

## **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**

Dinutuximab beta EUSA 4,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

1 ml Konzentrat enthält 4,5 mg Dinutuximab beta.  
Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Dinutuximab beta in 4,5 ml.

Dinutuximab beta ist ein in einer Säugetierzelllinie (CHO) durch rekombinante DNA-Technologie hergestellter chimärer (Mensch/Maus) monoklonaler IgG1-Antikörper.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Klare, farblose Flüssigkeit.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Dinutuximab beta EUSA wird angewendet für die Behandlung von Hochrisiko-Neuroblastom bei Patienten im Alter von 12 Monaten und älter, die zuvor eine Induktions-Chemotherapie erhalten und zumindest eine partielle Remission erreicht haben, gefolgt von myeloablativer Therapie und Stammzelltransplantation. Außerdem wird es angewendet für Patienten mit rezidivierten oder refraktären Neuroblastomen mit oder ohne Residualerkrankung in der Anamnese. Vor der Behandlung eines rezidivierten Neuroblastoms sind jegliche aktiv progredienten Erkrankungen mithilfe anderer geeigneter Maßnahmen zu stabilisieren.

Bei Patienten mit einer rezidivierten/refraktären Erkrankung in der Anamnese sowie bei Patienten, bei denen nach der Erstlinientherapie kein vollständiges Ansprechen erreicht wurde, sollte Dinutuximab beta EUSA mit Interleukin-2 (IL-2) kombiniert werden.

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

Dinutuximab beta EUSA ist auf die Anwendung im Krankenhaus beschränkt und darf nur unter der 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 zu behandeln, in der vollständige Reanimationsmaßnahmen sofort verfügbar sind.

#### Dosierung

Die Behandlung mit Dinutuximab beta EUSA besteht aus 5 aufeinanderfolgenden Zyklen zu je 35 Tagen. Die Einzeldosis wird anhand der Körperoberfläche bestimmt und sollte insgesamt 100 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus betragen.

Es sind zwei Arten der Verabreichung möglich:

- eine kontinuierliche Infusion über die ersten 10 Tage eines jeden Zyklus (insgesamt 240 Stunden), mit einer täglichen Dosis von 10 mg/m<sup>2</sup>
- oder fünf täglich stattfindende Infusionen zu je 20 mg/m<sup>2</sup>, verabreicht über 8 Stunden an den ersten 5 Tagen eines jeden Zyklus.

Wird IL-2 mit Dinutuximab beta EUSA kombiniert, ist es über 2 Zeiträume von je 5 aufeinanderfolgenden Tagen als subkutane Injektionen zu je 6×10<sup>6</sup> IE/m<sup>2</sup>/Tag zu verabreichen, was in einer Gesamtdosis von 60×10<sup>6</sup> IE/m<sup>2</sup> pro Zyklus resultiert. Der erste 5-tägige Zyklus sollte 7 Tage vor der ersten Infusion mit Dinutuximab beta beginnen; der zweite 5-tägige Zyklus sollte gleichzeitig mit der Infusion mit Dinutuximab beta beginnen (Tage 1 bis 5 eines jeden Zyklus mit Dinutuximab beta).

Vor Beginn der jeweiligen Behandlungszyklen sind die folgenden klinischen Parameter zu überprüfen, und die Behandlung sollte so lange verschoben werden, bis diese Werte erreicht sind:

- Pulsoximetrie > 94 % bei Raumluft
- ausreichende Knochenmarksfunktion: absolute Neutrophilenzahl ≥ 500/μl, Thrombozytenzahl ≥ 20.000/μl, Hämoglobin > 8,0 g/dl
- ausreichende Leberfunktion: Alanin-Aminotransferase (ALT)/Aspartat-Aminotransferase (AST) < das 5-Fache der oberen Normgrenze (ULN)
- ausreichende Nierenfunktion: Kreatinin-Clearance oder glomeruläre Filtrationsrate (GRF) > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

#### *Dosisanpassung von Dinutuximab beta*

Auf der Grundlage der ärztlichen Bewertung der Schwere von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Dinutuximab beta kann bei Patienten die Dosis um 50 % reduziert oder die Infusion vorübergehend unterbrochen werden. Damit einhergehend wird entweder der Infusionszeitraum verlängert oder, falls vom Patienten vertragen, kann die Infusionsrate auf bis zu 3 ml/h (kontinuierliche Infusion) erhöht werden, um die vollständige Dosis zu verabreichen.

