

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Unituxin 3,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Konzentrat enthält 3,5 mg Dinutuximab.

Jede Durchstechflasche enthält 17,5 mg Dinutuximab in 5 ml.

Dinutuximab ist ein in einer murinen Myelomzelllinie (Sp2/0) durch rekombinante DNA-Technologie hergestellter chimärer (Mensch/Maus) monoklonaler Antikörper.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 5 ml Durchstechflasche enthält 17,2 mg Natrium. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare, farblose Flüssigkeit.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Unituxin ist für die Behandlung von Hochrisiko-Neuroblastom bei Patienten im Alter von 12 Monaten bis 17 Jahren indiziert, die zuvor Induktions-Chemotherapie erhielten und mindestens eine partielle Remission erreicht haben, gefolgt von myeloablativer Therapie und autologer Stammzelltransplantation (ASCT). Es wird in Kombination mit Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF), Interleukin-2 (IL-2) und Isotretinoin angewendet.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Unituxin ist auf die Anwendung im Krankenhaus beschränkt und darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung onkologischer Therapien erfahrenen Arztes erfolgen. Es muss von einer medizinischen Fachkraft verabreicht werden, die darauf vorbereitet ist, schwere allergische Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, in einer Umgebung, in der komplette Reanimationsdienstleistungen sofort verfügbar sind, zu behandeln.

#### Dosierung

Unituxin soll als intravenöse Infusion über fünf Zyklen mit einer täglichen Dosis von 17,5 mg/m<sup>2</sup> verabreicht werden. In Zyklen 1, 3 und 5 (jeder Zyklus dauert etwa 24 Tage) wird es an Tagen 4-7 und in Zyklen 2 und 4

(jeder Zyklus dauert etwa 28 Tage) an Tagen 8-11 verabreicht.

Das Behandlungsschema besteht aus Dinutuximab, GM-CSF, IL-2 und Isotretinoin, verabreicht über sechs aufeinander folgende Zyklen. Das vollständige Dosierungsschema ist in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 1:** Dosierungsschema für Zyklen 1, 3 und 5 für Unituxin, GM-CSF und Isotretinoin

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-24
GM-CSF <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dinutuximab <sup>2</sup>				X	X	X	X								
Isotretinoin <sup>3</sup>											X	X	X	X	X

<sup>1</sup> Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF): 250 µg/m<sup>2</sup>/Tag, entweder durch subkutane Injektion (nachdrücklich empfohlen) oder intravenöse Infusion über 2 Stunden verabreicht.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/Tag als intravenöse Infusion über 10-20 Stunden verabreicht.

<sup>3</sup> Isotretinoin: Bei einem Körpergewicht größer als 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> oral zweimal täglich in einer Gesamtdosis von 160 mg/m<sup>2</sup>/Tag verabreicht; bei einem Körpergewicht bis 12 kg: 2,67 mg/kg oral zweimal täglich in einer Gesamttagesdosis von 5,33 mg/kg/Tag (Dosis bis zu den nächsten 10 mg aufrunden).

**Tabelle 2:** Dosierungsschema für Zyklen 2 und 4 für Unituxin und IL-2; Dosierungsschema für Zyklen 2, 4 und 6 für Isotretinoin

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12-14	15-28
IL-2 <sup>1</sup>	X	X	X	X				X	X	X	X		
Dinutuximab <sup>2</sup>								X	X	X	X		
Isotretinoin <sup>3</sup>													X

<sup>1</sup> Interleukin-2 (IL-2): 3 Mio IE/m<sup>2</sup>/Tag durch kontinuierliche intravenöse Infusion über 96 Stunden an Tagen 1-4 und 4,5 Mio IE/m<sup>2</sup>/Tag an Tagen 8-11 verabreicht.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/Tag als intravenöse Infusion über 10-20 Stunden verabreicht.

<sup>3</sup> Isotretinoin: Bei einem Körpergewicht größer als 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> oral zweimal täglich in einer Gesamtdosis von 160 mg/m<sup>2</sup>/Tag verabreicht; bei einem Körpergewicht bis 12 kg: 2,67 mg/kg oral zweimal täglich in einer Gesamttagesdosis von 5,33 mg/kg/Tag (Dosis bis zu den nächsten 10 mg aufrunden).

Vor Beginn jedes Behandlungszyklus, siehe Tabelle 3 für eine Liste von Kriterien, die beurteilt werden müssen.

**Tabelle 3:** Klinische Kriterien, die vor dem Beginn jedes Behandlungszyklus von Unituxin beurteilt werden müssen.

<b>Zentralnervensystem (ZNS)-Toxizität</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Einleitung des Zyklus verzögern, bis ZNS-Toxizität Grad 1 erreicht wurde oder abgeklungen ist und/oder Anfallsleiden gut kontrolliert sind</li> </ul>
<b>Leberfunktionsstörungen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Einleitung des ersten Zyklus verzögern, bis Alanin-Aminotransferase (ALT) weniger als das 5-Fache des oberen Normwertes (ULN) ist. Einleitung der Zyklen 2-6 verzögern, bis ALT weniger als das 10-Fache von ULN ist.</li> </ul>
<b>Thrombozytopenie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Einleitung des Zyklus verzögern, bis die Thrombozytenzahl mindestens 20.000/µl beträgt.</li> <li>Wenn der Patient ZNS-Metastasen hat, Einleitung des Zyklus verzögern und Thrombozytentransfusion geben, um eine Thrombozytenzahl von mindestens 50.000/µl zu erhalten.</li> </ul>
<b>Atemstörungen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Einleitung des Zyklus verzögern, bis Ruhedyspnoe abgeklungen ist und/oder die periphere Sauerstoffsättigung mindestens 94 % auf Raumluft beträgt.</li> </ul>
<b>Nierenfunktionsstörungen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Einleitung des Zyklus verzögern, bis die Kreatinin-Clearance oder die glomeruläre Filtrationsrate</li> </ul>

(GFR) mindestens 70 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> beträgt
<b>Systemische Infektion oder Sepsis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einleitung des Zyklus verzögern, bis systemische Infektion oder Sepsis abgeklungen ist.</li> </ul>
<b>Leukopenie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einleitung des ersten Zyklus verzögern, bis die absolute Phagozyten-Zahl (APC) mindestens 1000/µl beträgt.</li> </ul>

Zusätzlich zu den oben genannten Kriterien muss die Beurteilung von Herz-Kreislauf-Funktionen des Patienten anhand des Urteilsvermögens eines Klinikern erfolgen.

#### Dosisanpassung

Tabelle 4 führt die Leitlinien zur Dosisanpassung für Dinutuximab, GM-CSF und IL-2 auf. Wenn Patienten Kriterien für das Absetzen dieser Medikamente erfüllen, kann die Behandlung mit Isotretinoin wie klinisch indiziert fortgesetzt werden.

**Tabelle 4:** Leitlinien zur Dosisanpassung zur Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen während der Anwendung von Dinutuximab in Kombination mit GM-CSF, IL-2 und Isotretinoin.

<b>Allergische Reaktionen</b>	
<i>Grad 1 oder 2</i>	
Einsetzen der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzieren der Infusionsrate auf 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>• Unterstützende Maßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.4).</li> </ul>
Nach Abklingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusion mit der ursprünglichen Rate fortsetzen. Bei Unverträglichkeit Rate auf 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h senken.</li> </ul>
<i>Grad 3 oder 4</i>	
Einsetzen der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und intravenöses GM-CSF oder IL-2 sofort absetzen.</li> <li>• Unterstützende Maßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.4).</li> </ul>
Nach Abklingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn Anzeichen und Symptome mit den oben genannten Maßnahmen rasch abklingen, kann die Dinutuximab-Infusion mit einer Rate von 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h wieder aufgenommen werden.</li> <li>• GM-CSF oder IL-2 erst am nächsten Tag wieder aufnehmen.</li> <li>• Für GM-CSF-Zyklen: GM-CSF bei 50 % der Dosis ab dem nächsten Tag anwenden, und bei Verträglichkeit kann GM-CSF nach Abschluss der Dinutuximab-Dosierung für diesen Zyklus bei voller Dosis verabreicht werden.</li> <li>• Für IL-2-Zyklen: IL-2 bei 50 % der Dosis ab dem nächsten Tag anwenden und für den Rest des Zyklus fortsetzen.</li> <li>• Wenn die Symptome mit der Zugabe von GM-CSF oder IL-2 wieder auftreten, GM-CSF oder IL-2 und Dinutuximab absetzen.</li> <li>• Wenn die Symptome am nächsten Tag abklingen, Dinutuximab bei der verträglichen Rate ohne GM-CSF oder IL-2 wieder aufnehmen.</li> </ul>
Wiederauftreten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 für diesen Tag absetzen.</li> <li>• Wenn die Symptome an diesem Tag abklingen, am nächsten Tag mit Prämedikation auf der Intensivstation wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.4).</li> </ul>
Nachfolgende Zyklen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die verträgliche Dinutuximab-Infusionsrate für alle folgenden Zyklen mit GM-CSF oder IL-2 beibehalten.</li> </ul>
<b>Anaphylaxe</b>	
<i>Grad 3 oder 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 auf Dauer absetzen</li> </ul>
<b>Kapillarlecksyndrom</b>	
<i>Grad 3 (schwer)</i>	
Einsetzen der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und intravenöses GM-CSF oder IL-2 absetzen.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterstützende Maßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.4).</li> </ul>
Nach Abklingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab-Infusion bei 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h wieder aufnehmen.</li> <li>• GM-CSF oder IL-2 am nächsten Tag bei 50 % der Dosis bis zur letzten Dosis von Dinutuximab für diesen Zyklus wieder aufnehmen.</li> </ul>
Nachfolgende Zyklen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn der Patient 50 % der Dosis von GM-CSF oder IL-2 verträgt, bei dieser Dosis und einer Dinutuximab-Rate von 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h beginnen. Bei Verträglichkeit am nächsten Tag GM-CSF oder IL-2 auf die volle Dosis erhöhen.</li> <li>• Wenn GM-CSF bei 50 % der Dosis nicht vertragen wird, Dinutuximab allein für den Rest der GM-CSF-Zyklen anwenden.</li> <li>• Wenn IL-2 bei 50 % der Dosis nicht vertragen wird, für den Rest der IL-2-Zyklen durch GM-CSF ersetzen.</li> </ul>
<b>Grad 4 (lebensbedrohlich)</b>	
Einsetzen der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 für diesen Zyklus absetzen.</li> <li>• Unterstützende Maßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.4).</li> </ul>
Nachfolgende Zyklen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn Kapillarlecksyndrom während des IL-2-Zyklus aufgetreten ist, für den Rest der IL-2-Zyklen durch GM-CSF ersetzen.</li> <li>• Wenn Kapillarlecksyndrom während des GM-CSF-Zyklus aufgetreten ist, Dinutuximab allein für nachfolgende GM-CSF-Zyklen anwenden.</li> </ul>
<b>Hyponatriämie</b>	
<i>Grad 4 (lebensbedrohlich) - &lt; 120 mmol/l trotz angemessenen Flüssigkeitsmanagements</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 auf Dauer absetzen</li> </ul>
<b>Hypotonie</b>	
<i>Symptomatisch und/oder systolischer Blutdruck unter 70 mmHg oder ein Abfall auf mehr als 15 % unter dem Ausgangswert</i>	
Einsetzen der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und intravenöses GM-CSF oder IL-2 absetzen.</li> <li>• Unterstützende Maßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.4).</li> </ul>
Nach Abklingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab-Infusion bei 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h wieder aufnehmen.</li> <li>• Wenn der Blutdruck für mindestens 2 Stunden stabil bleibt, GM-CSF oder IL-2 wieder aufnehmen.</li> <li>• Wenn nach Wiederaufnahme von GM-CSF oder IL-2 der Blutdruck für mindestens 2 Stunden stabil bleibt, die Dinutuximab-Infusion auf 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h erhöhen.</li> </ul>
Wiederauftreten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 absetzen.</li> <li>• Dinutuximab bei 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h wieder aufnehmen, sobald der Blutdruck stabil ist.</li> </ul>
Nach Abklingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GM-CSF oder IL-2 am nächsten Tag bei 50 % der Dosis wieder aufnehmen, wenn der Blutdruck stabil bleibt.</li> <li>• Bei Verabreichung mit Dinutuximab, GM-CSF oder IL-2 bei 50 % der Dosis beginnen. Bei Verträglichkeit auf die volle Dosis für den Rest des Zyklus erhöhen.</li> <li>• Wenn GM-CSF bei 50 % der Dosis nicht vertragen wird, Dinutuximab allein für den Rest des Zyklus anwenden.</li> <li>• Wenn IL-2 bei 50 % der Dosis nicht vertragen wird, Dinutuximab allein für den Rest des Zyklus anwenden.</li> </ul>
Nachfolgende Zyklen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GM-CSF oder IL-2 bei 50 % der Dosis beginnen.. Bei Verträglichkeit am nächsten Tag auf die volle Dosis erhöhen.</li> <li>• Wenn GM-CSF bei 50 % der Dosis nicht vertragen wird, Dinutuximab allein für den Rest des GM-CSF-Zyklus anwenden.</li> <li>• Wenn IL-2 bei 50 % der Dosis nicht vertragen wird, für den Rest der IL-2-Zyklen durch GM-CSF ersetzen.</li> </ul>
<b>Neurologische Störungen des Auges</b>	
<i>Dilatierte Pupille mit schwachem Lichtreflex</i>	
Einsetzen der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 absetzen.</li> </ul>

