminuído, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipocalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, desidratação	
Perturbações psiquiátricas		agitação, ansiedade	
Doenças do sistema nervoso	cefaleia	neuropatia periférica, convulsões, parestesia, tonturas, tremor	pressão intracraniana aumentada, síndrome de encefalopatia posterior reversível
Disfunções 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 extravasamento capilar	hipertensão	choque hipovolêmico, doença veno-oclusiva
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	hipóxia, tosse	broncoespasmo, dispneia, insuficiência respiratória, infiltração pulmonar, edema pulmonar, derrame pleural, taquipneia, laringospasmo	

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>
Doenças gastrointestinais	vômitos, diarreia, constipação, estomatite	náuseas, edema labial, ascite, distensão abdominal, íleo, lábios secos	enterocolite
Disfunções hepatobiliares			lesão hepatocelular
Disfunções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	prurido, erupção cutânea, urticária	dermatite (incluindo dermatite esfoliativa), eritema, pele seca, hiperidrose, petéquias, reação de fotossensibilidade	
Disfunções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		espasmos musculares	
Doenças renais e urinárias		oligúria, retenção urinária, hiperfosfatúria, hematúria, proteinúria	insuficiência renal
Disfunções 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 dor nas costas relatadas em > 10% dos pacientes. Adicionalmente outros tipos de dores comuns foram artralgia, dor no local da injeção, dor musculoesquelética, dor nos ossos, dor no peito, e dor no pescoço.

#### **Descrição de reações adversas selecionadas:**

##### **Hipersensibilidade:**

As reações de hipersensibilidade mais frequentes incluíram hipotensão (42,2%), urticária (15%) e broncoespasmo (5,3%). Foi também notificada síndrome de liberação de citocinas em 32% dos pacientes. Ocorreram reações anafiláticas graves em 3,5% dos pacientes.

##### **Dor:**

A dor ocorre tipicamente durante a infusão de betadintuximabe e diminui com os ciclos de tratamento. Os pacientes notificaram com mais frequência dor abdominal, dor nas extremidades, dor lombar, dor torácica ou artralgia.

**Síndrome de extravasamento capilar (SEC):**

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 disfunções da acomodação visual corrigível com óculos, bem como midríase (10,7%), edema periorbital e edema de pálpebra (7,1%), visão turva (3%) ou fotofobia (3%), geralmente reversíveis após interrupção do tratamento. Foram também notificadas disfunções oculares graves, incluindo oftalmoplegia (2%) e atrofia ótica.

**Neuropatia periférica:**

Foram notificadas neuropatias motoras e sensoriais num total de 9% dos pacientes. 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 à pirexia (92% vs. 79%), STC (50% vs. 25%), dor relacionada com betadinituximabe (75% vs. 63%), hipotensão (43% vs. 26%) e neuropatia periférica (14% vs. 7%), respetivamente.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**

Não foram notificados casos de superdose com betadinituximabe. Em caso de superdose, os pacientes deverão ser monitorados atentamente para sinais ou sintomas de reações adversas, e instituído o tratamento sintomático adequado.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS:**

MS - 1.7678.0001.001-1

**Farm. Resp.:** Cristiane Conceição Souza – CRF-MG n. 18.626

**Fabricado por:**

Patheon Italia S.P.A

Ferentino – Itália

**Embalado por:**

Millmount Healthcare Ltd.

Stamullen – Irlanda

**Importado por:**

Global Regulatory Partners Brasil Ltda.

Av. Frei Caneca, n. 486

Uberlândia – MG

CNPJ. 29.190.430/0001-03

**SAC: 0800 940 9444**

**Uso restrito a hospitais**

**Venda sob prescrição médica**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 04/05/2023.**



### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N. expediente	Assunto	Data do expediente	N. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/10/2022	4837672/22-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/07/2020	2515761/20-2	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	19/04/2021	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	4,5 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4,5 ML
21/10/2022	4852149/22-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/10/2022	4852149/22-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	4,5 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4,5 ML

16/02/2023	0160531/23-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/02/2023	0160531/23-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	4,5 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4,5 ML
27/04/2023	0422759/23-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/05/2022	4235331/22-9	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	17/10/2022	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	4,5 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4,5 ML
04/05/2023		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	04/05/2023		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	n/a	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP/VPS	4,5 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4,5 ML

		publicação no Bulário RDC 60/12			publicação no Bulário RDC 60/12				
--	--	------------------------------------	--	--	---------------------------------------	--	--	--	--