#### **Empfohlene Dosisanpassungen für Dinutuximab beta**

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Schwere</b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
<b>Jede</b>	<b>Schweregrad 1 – 2</b>	Infusionsrate auf 50 % reduzieren Nach Abklingen die Infusion mit der ursprünglichen Rate wiederaufnehmen
Überempfindlichkeitsreaktion	z. B. Hypotonie	Infusion unterbrechen und unterstützende Maßnahmen einleiten Nach Abklingen die Infusion mit der ursprünglichen Rate wiederaufnehmen
Geweitete Pupillen mit schwachem Lichtreflex +/- Photophobie		Infusion unterbrechen Nach Abklingen die Infusion mit 50 % der Rate wiederaufnehmen
<b>Jede</b>	<b>Schweregrad ≥ 3</b>	Infusion unterbrechen und unterstützende Maßnahmen einleiten Infusion mit 50 % der Rate fortsetzen, wenn UAW abklingt oder sich auf Grad 1 – 2 bessert Nach Abklingen wieder auf ursprüngliche Rate erhöhen
	Wiederkehrend	Infusion absetzen Bei Abklingen der UAW am nächsten Tag wiederaufnehmen
Überempfindlichkeits-	z. B. Bronchospasmus, Angioödem	Infusion unverzüglich unterbrechen und entsprechend behandeln (siehe

reaktion		Abschnitt 4.4) Behandlung für nachfolgende Zyklen wiederaufnehmen
Kapillarlecksyndrom		Infusion unterbrechen und unterstützende Maßnahmen einleiten Mit 50 % der Rate fortsetzen, wenn UAW abklingt oder sich auf Grad 1 – 2 bessert

Die Behandlung mit Dinutuximab beta sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn folgende Toxizitäten auftreten:

- Anaphylaxie Grad 3 oder 4
- länger anhaltende periphere motorische Neuropathie Grad 2
- periphere Neuropathie Grad 3
- Augentoxizität Grad 3
- Hyponatriämie Grad 4 (< 120 mmol/l) trotz angemessenen Flüssigkeitsmanagements
- wiederauftretendes Kapillarlecksyndrom bzw. Kapillarlecksyndrom Grad 4 (erfordert die unterstützende Anwendung eines Beatmungsgeräts)

#### *Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion*

Es liegen keine Daten zu Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Sicherheit und Wirksamkeit von Dinutuximab beta EUSA bei Kindern unter 12 Monaten sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Dinutuximab beta EUSA ist zur intravenösen Infusion bestimmt. Die Lösung ist über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter zu verabreichen. Weitere gleichzeitig intravenös verabreichte Substanzen sind über einen separaten Infusionskatheter zu verabreichen (siehe Abschnitt 6.6).

Bei kontinuierlichen Infusionen wird die Lösung mit einer Infusionsrate von 2 ml pro Stunde (48 ml pro Tag) mithilfe einer Infusionspumpe verabreicht.

Bei 8-stündigen täglichen Infusionen wird die Lösung mit einer Rate von ca. 13 ml pro Stunde verabreicht.

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Akute Graft-versus-host-Reaktion (GvHR), Grad 3 oder 4 oder chronisch „extended“ GvHR

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

#### Schmerzen

Neuropathische Schmerzen treten in der Regel zu Beginn der Behandlung auf, und vor jeder Infusion mit Dinutuximab beta ist eine Prämedikation mit Analgetika, einschließlich intravenös zu verabreichender Opiode, erforderlich. Zur Schmerzbehandlung wird eine Dreifachtherapie mit Nichtopioid-Analgetika (gemäß WHO-Leitlinien), Gabapentin und Opioiden empfohlen. Die Einzeldosen können stark variieren.