Nach Abklingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab bei 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h anwenden und GM-CSF oder IL-2 wieder aufnehmen.</li> </ul>
Wiederauftreten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab, GM-CSF und IL-2 für den restlichen Zyklus absetzen.</li> </ul>
Nachfolgende Zyklen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn Anomalien vor dem nächsten Zyklus stabil bleiben oder sich verbessern, Dinutuximab bei 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h und volle Dosis GM-CSF oder IL-2 anwenden.</li> <li>• Bei Verträglichkeit ohne Verschlechterung der Symptome Dinutuximab bei 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h für die nachfolgenden Zyklen anwenden.</li> <li>• Wenn Symptome wieder auftreten, Dinutuximab, GM-CSF und IL-2 für die restlichen Zyklen absetzen.</li> </ul>
<b>Serumkrankheit</b>	
<i>Grad 4 (lebensbedrohlich)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 auf Dauer absetzen</li> </ul>
<b>Systemische Infektion oder Sepsis</b>	
<i>Grad 3 oder 4</i>	
Einsetzen der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 für den restlichen Zyklus absetzen.</li> </ul>
Nach Abklingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fahren Sie mit nachfolgenden geplanten Dinutuximab- und GM-CSF- oder IL-2-Zyklen fort.</li> </ul>
<b>Schmerzen</b>	
<i>Grad 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 absetzen.</li> </ul>
<b>Periphere Neuropathie</b>	
<i>Periphere motorische Neuropathie Grad 2</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 auf Dauer absetzen.</li> </ul>
<i>Grad 3 (sensorische Veränderungen, die länger als 2 Wochen andauern, objektive motorische Schwäche) oder Grad 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 absetzen.</li> </ul>
<b>Atypisches hämolytisches urämisches Syndrom</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 auf Dauer absetzen.</li> </ul>

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Unituxin bei Kindern im Alter unter 12 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen.

### Art der Anwendung

Unituxin sollte nicht als intravenöse Injektion („Push“) oder Bolus verabreicht werden.

Es sollte durch intravenöse Infusion über 10 Stunden verabreicht werden. Die Infusion wird bei einer Dosisrate von 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h begonnen und bei dieser Rate 30 Minuten lang fortgesetzt; die Rate wird dann auf 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h für den Rest der Infusion erhöht und bei Verträglichkeit bei dieser Rate fortgesetzt. Die Infusionsdauer kann bis auf 20 Stunden verlängert werden, um Reaktionen während der Infusion zu minimieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8), die nicht ausreichend auf andere unterstützende Maßnahmen ansprechen. Die Infusion muss nach 20 Stunden beendet werden, auch wenn die volle Dosis innerhalb dieses Zeitrahmens nicht abgegeben werden kann.

Prämedikation sollte vor jeder Infusion (siehe Abschnitt 4.4) immer in Betracht gezogen werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit (Grad 4) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Allergische Reaktionen

Eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Hydroxyzin oder Diphenhydramin) sollte durch intravenöse Injektion etwa 20 Minuten vor Beginn jeder Dinutuximab-Infusion angewendet werden. Es wird empfohlen, das Antihistaminikum-Arzneimittel alle 4-6 Stunden zu wiederholen, wie während der Infusion von Unituxin erforderlich. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Infusionsreaktionen 4 Stunden lang nach Abschluss der Unituxin-Infusion beobachtet werden.

Epinephrin (Adrenalin) und Hydrocortison zur intravenösen Anwendung sollten während der Verabreichung von Dinutuximab am Krankenbett sofort verfügbar sein, um lebensbedrohliche allergische Reaktionen zu behandeln. Es wird empfohlen, dass die Behandlung für solche Reaktionen über einen intravenösen Bolus verabreichtes Hydrocortison und über einen intravenösen Bolus verabreichtes Epinephrin – einmal alle 3-5 Minuten nach Bedarf entsprechend der klinischen Reaktion – umfasst.

Je nach Schweregrad der allergischen Reaktionen sollte die Infusionsrate herabgesetzt oder die Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

#### Kapillarlecksyndrom

Kapillarlecksyndrom ist wahrscheinlicher, wenn Dinutuximab zusammen mit IL-2 angewendet wird. Es wird empfohlen, Metolazon oral oder Furosemid intravenös alle 6-12 Stunden je nach Bedarf anzuwenden. Zusätzlicher Sauerstoff, Beatmung und Albumin-Ersatztherapie sollten bei Bedarf entsprechend der klinischen Reaktion verwendet werden.

Zu charakteristischen Symptomen und Anzeichen zählen Hypotonie, generalisierte Ödeme, Aszites, Dyspnoe, Lungenödem und akutes Nierenversagen verbunden mit Hypoalbuminämie und Hämokonzentration.

#### Schmerzen

Starke Schmerzen (Grad 3 oder 4) treten am häufigsten während des ersten 4-Tage-Zyklus von Dinutuximab auf und lassen häufig im Laufe der Zeit in nachfolgenden Zyklen nach.

Bei starken Schmerzen sollte die Unituxin-Infusionsrate auf 0,875 mg/m<sup>2</sup>/Stunde herabgesetzt werden. Unituxin sollte abgebrochen werden, wenn die Schmerzen trotz herabgesetzter Infusionsrate und Einleitung maximaler unterstützender Maßnahmen nicht angemessen unter Kontrolle gehalten werden können (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Paracetamol sollte 20 Minuten vor Beginn jeder Dinutuximab-Infusion oral angewendet werden und je nach Bedarf alle 4-6 Stunden wiederholt werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von IL-2 wird eine regelmäßige Dosierung alle 4-6 Stunden empfohlen. Falls wegen anhaltender Schmerzen erforderlich, sollte Ibuprofen oral alle 6 Stunden zwischen den Dosen von Paracetamol angewendet werden. Ibuprofen sollte nicht angewendet werden, wenn Hinweise auf Thrombozytopenie, Blutungen oder Nierenfunktionsstörungen vorliegen.

Es wird empfohlen, vor jeder Dinutuximab-Infusion ein Opioid, wie etwa Morphinsulfat, durch intravenöse Infusion anzuwenden und während und bis 2 Stunden nach Beendigung der Behandlung als intravenöse Infusion fortzusetzen. Es wird empfohlen, dass zusätzliche intravenöse Bolusinjektionen eines Opioids nach Bedarf zur Behandlung von Schmerzen bis zu einmal alle 2 Stunden während der Dinutuximab-Infusion angewendet werden. Wenn Morphin nicht vertragen wird, kann Fentanyl oder Hydromorphon eingesetzt

werden.

Lidocain kann als intravenöse Infusion (2 mg/kg in 50 ml 0,9 % Natriumchlorid) über 30 Minuten hinweg vor dem Beginn jeder Dinutuximab-Infusion verabreicht werden und über intravenöse Infusion bei 1 mg/kg/h bis zu 2 Stunden nach Beendigung der Behandlung fortgesetzt werden. Eine Lidocain-Infusion sollte abgesetzt werden, wenn der Patient Schwindel, periorale Taubheit oder Tinnitus entwickelt.

Gabapentin kann zum Zeitpunkt des Beginns der Prämedikation mit Morphin als orale Dosis von 10 mg/kg/Tag verabreicht werden. Die Dosis kann danach entsprechend der für die Schmerztherapie erforderlichen Menge erhöht werden (bis zu einem Maximum von 60 mg/kg/Tag oder 3600 mg/Tag).