### *Nichtopioid-Analgetika*

Während der Behandlung sollten durchgehend Nichtopioid-Analgetika, wie z. B. Paracetamol oder Ibuprofen, angewendet werden.

### *Gabapentin*

Der Patient sollte ab 3 Tagen vor der Infusion mit Dinutuximab beta mit 10 mg/kg/Tag vorbehandelt werden. Die tägliche Dosis Gabapentin wird am darauffolgenden Tag auf 2 x 10 mg/kg/Tag (orale Anwendung) und am Tag vor dem Beginn der Infusion mit Dinutuximab beta sowie danach auf 3 x 10 mg/kg/Tag (ebenfalls orale Anwendung) erhöht. Die maximale Einzeldosis Gabapentin beträgt 300 mg. Dieses Dosierungsschema sollte so lange beibehalten werden, wie dies für den Patienten erforderlich ist.

Orales Gabapentin sollte nach der Entwöhnung von intravenösen Morphin-Infusionen, jedoch spätestens nach Ende der Behandlung mit Dinutuximab beta-Infusionen, ausgeschlichen werden.

### *Opioide*

Die Behandlung mit Opioiden ist im Rahmen der Behandlung mit Dinutuximab beta Teil der Standardtherapie. Der erste Infusionstag und Zyklus erfordert in der Regel eine höhere Dosis als nachfolgende Tage und Zyklen.

- Vor der Einleitung einer kontinuierlichen intravenösen Morphin-Infusion sollte 2 Stunden vor der Infusion mit Dinutuximab beta eine Bolusinfusion mit 0,02 bis 0,05 mg/kg/Stunde Morphin begonnen werden.
- Anschließend wird eine Dosisrate von 0,03 mg/kg/Stunde gleichzeitig mit der Dinutuximab beta-Infusion empfohlen.
- Bei täglichen Infusionen mit Dinutuximab beta sollte die Morphin-Infusion nach Ende der Infusion mit Dinutuximab beta 4 Stunden lang mit einer verringerten Rate (z. B. 0,01 mg/kg/h) fortgesetzt werden.
- Bei einer kontinuierlichen Infusion ist es, abhängig vom Schmerzempfinden des Patienten, unter Umständen möglich, eine Entwöhnung von Morphin über einen Zeitraum von 5 Tagen durchzuführen, indem dessen Dosisrate stufenweise reduziert wird (z. B. auf 0,02 mg/kg/Stunde, 0,01 mg/kg/Stunde, 0,005 mg/kg/Stunde).
- Wenn über einen längeren Zeitraum als 5 Tage eine kontinuierliche Morphin-Infusion notwendig ist, sollte die Behandlung nach dem letzten Tag der Dinutuximab beta-Infusion allmählich um 20 % pro Tag reduziert werden.

Nach der Entwöhnung von intravenösem Morphin kann bei schweren neuropathischen Schmerzen orales Morphinsulfat (0,2 mg/kg bis 0,4 mg/kg alle 4 bis 6 Stunden) bei Bedarf verabreicht werden. Bei mäßigen neuropathischen Schmerzen kann orales Tramadol verabreicht werden.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), anaphylaktischer Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen, können trotz der Anwendung einer Prämedikation auftreten. Das Auftreten einer schweren infusionsbedingten Reaktion (einschließlich CRS) erfordert das sofortige Absetzen der Therapie mit Dinutuximab beta und macht unter Umständen eine Notfallbehandlung erforderlich.

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom manifestiert sich innerhalb von Minuten bis Stunden nach Einleitung der ersten Infusion und ist durch systemische Symptome wie Fieber, Hypotonie und Urtikaria gekennzeichnet.

Anaphylaktische Reaktionen können bereits innerhalb einiger Minuten nach der ersten Infusion mit Dinutuximab beta auftreten und gehen häufig mit Bronchospasmus und Urtikaria einher.