#### Hypotonie

Intravenöses Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) als Lösung zur Injektion (10 ml/kg) sollte innerhalb einer Stunde unmittelbar vor der Dinutuximab-Infusion angewendet werden. Beim Eintreten einer Hypotonie kann dies wiederholt werden, oder es kann intravenöses Albumin oder Erythrozytenkonzentrat verabreicht werden, wie klinisch indiziert. Es wird empfohlen, dass erforderlichenfalls Vasopressortherapie ebenfalls angewendet wird, um einen ausreichenden Perfusionsdruck wiederherzustellen.

#### Neurologische Erkrankungen des Auges

Augenerkrankungen können insbesondere bei wiederholten Zyklen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Veränderungen klingen in der Regel im Laufe der Zeit ab und sind nicht dauerhaft. Die Patienten sollten sich vor Beginn der Therapie einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen und auf visuelle Veränderungen hin überwacht werden.

#### Leberfunktionsstörungen

Eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion während der Dinutuximab-Immuntherapie wird empfohlen.

#### Systemische Infektionen

Während der Behandlung haben Patienten typischerweise einen zentralen Venenkatheter in situ und als Folge einer vorherigen ASCT sind sie wahrscheinlich immungeschwächt und deshalb der Gefahr der Entwicklung systemischer Infektionen ausgesetzt. Bei Patienten sollten keine Hinweise auf eine systemische Infektion vorliegen, und eine festgestellte Infektion sollte vor Beginn der Behandlung unter Kontrolle sein.

#### Laborwertabweichungen

Elektrolytstörungen sind bei Patienten gemeldet worden, die Unituxin erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Während der Behandlung mit Unituxin sollten Elektrolyte täglich überwacht werden.

#### Atypisches hämolytisches urämisches Syndrom

Hämolytisches urämisches Syndrom beim Fehlen einer dokumentierten Infektion und resultierender Niereninsuffizienz, Elektrolytanomalien, Anämie und Hypertonie wurde gemeldet. Unterstützende Maßnahmen, einschließlich Kontrolle des Hydratationsstatus, der Elektrolytanomalien, der Hypertonie und der Anämie, sollten angewendet werden.

#### Natriumaufnahme

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis. Dies bedeutet, dass es nahezu „natriumfrei“ ist.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Ein Risiko hinsichtlich Wechselwirkungen mit mitverwendeten Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden.

### Kortikosteroide

Wegen möglicher Störungen bezüglich der Immunaktivierung, die für die therapeutische Wirkung von Dinutuximab erforderlich ist, wird nicht empfohlen, systemische Kortikosteroid-Arzneimittel zu verwenden.

### Intravenöses Immunglobulin

Es wird nicht empfohlen, nach ASCT intravenöses Immunglobulin zu verwenden. Falls erforderlich muss dessen Anwendung auf die ersten 100 Tage nach der ASCT begrenzt werden, da Immunglobulin die Dinutuximab-abhängige zelluläre Zytotoxizität stören kann. Immunglobulin darf nicht innerhalb von zwei Wochen vor und einer Woche nach Beendigung jedes Unituxin-Zyklus gegeben werden.

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Schwere allergische Reaktionen sind wahrscheinlicher, wenn Dinutuximab zusammen mit IL-2 angewendet wird. Daher ist Vorsicht geboten, wenn beide Arzneimittel miteinander kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Dinutuximab bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird die Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen. Es wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter 6 Monate lang nach Absetzen der Behandlung mit Unituxin Verhütungsmittel anwenden.

### Stillzeit

Es ist bekannt, dass Human-IgG in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Dinutuximab in die Muttermilch übergeht. Das Stillen soll während der Behandlung mit Dinutuximab unterbrochen werden. Das empfohlene Zeitintervall zwischen dem Absetzen der Behandlung und dem Stillen beträgt 6 Monate.

### Fertilität

Die Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit von Dinutuximab beim Menschen sind nicht bekannt. Im Tierversuch wurden Fertilitätsstudien nicht durchgeführt; in männlichen und weiblichen Ratten wurden keine negativen Auswirkungen auf die Fortpflanzungsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Unituxin hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die in vier klinischen Studien (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A und DIV-NB-201) von Dinutuximab bei Patienten (N = 984) mit Hochrisiko-Neuroblastom gemeldet wurden, sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Nebenwirkungen sind als jene unerwünschte Ereignisse definiert, die in der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie ANBL0032 in der mit Dinutuximab, GM-CSF, IL-2 und Isotretinoin behandelten Gruppe mit einer höheren Häufigkeit auftraten als in der Isotretinoin behandelten

Kontrollgruppe, und für die ein plausibler mechanistischer Zusammenhang mit der Behandlung mit Dinutuximab besteht. Ursprünglich gemeldete Begriffe wurden als bevorzugte Begriffe codiert (unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]).

Tabelle 5 fasst Medikamentennebenwirkungen zusammen, die gemeldet wurden, wenn Dinutuximab in Kombination mit GM-CSF, IL-2 und Isotretinoin angewendet wurde. Da dieses Arzneimittel in Kombination mit GM-CSF, IL-2 und Isotretinoin verwendet wird, ist es schwierig, den kausalen Zusammenhang jeder Nebenwirkung mit einem bestimmten Arzneimittel zu ermitteln.

Die am häufigsten (bei mehr als 30 % der Patienten) auftretenden Nebenwirkungen, die in den Neuroblastom-Studien gemeldet wurden, waren Hypotonie (67 %), Schmerzen (66 %), Überempfindlichkeit (56 %), Fieber (53 %), Urticaria (49 %), Kapillarlecksyndrom (45 %), Anämie (45 %), Hypokaliämie (41 %), verminderte Thrombozytenzahl (40 %), Hyponatriämie (37 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (35 %), verminderte Lymphozytenzahl (34 %) und verminderte Neutrophilenzahl (31 %). Weitere Nebenwirkungen mit den Merkmalen einer allergischen Reaktion wurden ebenfalls gemeldet – einschließlich anaphylaktischer Reaktion (18 %) und Bronchospasmus (4 %).

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die für Patienten unter Dinutuximab in Kombination mit GM-CSF, IL-2 und Isotretinoin gemeldet wurden, sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Diese Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt. Häufigkeitsgruppen sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 5:** Nebenwirkungen, die während der Durchführung von Studien bei Neuroblastom-Patienten mit hohem Risiko unter Dinutuximab in Kombination mit GM-CSF, IL-2 und Isotretinoin auftraten.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Gerätebezogene Infektion, erhöhte Infektionsanfälligkeit, Bakteriämie, Enterokolitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Febrile Neutropenie	Atypisches hämolytisches urämisches Syndrom
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit	Zytokinfreisetzungssyndrom	Serumkrankheit
Endokrine Erkrankungen			Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hypoalbuminämie, Hyperglykämie, verminderter Appetit	Hypomagnesiämie, Azidose, Hypoglykämie	
Erkrankungen des Nervensystems		Neuralgien, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen, Lichtscheueheit, Mydriasis	Ungleiche Pupillen
Herzkrankungen	Tachykardie (Sinus-,		Vorhofflimmern,

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
	atrial, ventrikulär)		ventrikuläre Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	Kapillarlecksyndrom, Hypotonie, Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Hypoxie, Husten, Dyspnoe	Bronchospasmus, Lungenödem	Stridor, Larynxödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit	Verstopfung, Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Pruritus	Makulopapulöser Ausschlag	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnverhalt, Proteinurie, Hämaturie	Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie, Schmerzen <sup>1</sup> , Gesichtsoedem	Periphere Ödeme, Schüttelfrost, Müdigkeit, Reizbarkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle	
Untersuchungen	Verminderte Blutplättchenzahl, verminderte Lymphozytenzahl, verminderte weiße Blutkörperchenzahl, verminderte Neutrophilenzahl, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Alanin-Aminotransferase	Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhtes Kreatinin im Blut, Gewichtszunahme	Blutkultur positiv

<sup>1</sup> Dazu zählen die bevorzugten Begriffe Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Blasenschmerzen, Knochenschmerzen, Schmerzen in der Brust, Schmerzen im Gesicht, Zahnfleischschmerzen, Muskel-Skelett-Schmerzen in der Brust, Muskelschmerzen, Nackenschmerzen, Nervenschmerzen, Mundrachenschmerzen, Schmerzen, Gliederschmerzen und Proktalgie.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Siehe Abschnitt 4.2 für Ratschläge zum Ausschleichen oder Absetzen dieses Arzneimittels. Siehe Abschnitt 4.4 für Maßnahmen, die für bestimmte Nebenwirkungen eingeleitet werden sollen.

#### *Allergische Reaktionen*

Zu schwerwiegenden Infusionsreaktionen, die Sofortmaßnahmen wie Blutdruckunterstützung, Bronchodilatatorbehandlung, Kortikosteroide, Herabsetzen der Infusionsrate, Infusionsunterbrechung oder dauerhaftes Absetzen von Unituxin erforderten, zählten Gesichtsoedeme und Ödeme der oberen Atemwege, Dyspnoe, Bronchospasmus, Stridor, Urtikaria und Hypotonie. Infusionsreaktionen traten in der Regel während oder innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der Unituxin-Infusion auf. Schwerwiegende anaphylaktische/allergische Reaktionen wurden bei 14 % der Patienten gemeldet. Aufgrund der überlappenden Anzeichen und Symptome war es in einigen Fällen nicht möglich, zwischen Infusionsreaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen bzw. allergischen Reaktionen zu unterscheiden.

### *Kapillarlecksyndrom*

Das Kapillarlecksyndrom war eine sehr häufige Nebenwirkung (45 % der Patienten), die häufiger auftrat, wenn Unituxin zusammen mit IL-2 verabreicht wurde; es war schwerwiegend (> Grad 3) bei 14 % der Patienten.

### *Schmerzen*

Schmerzen traten typischerweise während der Unituxin-Infusion auf und wurden am häufigsten als Bauchschmerzen, generalisierte Schmerzen, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Nervenschmerzen, Muskel-Skelett-Schmerzen in der Brust und Gelenkschmerzen gemeldet; 41 % der Patienten erlitten schwere Schmerzen. Analgetika einschließlich intravenösen Opioiden sollten vor jeder Dosis Unituxin angewendet werden und bis 2 Stunden nach Beendigung von Unituxin-Infusion fortgesetzt werden.

Periphere sensorische Neuropathie wurde bei 3 % der Patienten und motorische Neuropathie wurde bei 2 % der Patienten gemeldet; bei weniger als 1 % der Patienten trat eine schwere periphere Neuropathie auf.