### *Prämedikation*

Eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) sollte ca. 20 Minuten vor Beginn jeder Dinutuximab beta-Infusion durch intravenöse Injektion verabreicht werden. Es wird

empfohlen, während der Dinutuximab beta-Infusion die Verabreichung des Antihistaminikums je nach Bedarf alle 4 bis 6 Stunden zu wiederholen.

Patienten sollten insbesondere während des ersten und zweiten Behandlungszyklus engmaschig auf Anaphylaxie und allergische Reaktionen hin überwacht werden.

#### *Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen*

Während der Verabreichung von Dinutuximab beta sollten Antihistaminika, Epinephrin (Adrenalin) und Prednisolon zur intravenösen Verabreichung 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 Prednisolon und über einen intravenösen Bolus verabreichtes Epinephrin (Adrenalin) – einmal alle 3 bis 5 Minuten nach Bedarf entsprechend dem klinischen Ansprechen – umfasst. Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion im Bronchial- und/oder Lungenbereich wird eine Inhalation mit Epinephrin (Adrenalin) empfohlen, die entsprechend dem klinischen Ansprechen alle 2 Stunden wiederholt werden sollte.

#### Kapillarlecksyndrom (CLS)

CLS ist gekennzeichnet durch Verlust des Gefäßtonus und Extravasation von Plasmaproteinen und -flüssigkeit in den extravaskulären Raum. CLS entwickelt sich in der Regel innerhalb von Stunden nach Einleitung der Therapie, während klinische Symptome (d. h. Hypotonie, Tachykardie) Berichten zufolge nach 2 bis 12 Stunden auftreten. Die Herz-Kreislauf-Funktion und die Atemwegsfunktion müssen sorgfältig überwacht werden.

#### Neurologische Erkrankungen des Auges

Da Dinutuximab beta an Zellen des Sehnervs bindet, können Augenerkrankungen auftreten. Bei beeinträchtigter Akkommodation des Auges, die durch das Tragen einer Brille korrigierbar ist, ist keine Dosisanpassung erforderlich, solange diese Beeinträchtigung als tolerierbar angesehen wird. Bei Patienten mit Augentoxizität Grad 3 (d. h. subtotaler Sehverlust gemäß der Toxizitätsskala) muss die Behandlung unterbrochen werden. Wenn Augenprobleme auftreten, sollte der Patient unverzüglich an einen Facharzt für Augenheilkunde überwiesen werden.

#### Periphere Neuropathie

Im Zusammenhang mit Dinutuximab beta EUSA wurde über ein gelegentliches Auftreten von peripherer Neuropathie berichtet. Fälle von länger als 4 Tage anhaltender motorischer oder sensorischer Neuropathie müssen untersucht werden, und es sollte ein Ausschluss nicht entzündlicher Ursachen, wie z. B. Krankheitsprogression, Infektionen, metabolische Syndrome und Begleitmedikationen, erfolgen.

Die Behandlung sollte bei Patienten, bei denen eine länger andauernde, objektive und auf die Verabreichung von Dinutuximab beta zurückzuführende Schwäche auftritt, dauerhaft abgesetzt werden. Bei Patienten mit mittelschwerer Neuropathie (Grad 2, motorisch mit oder ohne sensorische Erscheinungen) sollte die Behandlung unterbrochen werden, und eine Wiederaufnahme ist nach Abklingen der neurologischen Symptome möglich.

#### Systemische Infektionen

Es ist wahrscheinlich, dass Patienten aufgrund früherer Therapien immungeschwächt sind. Da sie typischerweise einen zentralen Venenkatheter in situ haben, besteht bei ihnen das Risiko, dass sie eine systemische Infektion entwickeln. Bei Patienten sollten keine Hinweise auf eine systemische Infektion vorliegen, und eine festgestellte Infektion sollte vor Beginn der Behandlung unter Kontrolle sein.

#### Hämatologische Toxizitäten

Im Zusammenhang mit Dinutuximab beta EUSA wurde über das Auftreten hämatologischer Toxizitäten, wie z. B. Erythropenie, Thrombozytopenie oder Neutropenie, berichtet. Hämatologische Toxizitäten Grad 4, die sich bis zum Beginn des nächsten Behandlungszyklus mindestens auf Grad 2 oder Ausgangswerte bessern, machen keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Abweichungen der Laborwerte

Es wird empfohlen, die Leberfunktion und die Elektrolyte regelmäßig zu überwachen.