### *Laborwertabweichungen*

Zu Elektrolytstörungen, die bei mindestens 25 % der Patienten, die Unituxin erhielten, auftraten, zählten Hyponatriämie und Hypokaliämie.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung mit Dinutuximab gemeldet. In klinischen Studien wurden geplante Dinutuximab-Dosen bis zu 120 mg/m<sup>2</sup> (60 mg/m<sup>2</sup>/Tag) mit einem Nebenwirkungsprofil ähnlich dem in Abschnitt 4.8 beschriebenen angewendet. Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten genau auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC16

#### Wirkmechanismus

Dinutuximab ein monoklonaler chimärer Antikörper, der aus murinen variablen Schwer- und Leichtkettenregionen und der menschlichen konstanten Region der IgG1-Schwerkette und der Kappa-Leichtkette besteht. Dinutuximab reagiert spezifisch mit dem Gangliosid GD2, das auf der Oberfläche von Neuroblastom-Zellen stark sowie auf der Oberfläche von normalen menschlichen Neuronen, peripheren Schmerzfasern und Melanozyten der Haut minimal exprimiert wird.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurde gezeigt, dass Dinutuximab an Neuroblastom-Zelllinien bindet, die bekanntermaßen GD2 in vitro exprimieren. Darüber hinaus hat es sich gezeigt, dass es sowohl antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) als auch komplementabhängige Zytotoxizität in vitro induziert. Genauer gesagt wurde

festgestellt, dass Dinutuximab in Gegenwart von menschlichen Effektorzellen einschließlich peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) und Granulozyten von normalen menschlichen Spendern, die Lyse von mehreren Neuroblastomzelllinien in dosisabhängiger Weise vermittelt. Es wurde festgestellt, dass Granulozyten bei der Vermittlung der Dinutuximab-abhängigen Zytotoxizität von Neuroblastom-Zellen wirksamer als PBMCs sind, wobei bei Zugabe von GM-CSF verbesserte Zelllyse beobachtet wurde. Darüber hinaus zeigen *In-vivo*-Studien, dass Dinutuximab entweder allein oder in Kombination mit IL-2 das Tumorwachstum bei Mäusen partiell hemmen kann. Die Augmentation der ADCC in Gegenwart von GM-CSF und IL-2 waren die Gründe für die Kombination dieser Zytokine mit Dinutuximab in klinischen Studien.

Nicht-klinische Studien zeigen, dass die Dinutuximab-induzierte Neurotoxizität wahrscheinlich auf die Induktion von mechanischer Allodynie zurückzuführen ist, die möglicherweise durch Reaktivität von Dinutuximab mit GD2-Antigen, das sich auf der Oberfläche von peripheren Nervenfasern und/oder Myelin befindet, vermittelt wird.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

ANBL0032 war eine randomisierte, kontrollierte Studie, die die Wirkungen von Dinutuximab angewendet in Kombination mit GM-CSF, IL-2 und Isotretinoin verglichen mit Isotretinoin allein bei Hochrisiko-Neuroblastom-Patienten beurteilte. Die Einstufung als Hochrisiko-Neuroblastom basierte auf dem Alter des Patienten (älter als 12 Monate) und dem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose und/oder dem Vorliegen von biologischen Risikofaktoren, beispielsweise MYCN-Amplifizierung.

Das Alter der Patienten lag zwischen 11 Monaten und 15 Jahren, wobei diese zuvor zumindest eine partielle Remission unter Induktions-Chemotherapie, gefolgt von ASCT und Strahlentherapie, erreicht hatten. Nach ASCT wurden 226 Patienten entweder zu einem Standardtherapie-Arm (sechs Zyklen Isotretinoin) oder einem Dinutuximab-Immuntherapie-Arm (fünf Zyklen Dinutuximab in Kombination mit GM-CSF und IL-2 im Wechsel, in Kombination mit Isotretinoin gleichzeitig für sechs Zyklen) 1:1 randomisiert. Dinutuximab wurde bei einem Dosisäquivalent von 17,5 mg/m<sup>2</sup>/Tag an vier aufeinanderfolgenden Tagen (Tage 4-7) in den Zyklen 1-5 angewendet. GM-CSF wurde in einer Dosis von 250 µg/m<sup>2</sup>/Tag während der Zyklen 1, 3 und 5 angewendet und 14 Tage lang täglich verabreicht.

IL-2 wurde gleichzeitig mit Dinutuximab als kontinuierliche intravenöse Infusion für vier Tage während Woche 1 der Zyklen 2 und 4 in einer Dosis von 3,0 Mio. IE/m<sup>2</sup>/Tag sowie während Woche 2 der Zyklen 2 und 4 in einer Dosis von 4,5 Mio. IE/m<sup>2</sup>/Tag angewendet. Während der letzten zwei Wochen eines jeden der sechs Zyklen erhielten Patienten sowohl im Kontroll- als auch im Dinutuximab-Immuntherapie-Arm auch orales Isotretinoin in einer Dosis von 160 mg/m<sup>2</sup>/Tag (80 mg/m<sup>2</sup>/zweimal täglich).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das vom Prüfarzt bewertete ereignisfreie Überleben (EFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Rückfalls, fortschreitender Krankheit, sekundärer Malignome oder Tod. Die primäre Intent-to-treat (ITT)-Analyse ergab eine Verbesserung des EFS in Verbindung mit Dinutuximab-Immuntherapie plus Isotretinoin, verglichen mit Isotretinoin allein. Die 2-Jahr-Schätzungen der EFS betragen 66 % bei Patienten, die Dinutuximab-Immuntherapie plus Isotretinoin erhielten, verglichen mit 48 % bei Patienten, die Isotretinoin allein erhielten (Logrank-Test p = 0,033), wenngleich dieser Unterschied gemäß dem im Voraus festgelegten Plan für Interimanalysen formell statistisch nicht signifikant war. Darüber hinaus wurde das Gesamtüberleben (OS) mit 3 Jahren Nachbeobachtung nach der EFS-Analyse als sekundärer Endpunkt beurteilt, wobei unter ITT-Patienten, die zufällig der Verabreichung von Dinutuximab-Immuntherapie plus Isotretinoin, zugewiesen wurden, eine signifikante Verbesserung gegenüber denjenigen, die Isotretinoin allein erhielten, beobachtet wurde. Die 3-Jahr-Schätzungen von OS betragen 80 % verglichen mit 67 % bei Patienten, die Dinutuximab-Immuntherapie plus Isotretinoin bzw. Isotretinoin allein erhielten (Logrank-Test p = 0,0165). Das langfristige Gesamtüberleben wurde mit 5 Jahren Nachbeobachtung nach der EFS-Analyse beurteilt und zeigte weiter einen Überlebensvorteil für Patienten, die Dinutuximab-Immuntherapie erhielten, im Vergleich zu denen, die Isotretinoin allein erhielten. Die 5-Jahr-Schätzungen von OS betragen 74 % für Dinutuximab-Immuntherapie im Vergleich zu 57 % für Isotretinoin allein (Logrank-Test p = 0,030).

Untergruppenanalysen von EFS- und OF-Reaktion zeigten, dass Patienten mit minimaler Resterkrankung, DNA-Hyperploidie und solche, die gereinigtes Knochenmark erhielten, möglicherweise nicht von der Dinutuximab-Immuntherapie profitiert haben.

#### *Immunogenität*

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität. Daten von 409 Patienten, die an verschiedenen Neuroblastom-Studien teilnahmen und bei denen Proben für die Bestimmung von humanen antichimären Antikörpern (HACA) verfügbar waren, zeigten, dass 71 (17 %) bindende Antikörper entwickelten und 15 (4 %) eine neutralisierende Antikörperantwort entwickelten. Die Plasmakonzentrationen von Dinutuximab, insbesondere Talspiegel, sind tendenziell niedriger bei Patienten mit HACA. Es bestand keine offensichtliche Korrelation zwischen der Entwicklung dieser Antikörper und allergischen Reaktionen.

Die Inzidenz der Antikörperbildung ist stark abhängig von der Empfindlichkeit und der Spezifität des Assays, und aus diesen Gründen kann ein Vergleich der Inzidenz von Antikörpern gegen Dinutuximab mit der Inzidenz von Antikörpern gegen andere Produkte irreführend sein.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Einreichung der Ergebnisse von Studien mit Unituxin in einer oder mehreren Untergruppen bei Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Verteilung

Die Pharmakokinetik von Dinutuximab wurde in einer klinischen Studie von Unituxin in Kombination mit GM-CSF, IL-2 und Isotretinoin beurteilt. In dieser Studie erhielten 27 Kinder mit Hochrisiko-Neuroblastom (Alter:  $3,9 \pm 1,9$  Jahre) bis zu 5 Zyklen Unituxin mit  $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$  als intravenöse Infusion über 10 bis 20 Stunden für 4 aufeinanderfolgende Tage alle 28 Tage. Die mittlere ( $\pm$  Standardabweichung) maximale Plasmakonzentration, die nach der 4. Infusion beobachtet wurde, betrug  $11,5 (\pm 2,3) \text{ mcg/ml}$ . Bei einer pharmakokinetischen Analyse nach dem Populationsansatz wurde das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State ( $V_{dss}$ ) als 5,2 l abgeschätzt.

### Biotransformation

Dinutuximab ist ein Protein, bei dem als Stoffwechselweg der Abbau zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren durch ubiquitäre proteolytische Enzyme erwartet wird. Klassische Biotransformationsstudien wurden nicht durchgeführt.

### Elimination

Die Clearance im geometrischen Mittel wurde als 0,025 l/h abgeschätzt und stieg mit der Körpergröße. Die terminale Halbwertszeit wurde als 10 (+ 6) Tage abgeschätzt.

Eine pharmakokinetische Analyse nach dem Populationsansatz, die mit sämtlichen verfügbaren Daten durchgeführt wurde, legt nahe, dass die Disposition von Dinutuximab durch Alter, Rasse, Geschlecht, Begleitmedikation (IL-2, GM-CSF) und dem Vorliegen von Kapillarlecksyndrom, Nieren- oder Leberinsuffizienz nicht geändert wird. Allerdings scheint das Vorliegen von HACA die Clearance von Dinutuximab um etwa 60 % zu erhöhen.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Allgemeine Toxikologie

Dinutuximab (oder der murine monoklonale Antikörper 14.18) wurde bei Mäusen, Kaninchen, Ratten und Hunden in Schemata mit Einzel- oder Mehrfachgaben angewendet, die die Dosis, die klinisch verwendet wird, überschreitet. Zu bemerkenswerten Befunden zählten behandlungsbedingte Nebenwirkungen der Leber bei Ratten (gekennzeichnet durch zentrilobuläre Staus, abnorme Zellteilung, hepatozelluläre Nekrose und perizentrale Venenfibrose/interlobuläre Fibrose), die möglicherweise mit Kreislaufstörungen zusammenhängen sowie mit Veränderungen, die auf erhöhte Hämatopoese hinweisen (hohes Retikulozyten-Verhältnis und/oder hohe Thrombozytenzahl, erhöhte Zellularität der hämatopoetischen Zellen im femoralen und sternalen Knochenmark und/oder extramedulläre Hämatopoese in der Leber und der Milz). Diese Veränderungen wurden hinsichtlich ihres Schweregrads als sehr leicht bis leicht ausgeprägt beurteilt und neigten zum Abklingen bzw. klangen nach Beendigung der Dosierung ab. Es wurden keine klinischen Anzeichen einer ZNS-Toxizität beobachtet.

#### Sicherheitspharmakologie

Dinutuximab wurde an Javaneraffen angewendet, was Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System zeigte, die aus einem moderaten Anstieg des Blutdrucks (eines von drei Tieren) und der Herzfrequenz (zwei von drei Tieren) bestanden. Es wurden keine direkten Wirkungen auf die Elektrokardiogramm-Parameter oder auf die Atemwege beobachtet.

#### Andere

Es wurden keine nicht-klinischen Studien zur Beurteilung der potenziellen Kanzerogenität, der Genotoxizität oder der Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität von Dinutuximab durchgeführt. Bei männlichen und weiblichen Ratten resultierte die Anwendung von Dinutuximab in keinen negativen Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane bei Expositionen, die mindestens 60-fach höher als die klinisch beobachteten waren.

Nicht-klinische Daten lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen basierend auf konventionellen Studien, die bisher durchgeführt wurden, erkennen. Diese Studien unterstützen das aktuelle Dinutuximab-Dosierungsschema von 17,5 mg/m<sup>2</sup>/Tag, das für vier aufeinander folgende Tage während fünf monatlicher Zyklen angewendet wird.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Histidin  
Polysorbat 20 (E 432)  
Natriumchlorid  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

18 Monate

#### Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch wurde für 24 Stunden bei Umgebungsbedingungen (unter 25° C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, das Verfahren zur Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung schließt ein Kontaminationsrisiko aus. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen Lagerzeiten und -bedingungen im Gebrauch in der Verantwortung des Benutzers.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Kühl lagern und transportieren (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Klarglas Typ I mit einem Brombutyl-Gummistopfen und Aluminium-Börde enthaltend 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Jede Faltschachtel enthält eine Durchstechflasche.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Das genaue Volumen von Unituxin-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, die für die Patientendosis (siehe Abschnitt 4.2) erforderlich ist, muss in einen 100-ml-Beutel Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung injiziert werden.

Das erforderliche Volumen von Dinutuximab sollte gezogen und in einen 100-ml-Beutel Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung injiziert werden. Die Lösung sollte durch vorsichtiges Umdrehen gemischt werden.

Verdünnung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Für Haltbarkeit nach Verdünnung, siehe Abschnitt 6.3. Die verdünnte Infusionslösung muss innerhalb von 24 Stunden nach der Zubereitung verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

United Therapeutics Europe, Ltd.  
Unither Haus  
Curfew Bell Road  
Chertsey  
Surrey  
KT16 9FG  
Vereinigtes Königreich  
Tel: +44 (0) 1932 664884  
Fax: +44 (0) 1932 573800  
E-Mail: druginfo@unither.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1022/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

United Therapeutics Corporation  
1040 Spring Street  
Silver Spring, Maryland 20910  
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Penn Pharmaceutical Services Limited  
23-24 Tafarbaubach Industrial Estate, Tredegar, Gwent  
NP22 3AA  
Großbritannien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
<p>Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS): Um die langfristigen Sicherheitsergebnisse von Dinutuximab bei Hochrisiko-Neuroblastom-Patienten (einschließlich des zentralen und peripheren Nervensystems, Prävalenz von Organdysfunktion, langfristigen Auswirkungen auf das Wachstum und auf die endokrine Entwicklung, Hörverlust, Herztoxizität und Überlebensdaten) zu beurteilen, sollte der Antragsteller ein Sicherheitsregister erstellen und die Ergebnisse dessen vorlegen. Der Prüfplan sollte innerhalb von 3 Monaten nach der Entscheidung der Europäischen Kommission vorgelegt werden. Der klinische Studienbericht sollte eingereicht werden bis</p>	<p>06/2029</p>
<p>PASS: Zur besseren Charakterisierung der Sicherheit und Immunogenität von Unituxin und dessen Auswirkungen auf Arzneimittelexposition sollte der Anmelder eine Unbedenklichkeitsstudie durchführen und die Ergebnisse davon vorlegen. Der klinische Studienbericht sollte eingereicht werden bis</p>	<p>12/2018</p>

## **ANHANG III**

### **ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Unituxin 3,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Dinutuximab

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 ml Konzentrat enthält 3,5 mg Dinutuximab.  
Jede Durchstechflasche enthält 17,5 mg Dinutuximab in 5 ml.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Histidin  
Polysorbat 20  
Natriumchlorid  
Wasser für Injektionszwecke

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche  
17,5 mg/5 ml

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intravenöse Anwendung  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Kühl lagern und transportieren.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

United Therapeutics Europe, Ltd.

Unither House

Curfew Bell Road

Chertsey, Surrey KT16 9FG

Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1022/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Unituxin 3,5 mg/ml steriles Konzentrat  
Dinutuximab  
Intravenöse Anwendung nach Verdünnung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

17,5 mg/5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Unituxin 3,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

#### **Dinutuximab**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Diese Packungsbeilage wird möglicherweise gelegentlich von einem jungen Patienten, der dieses Arzneimittel einnimmt, gelesen, jedoch ist es in der Regel ein Elternteil/Betreuer. In der Packungsbeilage wird sich jedoch durchgehend auf „Sie“ bezogen.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Unituxin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Unituxin beachten?
3. Wie ist Unituxin einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Unituxin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Unituxin und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist Unituxin?**

Unituxin ist ein Krebsmedikament, das den Wirkstoff Dinutuximab enthält. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „monoklonale Antikörper“ bezeichnet werden. Diese sind in ihrer Wirkungsweise den vom Körper auf natürliche Weise produzierten Antikörpern ähnlich. Sie helfen dem Immunsystem, auf bestimmte Zellen, beispielsweise Krebszellen, abzielen, indem sie sich an diese anhaften.

##### **Wofür wird Unituxin angewendet?**

Unituxin wird zur Behandlung von „Hochrisiko-Neuroblastom“ bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 Monaten bis 17 Jahren angewendet.

Ein Neuroblastom ist eine Art von Krebs, der aus anomalen Nervenzellen im Körper wächst. Einige Neuroblastome werden als Hochrisiko klassifiziert, falls sich der Krebs in verschiedenen Teilen des Körpers ausgebreitet hat und bestimmte Zelltypen enthält. Bei Hochrisiko-Neuroblastomen besteht eine

höhere Wahrscheinlichkeit, dass sie nach der Behandlung erneut auftreten.

Um das Risiko des erneuten Auftretens der Krebserkrankung zu reduzieren, wird Unituxin im letzten Stadium der Behandlung gegeben, um eine eventuell vorhandene Resterkrankung zu eliminieren, nachdem der Krebs auf die Chemotherapie, Operation und ein autologes (Selbstspender-) Blutzellentransplantat angesprochen hat.

### **Wie wirkt Unituxin?**

Unituxin erkennt und lagert sich an ein Zelloberflächen-Target namens „GD2“ an. GD2 kommt auf der Oberfläche von Neuroblastom-Zellen vor. Wenn sich Unituxin an GD2 auf den Krebszellen anlagert, beginnt das Immunsystem des Patienten, diese Zellen anzugreifen und abzutöten.

Es wurde gezeigt, dass Unituxin die Progression oder ein Rezidiv der Krankheit verzögert und das Überleben erhöht.

## **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Unituxin beachten?**

### **Unituxin darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Dinutuximab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Dinutuximab einnehmen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Unituxin einnehmen, wenn:

- Sie jemals Anfälle (Krämpfe) hatten
- Sie Leberprobleme haben
- Sie eine niedrige Zahl von weißen Blutkörperchen oder Blutplättchen in Ihrem Blut haben – wie in Tests nachgewiesen
- Sie im Ruhezustand Atemprobleme wie Kurzatmigkeit haben
- Sie unter Nierenproblemen leiden
- Sie Infektionen haben.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Unituxin gegeben wird.

Möglicherweise beobachten Sie im Laufe der Behandlung Folgendes, nachdem Sie Unituxin erstmalig erhalten haben:

- **Allergische Reaktionen, die schwerwiegend sein können (anaphylaktische Reaktionen) oder sonstige Reaktionen auf die Infusion:** Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal sofort, wenn Sie eine Reaktion während oder nach der Infusion vernehmen. Solche Reaktionen treten sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Personen) auf. Zu den Symptomen einer allergischen Reaktion zählen Hautausschlag, Nesselsucht, Schwellungen im Gesicht oder im Hals, Schwindel, Herzklopfen oder Herzrasen, Kurzatmigkeit und Atemnot, Fieber, Übelkeit, Schmerzen in Ihren Gelenken. Während der Gabe des Medikaments werden Sie hinsichtlich dieser Symptome eng

überwacht. Es wird Ihnen ein Antihistaminikum zur Vorbeugung von allergischen Reaktionen gegeben.

- **Kapillarlecksyndrom** aufgrund des Austretens von Blutkomponenten durch die Wand kleiner Blutgefäße – dies kann rasch auftretende Schwellungen an Armen, Beinen und anderen Körperteilen, einen raschen Blutdruckabfall, Benommenheit sowie Atembeschwerden verursachen.
- **Schmerzen:** Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Schmerzen bekommen. Dies tritt sehr häufig während der Behandlung auf (betrifft mehr als 1 von 10 Personen). Sie erhalten schmerzlindernde Medikamente (wie Paracetamol, Ibuprofen, Morphin) um Schmerzen vorzubeugen und diese zu lindern. Siehe Abschnitt 4 für weitere Informationen über Schmerzen als Nebenwirkungen.
- **Niedriger Blutdruck:** Möglicherweise fühlen Sie sich schwindlig oder ohnmächtig.
- **Probleme mit Ihren Augen:** Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Probleme mit Ihren Augen oder Änderungen Ihrer Sehkraft bemerken.
- **Blutinfektionen:** Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Fieber oder Schüttelfrost feststellen oder sich schwindlig oder ohnmächtig fühlen.
- **Nervenprobleme:** Möglicherweise bemerken Sie ein Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Brennen an Ihren Händen, Füßen, Beinen oder Armen, verminderte Empfindung oder Schwäche mit Bewegung (periphere Neuropathie).

Siehe Abschnitt 4 für eine vollständige Liste der bekannten Nebenwirkungen.

### Tests und Prüfungen

Ihr Arzt wird Bluttests und möglicherweise Sehtests durchführen, während Sie dieses Medikament einnehmen.

### Einnahme von Unituxin zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt das medizinische Pflegepersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Arzneimittel.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal insbesondere dann, wenn Sie vor kurzem Folgendes erhalten haben:

- Arzneimittel, die als „Kortikosteroide“ bezeichnet werden; diese können die Aktivität des Immunsystems beeinträchtigen, welche für die Wirkung von Unituxin wichtig ist.
- „Intravenöses Immunglobulin“: Sie sollten diese Art von Medikament in den zwei Wochen vor der Unituxin-Behandlung und für mindestens eine Woche nach Beendigung der Behandlung nicht einnehmen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, bevor Ihnen Unituxin gegeben wird.

## **Schwangerschaft**

- Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.
- Wenn Sie schwanger werden könnten und keine Verhütungsmittel anwenden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.
- Es wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter 6 Monate lang nach Absetzen der Behandlung mit Unituxin Verhütungsmittel anwenden.

## **Stillzeit**

- Wenn Sie stillen, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.
- Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel sollten Sie nicht stillen. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergehen kann. Das empfohlene Zeitintervall zwischen dem Absetzen der Behandlung und dem Stillen beträgt 6 Monate.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Unituxin hat viele Nebewirkungen, und dies hat Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **Unituxin enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis. Das bedeutet, es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Unituxin einzunehmen?**

Unituxin wird Ihnen im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht. Es wird als Tropfinfusion in eine Vene geführt (intravenöse Infusion).

Unituxin wird mit drei anderen Arzneimitteln verabreicht:

- Isotretinoin
- GM-CSF
- IL-2

Diese Medikamente werden Ihnen über sechs Zyklen zugeführt. Jeder Zyklus dauert einen Monat. Pro Zyklus werden Ihnen nicht alle Arzneimittel gegeben.

### **Wie viel wird verabreicht?**

Unituxin wird Ihnen in fünf der sechs Zyklen verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 17,5 mg/m<sup>2</sup>. Ihr Arzt wird Ihre persönliche Dosis basierend auf Ihrer Körperoberfläche festlegen.

### **Während der Zyklen (Monate) 1, 3 und 5**

- Unituxin wird als Tropfinfusion in eine Ihrer Venen geführt – etwa 10 Stunden pro Tag über vier Tage hinweg.
- GM-CSF wird jeden Tag über 14 Tage hinweg entweder als Injektion unter die Haut verabreicht oder

als Tropfinfusion in eine Vene geführt.

- Ihnen wird in den letzten 14 Tagen eines jeden Zyklus Isotretinoin zur oralen Einnahme gegeben.

#### **Während der Zyklen (Monate) 2 und 4**

- Unituxin wird als Tropfinfusion in eine Ihrer Venen geführt – etwa 10 Stunden pro Tag über vier Tage hinweg.
- IL-2 wird für vier Tage in Folge als Tropfinfusion in eine Ihrer Vene geführt (Dauerinfusion) – in den ersten vier Tagen der ersten Woche und den ersten vier Tagen der zweiten Woche eines jeden Zyklus
- Ihnen wird in den letzten 14 Tagen eines jeden Zyklus Isotretinoin zur oralen Einnahme gegeben.

#### **Während Zyklus (Monat) 6**

- Ihnen wird nur Isotretinoin zur oralen Einnahme verabreicht.

Ihr Arzt wird Sie während und nach der Infusion beobachten. Um das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern, kann Ihr Arzt die für die Unituxin-Infusion zulässige Zeit auf bis zu 20 Stunden erhöhen. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel, das mit GM-CSF, IL-2 und Isotretinoin gegeben wird, Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Wenn Sie folgende Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal:**

- Jede Art von allergischen Reaktionen oder sonstige Reaktionen an der Injektionsstelle – zu den Symptomen zählen Hautausschlag, Nesselsucht, Schwellungen im Gesicht oder im Rachen, Schwindel, Herzrasen oder Herzklopfen, Kurzatmigkeit und Atemnot, Fieber, Übelkeit, Schmerzen in Ihren Gelenken.
- Rasch auftretende Schwellungen an Armen, Beinen und anderen Körperteilen, ein rascher Blutdruckabfall, Benommenheit sowie Atembeschwerden (Kapillarlecksyndrom).
- Jegliche Art von Schmerzen: im Magen, im Rachen, in der Brust, im Gesicht, an Händen, Füßen, Beinen oder Armen (wie Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Brennen), im Rücken, Hals, in den Knochen, Muskeln, im Mund, in den Augen, an den Genitalien.

Diese treten sehr häufig auf (betreffen mehr als 1 von 10 Patienten).

Wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen feststellen, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker umgehend.

**Weitere Nebenwirkungen, die bei Ihnen mit diesem Arzneimittel auftreten könnten:**

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (können mehr als 1 von 10 Patienten betreffen):

- Husten
- Jucken
- Appetitlosigkeit

- Durchfall, Erbrechen
- Niedriger Blutdruck, durch den Sie sich schwindlig oder ohnmächtig fühlen, oder Bluthochdruck
- Anomale Blutwerte wie verminderte Blutplättchenzahl, verminderte rote und weiße Blutkörperchenzahl, verminderte Albumin-Spiegel (dies kann zu Schwellungen führen und dazu, dass Sie sich schwach und müde fühlen), Leberfunktionsstörungen, niedrige Kalium-, Natrium-, Calcium-, Phosphat-Spiegel und hoher Glucose-Spiegel

**Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Patienten betreffen):

- Gewichtsverlust, Gewichtszunahme
- Schüttelfrost
- Kopfschmerzen
- Müde, reizbar
- Verstopfung, Blut im Stuhl
- Schäden an den Nerven im gesamten Körper, die die Bewegung beeinflussen können
- Verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit, erweiterte („dilatierte“) Pupillen
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Blut oder Protein in Ihrem Urin
- Höheres Infektionsrisiko, insbesondere durch die zur Gabe des Medikaments verwendeten Geräte.
- Blut- oder Darminfektionen
- Hautprobleme an der Injektionsstelle, ein roter Hautausschlag mit kleinen Unebenheiten
- Anomale Blutwerte wie geringe Spiegel von Magnesium, Glucose, hohe Spiegel von Säuren und Creatinin

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 100 Patienten betreffen):

- Ungleiche Pupillen
- Flüssigkeit in oder um die Lunge
- Nierenversagen
- Überfunktion der Schilddrüse
- Serumkrankheit – eine Krankheit, die einer Allergie ähnelt
- Anomaler Herzrhythmus
- Schwellungen im hinteren Teil des Gehirns (posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom) – zu den Symptomen zählen hoher Blutdruck, Kopfschmerzen, Anfälle, Änderungen im Sehvermögen und im Verhalten, Gefühl, benommen und müde zu sein.
- Atypisches hämolytisches urämisches Syndrom (aHUS) – eine Krankheit, die das Blutsystem und die Nieren betrifft – zu den Symptomen zählen grippeartige Symptome, die nicht verschwinden, Verwirrtheit, Lethargie, Appetitlosigkeit oder dunkler Urin

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem melden. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Unituxin aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach dem angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch wurde bei Umgebungsbedingungen (unter 25°C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Partikel oder Verfärbung vor der Anwendung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Der Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird nicht mehr verwendetes Arzneimittel entsorgen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Unituxin enthält**

- Der Wirkstoff ist: Dinutuximab. Jede Durchstechflasche enthält 17,5 mg Dinutuximab in 5 ml. Jeder ml Konzentrat enthält 3,5 mg Dinutuximab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Histidin, Polysorbat 20 (E 432), Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2 für weitere Informationen zu Natrium.

### **Wie Unituxin aussieht und Inhalt der Packung**

Unituxin ist eine klare, farblose Infusionslösung in einer klaren Durchstechflasche aus Glas. Eine Packung enthält eine Durchstechflasche.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

United Therapeutics Europe, Ltd.  
Unither Haus  
Curfew Bell Road  
Chertsey  
Surrey  
KT16 9FG  
Vereinigtes Königreich  
Tel: +44 (0) 1932 664884  
Fax: +44 (0) 1932 573800  
E-Mail: [druginfo@unither.com](mailto:druginfo@unither.com)

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen. Diese Packungsbeilage ist auf den

Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

<-----

## Dosierung und Art der Anwendung

Unituxin ist auf die Anwendung im Krankenhaus beschränkt und darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung onkologischer Therapien erfahrenen Arztes erfolgen. Es muss von einer medizinischen Fachkraft verabreicht werden, die darauf vorbereitet ist, schwere allergische Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, in einer Umgebung, in der komplette Reanimationsdienstleistungen sofort verfügbar sind, zu behandeln.

### Dosierung

Unituxin soll als intravenöse Infusion über fünf Zyklen mit einer täglichen Dosis von 17,5 mg/m<sup>2</sup> verabreicht werden. In Zyklen 1, 3 und 5 (jeder Zyklus dauert etwa 24 Tage) wird es an Tagen 4-7 und in Zyklen 2 und 4 (jeder Zyklus dauert etwa 28 Tage) an Tagen 8-11 verabreicht.

Das Behandlungsschema besteht aus Dinutuximab, GM-CSF, IL-2 und Isotretinoin, verabreicht über sechs aufeinander folgende Zyklen. Das vollständige Dosierungsschema ist in Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 1** : Dosierungsschema für Zyklen 1, 3 und 5 für Unituxin, GM-CSF und Isotretinoin

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-24
GM-CSF <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dinutuximab <sup>2</sup>				X	X	X	X								
Isotretinoin <sup>3</sup>											X	X	X	X	X

<sup>1</sup> Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF): 250 µg/m<sup>2</sup>/Tag, entweder durch subkutane Injektion (nachdrücklich empfohlen) oder intravenöse Infusion über 2 Stunden verabreicht.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/Tag als intravenöse Infusion über 10-20 Stunden verabreicht.

<sup>3</sup> Isotretinoin: Bei einem Körpergewicht größer als 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> oral zweimal täglich in einer Gesamtdosis von 160 mg/m<sup>2</sup>/Tag verabreicht; bei einem Körpergewicht bis 12 kg: 2,67 mg/kg oral zweimal täglich in einer Gesamttagesdosis von 5,33 mg/kg/Tag (Dosis bis zu den nächsten 10 mg aufrunden).

**Tabelle 2**: Dosierungsschema für Zyklen 2 und 4 für Unituxin und IL-2; Dosierungsschema für Zyklen 2, 4 und 6 für Isotretinoin

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12-14	15-28
IL-2 <sup>1</sup>	X	X	X	X				X	X	X	X		
Dinutuximab <sup>2</sup>								X	X	X	X		
Isotretinoin <sup>3</sup>													X

<sup>1</sup> Interleukin-2 (IL-2): 3 Mio IE/m<sup>2</sup>/Tag durch kontinuierliche intravenöse Infusion über 96 Stunden an Tagen 1-4 und 4,5 Mio IE/m<sup>2</sup>/Tag an Tagen 8-11 verabreicht.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/Tag als intravenöse Infusion über 10-20 Stunden verabreicht.

<sup>3</sup> Isotretinoin: Bei einem Körpergewicht größer als 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> oral zweimal täglich in einer

Gesamtdosis von 160 mg/m<sup>2</sup>/Tag verabreicht; bei einem Körpergewicht bis 12 kg: 2,67 mg/kg oral zweimal täglich in einer Gesamttagesdosis von 5,33 mg/kg/Tag (Dosis bis zu den nächsten 10 mg aufrunden).

Vor Beginn jedes Behandlungszyklus, siehe Tabelle 8 für eine Liste von Kriterien, die beurteilt werden müssen.

**Tabelle 3:** Klinische Kriterien, die vor dem Beginn jedes Behandlungszyklus von Unituxin beurteilt werden müssen.

<b>Zentralnervensystem (ZNS)-Toxizität</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einleitung des Zyklus verzögern, bis ZNS-Toxizität Grad 1 erreicht wurde oder abgeklungen ist und/oder Anfallsleiden gut kontrolliert sind</li> </ul>
<b>Leberfunktionsstörungen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einleitung des ersten Zyklus verzögern, bis Alanin-Aminotransferase (ALT) weniger als das 5-Fache des oberen Normwertes (ULN) ist. Einleitung der Zyklen 2-6 verzögern, bis ALT weniger als das 10-Fache von ULN ist.</li> </ul>
<b>Thrombozytopenie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einleitung des Zyklus verzögern, bis die Thrombozytenzahl mindestens 20.000/µl beträgt.</li> <li>• Wenn der Patient ZNS-Metastasen hat, Einleitung des Zyklus verzögern und Thrombozytentransfusion geben, um eine Thrombozytenzahl von mindestens 50.000/µl zu erhalten.</li> </ul>
<b>Atemstörungen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einleitung des Zyklus verzögern, bis Ruhedyspnoe abgeklungen ist und/oder die periphere Sauerstoffsättigung mindestens 94 % auf Raumluft beträgt.</li> </ul>
<b>Nierenfunktionsstörungen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einleitung des Zyklus verzögern, bis die Kreatinin-Clearance oder die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mindestens 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beträgt</li> </ul>
<b>Systemische Infektion oder Sepsis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einleitung des Zyklus verzögern, bis systemische Infektion oder Sepsis abgeklungen ist.</li> </ul>
<b>Leukopenie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einleitung des ersten Zyklus verzögern, bis die absolute Phagozyten-Zahl (APC) mindestens 1000/µl beträgt.</li> </ul>

Zusätzlich zu den oben genannten Kriterien muss die Beurteilung von Herz-Kreislauf-Funktionen des Patienten anhand des Urteilsvermögens eines Klinikern erfolgen.

#### Dosisanpassung

Tabelle 9 führt die Leitlinien zur Dosisanpassung für Dinutuximab, GM-CSF und IL-2 auf. Wenn Patienten Kriterien für das Absetzen dieser Medikamente erfüllen, kann die Behandlung mit Isotretinoin wie klinisch indiziert fortgesetzt werden.

**Tabelle 4:** Leitlinien zur Dosisanpassung zur Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen während der Anwendung von Dinutuximab in Kombination mit GM-CSF, IL-2 und Isotretinoin.

<b>Allergische Reaktionen</b>	
<i>Grad 1 oder 2</i>	
Einsetzen der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzieren der Infusionsrate auf 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>• Unterstützende Maßnahmen anwenden.</li> </ul>
Nach Abklingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusion mit der ursprünglichen Rate fortsetzen. Bei Unverträglichkeit Rate auf 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h senken.</li> </ul>
<i>Grad 3 oder 4</i>	
Einsetzen der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und intravenöses GM-CSF oder IL-2 sofort absetzen.</li> <li>• Unterstützende Maßnahmen anwenden.</li> </ul>
Nach Abklingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn Anzeichen und Symptome mit den oben genannten Maßnahmen rasch abklingen, kann die Dinutuximab-Infusion mit einer Rate von 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h wieder aufgenommen werden.</li> <li>• GM-CSF oder IL-2 erst am nächsten Tag wieder aufnehmen.</li> <li>• Für GM-CSF-Zyklen: GM-CSF bei 50 % der Dosis ab dem nächsten Tag anwenden, und bei Verträglichkeit kann GM-CSF nach Abschluss der Dinutuximab-Dosierung für diesen Zyklus bei voller Dosis verabreicht werden.</li> <li>• Für IL-2-Zyklen: IL-2 bei 50 % der Dosis ab dem nächsten Tag anwenden und für den Rest des Zyklus fortsetzen.</li> <li>• Wenn die Symptome mit der Zugabe von GM-CSF oder IL-2 wieder auftreten, GM-CSF oder IL-2 und Dinutuximab absetzen.</li> <li>• Wenn die Symptome am nächsten Tag abklingen, Dinutuximab bei der verträglichen Rate ohne GM-CSF oder IL-2 wieder aufnehmen.</li> </ul>
Wiederauftreten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 für diesen Tag absetzen.</li> <li>• Wenn die Symptome an diesem Tag abklingen, am nächsten Tag mit Prämedikation auf der Intensivstation wieder aufnehmen.</li> </ul>
Nachfolgende Zyklen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die verträgliche Dinutuximab-Infusionsrate für alle folgenden Zyklen mit GM-CSF oder IL-2 beibehalten.</li> </ul>
<b>Anaphylaxe</b>	
<i>Grad 3 oder 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 auf Dauer absetzen</li> </ul>
<b>Kapillarlecksyndrom</b>	
<i>Grad 3 (schwer)</i>	
Einsetzen der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und intravenöses GM-CSF oder IL-2 absetzen.</li> <li>• Unterstützende Maßnahmen anwenden.</li> </ul>
Nach Abklingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab-Infusion bei 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h wieder aufnehmen.</li> <li>• GM-CSF oder IL-2 am nächsten Tag bei 50 % der Dosis bis zur letzten Dosis von Dinutuximab für diesen Zyklus wieder aufnehmen.</li> </ul>
Nachfolgende Zyklen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn der Patient 50 % der Dosis von GM-CSF oder IL-2 verträgt, bei dieser Dosis und einer Dinutuximab-Rate von 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h beginnen. Bei Verträglichkeit am nächsten Tag GM-CSF oder IL 2 auf die volle Dosis erhöhen.</li> <li>• Wenn GM-CSF bei 50 % der Dosis nicht vertragen wird, Dinutuximab allein für den Rest der GM-CSF-Zyklen anwenden.</li> <li>• Wenn IL-2 bei 50 % der Dosis nicht vertragen wird, für den Rest der IL-2-Zyklen durch GM-CSF ersetzen.</li> </ul>
<i>Grad 4 (lebensbedrohlich)</i>	
Einsetzen der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 für diesen Zyklus absetzen.</li> <li>• Unterstützende Maßnahmen anwenden.</li> </ul>

Nachfolgende Zyklen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn Kapillarlecksyndrom während des IL-2-Zyklus aufgetreten ist, für den Rest der IL-2-Zyklen durch GM-CSF ersetzen.</li> <li>• Wenn Kapillarlecksyndrom während des GM-CSF-Zyklus aufgetreten ist, Dinutuximab allein für nachfolgende GM-CSF-Zyklen anwenden.</li> </ul>
<b>Hyponatriämie</b>	
<i>Grad 4 (lebensbedrohlich) - &lt; 120 mmol/l trotz angemessenen Flüssigkeitsmanagements</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 auf Dauer absetzen</li> </ul>
<b>Hypotonie</b>	
<i>Symptomatisch und/oder systolischer Blutdruck unter 70 mmHg oder ein Abfall auf mehr als 15 % unter dem Ausgangswert</i>	
Einsetzen der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und intravenöses GM-CSF oder IL-2 absetzen.</li> <li>• Unterstützende Maßnahmen anwenden.</li> </ul>
Nach Abklingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab-Infusion bei 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h wieder aufnehmen.</li> <li>• Wenn der Blutdruck für mindestens 2 Stunden stabil bleibt, GM-CSF oder IL-2 wieder aufnehmen.</li> <li>• Wenn nach Wiederaufnahme von GM-CSF oder IL-2 der Blutdruck für mindestens 2 Stunden stabil bleibt, die Dinutuximab-Infusion auf 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h erhöhen.</li> </ul>
Wiederauftreten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 absetzen.</li> <li>• Dinutuximab bei 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h wieder aufnehmen, sobald Blutdruck stabil ist.</li> </ul>
Nach Abklingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GM-CSF oder IL-2 am nächsten Tag bei 50 % der Dosis wieder aufnehmen, wenn der Blutdruck stabil bleibt.</li> <li>• Bei Verabreichung mit Dinutuximab GM-CSF oder IL-2 bei 50 % der Dosis beginnen. Bei Verträglichkeit auf die volle Dosis für den Rest des Zyklus erhöhen.</li> <li>• Wenn GM-CSF bei 50 % der Dosis nicht vertragen wird, Dinutuximab allein für den Rest des Zyklus anwenden.</li> <li>• Wenn IL-2 bei 50 % der Dosis nicht vertragen wird, Dinutuximab allein für den Rest des Zyklus anwenden.</li> </ul>
Nachfolgende Zyklen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GM-CSF oder IL-2 bei 50 % der Dosis beginnen, zu erhöhen. Bei Verträglichkeit am nächsten Tag auf die volle Dosis erhöhen.</li> <li>• Wenn GM-CSF bei 50 % der Dosis nicht vertragen wird, Dinutuximab allein für den Rest des GM-CSF-Zyklus anwenden.</li> <li>• Wenn IL-2 bei 50 % der Dosis nicht vertragen wird, für den Rest der IL-2-Zyklen durch GM-CSF ersetzen.</li> </ul>
<b>Neurologische Störungen des Auges</b>	
<i>Dilatierte Pupille mit schwachem Lichtreflex</i>	
Einsetzen der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 absetzen.</li> </ul>
Nach Abklingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab bei 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h anwenden und GM-CSF oder IL-2 wieder aufnehmen.</li> </ul>
Wiederauftreten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab, GM-CSF und IL-2 für die restlichen Zyklen absetzen.</li> </ul>
Nachfolgende Zyklen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn Anomalien vor dem nächsten Zyklus stabil bleiben oder sich verbessern, Dinutuximab bei 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h und volle Dosis GM-CSF oder IL-2 anwenden.</li> <li>• Bei Verträglichkeit ohne Verschlechterung der Symptome Dinutuximab bei 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h für die nachfolgenden Zyklen anwenden.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn Symptome wieder auftreten, Dinutuximab, GM-CSF und IL-2 für die restlichen Zyklen absetzen.</li> </ul>
<b>Serumkrankheit</b>	
<i>Grad 4 (lebensbedrohlich)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 auf Dauer absetzen</li> </ul>
<b>Systemische Infektion oder Sepsis</b>	
<i>Grad 3 oder 4</i>	
Einsetzen der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 für den restlichen Zyklus absetzen.</li> </ul>
Nach Abklingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fahren Sie mit nachfolgenden geplanten Dinutuximab- und GM-CSF- oder IL-2-Zyklen fort.</li> </ul>
<b>Schmerzen</b>	
<i>Grad 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 absetzen.</li> </ul>
<b>Periphere Neuropathie</b>	
<i>Periphere motorische Neuropathie Grad 2</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 auf Dauer absetzen.</li> </ul>
<i>Grad 3 (sensorische Veränderungen, die länger als 2 Wochen andauern, objektive motorische Schwäche) oder Grad 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 absetzen.</li> </ul>
<b>Atypisches hämolytisches urämisches Syndrom</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinutuximab und GM-CSF oder IL-2 auf Dauer absetzen.</li> </ul>

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Unituxin bei Kindern im Alter unter 12 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen.

### Art der Anwendung

Unituxin sollte nicht als intravenöse Injektion („Push“) oder Bolus verabreicht werden.

Es sollte durch intravenöse Infusion über 10 Stunden verabreicht werden. Die Infusion wird bei einer Dosisrate von 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h begonnen und bei dieser Rate 30 Minuten lang fortgesetzt; die Rate wird dann auf 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h für den Rest der Infusion erhöht und bei Verträglichkeit bei dieser Rate fortgesetzt. Die Infusionsdauer kann bis auf 20 Stunden verlängert werden, um Reaktionen während der Infusion zu minimieren, die nicht ausreichend auf andere unterstützende Maßnahmen ansprechen. Die Infusion muss nach 20 Stunden beendet werden, auch wenn die volle Dosis innerhalb dieses Zeitrahmens nicht abgegeben werden kann.

Prämedikation sollte vor jeder Infusion immer in Betracht gezogen werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit (Grad 4) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation

genannten sonstigen Bestandteile.

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Allergische Reaktionen

Eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Hydroxyzin oder Diphenhydramin) sollte durch intravenöse Injektion etwa 20 Minuten vor Beginn jeder Dinutuximab-Infusion angewendet werden. Es wird empfohlen, das Antihistaminikum-Arzneimittel alle 4-6 Stunden zu wiederholen, wie während der Infusion von Unituxin erforderlich. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Infusionsreaktionen 4 Stunden lang nach Abschluss der Unituxin-Infusion beobachtet werden.

Epinephrin (Adrenalin) und Hydrocortison zur intravenösen Anwendung sollten während der Verabreichung von Dinutuximab am Krankenbett sofort verfügbar sein, um lebensbedrohliche allergische Reaktionen zu behandeln. Es wird empfohlen, dass die Behandlung für solche Reaktionen über einen intravenösen Bolus verabreichtes Hydrocortison und über einen intravenösen Bolus verabreichtes Epinephrin – einmal alle 3-5 Minuten nach Bedarf entsprechend der klinischen Reaktion – umfasst.

Je nach Schweregrad der allergischen Reaktionen sollte die Infusionsrate herabgesetzt oder die Behandlung abgesetzt werden.

### Kapillarlecksyndrom

Kapillarlecksyndrom ist wahrscheinlicher, wenn Dinutuximab zusammen mit IL-2 angewendet wird. Es wird empfohlen, Metolazon oral oder Furosemid intravenös alle 6-12 Stunden je nach Bedarf anzuwenden. Zusätzlicher Sauerstoff, Beatmung und Albumin-Ersatztherapie sollten bei Bedarf entsprechend der klinischen Reaktion verwendet werden.

Zu charakteristischen Symptomen und Anzeichen zählen Hypotonie, generalisierte Ödeme, Aszites, Dyspnoe, Lungenödem und akutes Nierenversagen verbunden mit Hypoalbuminämie und Hämokonzentration.

### Schmerzen

Starke Schmerzen (Grad 3 oder 4) treten am häufigsten während des ersten 4-Tage-Zyklus von Dinutuximab auf und lassen häufig im Laufe der Zeit in nachfolgenden Zyklen nach.

Bei starken Schmerzen sollte die Unituxin-Infusionsrate auf 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h herabgesetzt werden. Unituxin sollte abgebrochen werden, wenn die Schmerzen trotz herabgesetzter Infusionsrate und Einleitung maximaler unterstützender Maßnahmen nicht angemessen unter Kontrolle gehalten werden können.

Paracetamol sollte 20 Minuten vor Beginn jeder Dinutuximab-Infusion oral angewendet werden und je nach Bedarf alle 4-6 Stunden wiederholt werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von IL-2 wird eine regelmäßige Dosierung alle 4-6 Stunden empfohlen. Falls wegen anhaltender Schmerzen erforderlich, sollte Ibuprofen oral alle 6 Stunden zwischen den Dosen von Paracetamol angewendet werden. Ibuprofen sollte nicht angewendet werden, wenn Hinweise auf Thrombozytopenie, Blutungen oder Nierenfunktionsstörungen vorliegen.

Es wird empfohlen, vor jeder Dinutuximab-Infusion ein Opioid, wie etwa Morphinsulfat, durch intravenöse Infusion anzuwenden und während und bis 2 Stunden nach Beendigung der Behandlung als

intravenöse Infusion fortzusetzen. Es wird empfohlen, dass zusätzliche intravenöse Bolusinjektionen eines Opioids nach Bedarf zur Behandlung von Schmerzen bis zu einmal alle 2 Stunden während der Dinutuximab-Infusion angewendet werden. Wenn Morphin nicht vertragen wird, kann Fentanyl oder Hydromorphon eingesetzt werden.

Lidocain kann als intravenöse Infusion (2 mg/kg in 50 ml 0,9 % Natriumchlorid) über 30 Minuten hinweg vor dem Beginn jeder Dinutuximab-Infusion verabreicht werden und über intravenöse Infusion bei 1 mg/kg/h bis zu 2 Stunden nach Beendigung der Behandlung fortgesetzt werden. Eine Lidocain-Infusion sollte abgesetzt werden, wenn der Patient Schwindel, periorale Taubheit oder Tinnitus entwickelt.

Gabapentin kann zum Zeitpunkt des Beginns der Prämedikation mit Morphin als orale Dosis von 10 mg/kg/Tag verabreicht werden. Die Dosis kann danach entsprechend der für die Schmerztherapie erforderlichen Menge erhöht werden (bis zu einem Maximum von 60 mg/kg/Tag oder 3600 mg/Tag).

#### Hypotonie

Intravenöses Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) als Lösung zur Injektion (10 ml/kg) sollte innerhalb einer Stunde unmittelbar vor der Dinutuximab-Infusion angewendet werden. Beim Eintreten einer Hypotonie kann dies wiederholt werden, oder es kann intravenöses Albumin oder Erythrozytenkonzentrat verabreicht werden, wie klinisch indiziert. Es wird empfohlen, dass erforderlichenfalls Vasopressortherapie ebenfalls angewendet wird, um einen ausreichenden Perfusionsdruck wiederherzustellen.

#### Neurologische Erkrankungen des Auges

Augenerkrankungen können insbesondere bei wiederholten Zyklen auftreten. Diese Veränderungen klingen in der Regel im Laufe der Zeit ab. Die Patienten sollten sich vor Beginn der Therapie einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen und auf visuelle Veränderungen hin überwacht werden.

#### Leberfunktionsstörungen

Eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion während der Dinutuximab-Immuntherapie wird empfohlen.

#### Systemische Infektionen

Während der Behandlung haben Patienten typischerweise einen zentralen Venenkatheter in situ und als Folge einer vorherigen ASCT sind sie wahrscheinlich immungeschwächt und deshalb der Gefahr der Entwicklung systemischer Infektionen ausgesetzt. Bei Patienten sollten keine Hinweise auf eine systemische Infektion vorliegen, und eine festgestellte Infektion sollte vor Beginn der Behandlung unter Kontrolle sein.

#### Laborwertabweichungen

Elektrolytstörungen sind bei Patienten gemeldet worden, die Unituxin erhielten. Während der Behandlung mit Unituxin sollten Elektrolyte täglich überwacht werden.

#### Atypisches hämolytisches urämisches Syndrom

Hämolytisches urämisches Syndrom beim Fehlen einer dokumentierten Infektion und resultierender Niereninsuffizienz, Elektrolytanomalien, Anämie und Hypertonie wurde gemeldet. Unterstützende Maßnahmen, einschließlich Kontrolle des Hydratationsstatus, der Elektrolytanomalien, der Hypertonie und der Anämie, sollten angewendet werden.

#### Natriumaufnahme

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis. Dies bedeutet, dass es nahezu „natriumfrei“ ist.