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es besteht ein Risiko für eine indirekt reduzierte Cytochrom P450-Aktivität aufgrund höherer TNF- $\alpha$ - und IL-6-Konzentrationen; daher können Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden.

##### *Kortikosteroide*

Aufgrund ihrer immunsupprimierenden Wirkung wird die gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb von 2 Wochen vor dem ersten Behandlungszyklus und bis zu 1 Woche nach dem letzten Behandlungszyklus mit Dinutuximab beta nicht empfohlen; Ausnahmen bilden lebensbedrohliche Erkrankungen bzw. Zustände.

##### *Impfungen*

Während der Verabreichung von Dinutuximab beta und bis 10 Wochen nach dem letzten Behandlungszyklus sind Impfungen zu vermeiden, da durch Dinutuximab beta eine Immunstimulation stattfindet und ein mögliches Risiko seltener neurologischer Toxizitäten besteht.

##### *Intravenöses Immunglobulin*

Die gleichzeitige Anwendung intravenöser Immunglobuline wird nicht empfohlen, da diese die Dinutuximab beta-abhängige zelluläre Zytotoxizität stören können.

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

##### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zu Schwangeren vor. Es liegen keine Daten aus tierexperimentellen Studien zur Teratogenität oder zur Embryotoxizität vor. Das Ziel (GD2) von Dinutuximab beta wird, insbesondere während der embryofetalen Entwicklung, auf neuronalem Gewebe exprimiert und kann plazentagängig sein; daher kann Dinutuximab beta EUSA den Fetus schädigen, wenn es Schwangeren verabreicht wird.

Dinutuximab beta EUSA sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

##### Stillzeit

Es liegen keine Daten zu stillenden Frauen vor. Es ist nicht bekannt, ob Dinutuximab beta in die Muttermilch übergeht. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Dinutuximab beta EUSA sowie 6 Monate lang nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

##### Fertilität

Die Auswirkungen von Dinutuximab beta auf die Fruchtbarkeit beim Menschen sind nicht bekannt. Es wurden keine speziellen Fertilitätsstudien an Tieren durchgeführt; im Rahmen von an Meerschweinchen und Javaneraffen durchgeführten Toxizitätsstudien wurden jedoch keine negativen Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane beobachtet.

Dinutuximab beta EUSA sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Es wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter 6 Monate lang nach Absetzen der Behandlung mit Dinutuximab beta Verhütungsmittel anwenden.

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

Dinutuximab beta hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten während der Behandlung mit Dinutuximab beta kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Dinutuximab beta wurde bei 514 Patienten mit Hochrisiko- sowie rezidiviertem/refraktärem Neuroblastom bewertet, die das Arzneimittel als kontinuierliche Infusion (98) oder als wiederholte tägliche Infusionen (416) erhielten. Es wurde bei den meisten Patienten mit 13-cis-Retinsäure sowie bei 307 Patienten mit IL-2 kombiniert.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Pyrexie (88 %) und Schmerzen (77 %), die trotz einer Behandlung mit Analgetika auftraten. Andere häufige Nebenwirkungen waren Überempfindlichkeit (63 %), Erbrechen (57 %), Diarrhö (51 %), Kapillarlecksyndrom (40 %) und Hypotonie (39 %).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst. Diese Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) und gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (einschließlich Pneumonie, Hautinfektion, Herpesvirus-Infektion, Myelitis, Enzephalomyelitis), durch Medizinprodukte hervorgerufene Infektion	Sepsis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie.	Lymphopenie	disseminierte intravasale Gerinnung, Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, Zytokinfreisetzungssyndrom	anaphylaktische Reaktion	Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Flüssigkeitsretention	verminderter Appetit, Hypoalbuminämie, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Dehydration	
Psychiatrische Erkrankungen		Agitiertheit, Angst	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	periphere Neuropathie, Krampfanfall, Parästhesie, Schwindel, Tremor	Erhöhter intrakranieller Druck, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom



Augenerkrankungen	Mydriasis, Pupillotonie, Augenödem (Augenlid, periorbital)	Ophthalmoplegie, Papillenödem, Akkommodationsstörung, verschwommenes Sehen, Photophobie	
Herzerkrankungen	Tachykardie	Herzinsuffizienz, Funktionsstörung des linken Ventrikels, Perikarderguss	
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, Kapillarlecksyndrom	Hypertonie	hypovolämischer Schock, Venenverschlusskrankheit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Hypoxie, Husten	Bronchospasmus, Dyspnoe, respiratorische Insuffizienz, Lungeninfiltration, Lungenödem, Pleuraerguss, Tachypnoe, Laryngospasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Stomatitis	Übelkeit, Lippenödem, Aszites, Bauchauftreibung, Ileus, trockene Lippen	Enterokolitis
Leber- und Gallenerkrankungen			hepatozelluläre Schädigung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Ausschlag, Urtikaria	Dermatitis (einschließlich exfoliativ), Erythem, trockene Haut, Hyperhidrose, Petechien, Lichtempfindlichkeitsreaktion	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelspasmen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Oligurie, Harnretention, Hyperphosphaturie, Hämaturie, Proteinurie	Nierenversagen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie, Schüttelfrost, Schmerzen*, peripheres Ödem, Gesichtsoedem	Reaktion an der Injektionsstelle	
Untersuchungen	Gewichtszunahme, erhöhte Transaminasen, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhtes Kreatinin im Blut	Gewichtsabnahme, verminderte glomeruläre Filtrationsrate, Hypertriglyzeridämie, verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verlängerte Prothrombinzeit, verlängerte Thrombinzeit	

\*umfasst Unterleibsschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen, Schmerzen im Bewegungsapparat, Brustkorbschmerzen, Arthralgie

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Überempfindlichkeit*

Die häufigsten Überempfindlichkeitsreaktionen waren Hypotonie (39 %), Urtikaria (18 %) und Bronchospasmus (4 %). Außerdem wurde bei 32 % der Patienten das Zytokinfreisetzungssyndrom berichtet. Schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen traten bei 3,5 % der Patienten auf.

#### *Schmerzen*

Schmerzen treten typischerweise während der ersten Infusion mit Dinutuximab beta auf und nehmen im Laufe der Behandlungszyklen ab. Am häufigsten haben Patienten über Unterleibsschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen, Rückenschmerzen, Brustkorbschmerzen oder Arthralgie berichtet.

#### *Kapillarlecksyndrom (CLS)*

Insgesamt waren 10 % der CLS-Fälle schwerwiegend (Grad 3-4), und ihre Häufigkeit nahm im Laufe der Behandlungszyklen ab.

#### *Augenprobleme*

Hierzu zählten durch das Tragen einer Brille korrigierbare beeinträchtigte Akkommodation des Auges sowie Mydriasis (13 %), verschwommenes Sehen (3 %) oder Photophobie (3 %); diese Symptome waren in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Außerdem wurde über schwere Augenerkrankungen berichtet, einschließlich Ophthalmoplegie (2 %) und Optikusatrophie.

#### *Periphere Neuropathie*

Es wurde sowohl über motorische als auch über sensorische periphere Neuropathien berichtet, und zwar bei insgesamt 9 % der Patienten. Die meisten Ereignisse waren vom Grad 1-2 und klangen wieder ab.

#### *Sicherheitsprofil mit und ohne IL-2*

Durch die Kombination von Dinutuximab beta EUSA mit IL-2 wird das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Vergleich zur Anwendung von Dinutuximab beta EUSA ohne IL-2 erhöht, insbesondere im Hinblick auf Pyrexie (92 % vs. 79 %), CLS (50 % vs. 25 %), Schmerzen im Zusammenhang mit Dinutuximab beta (75 % vs. 63 %), Hypotonie (43 % vs. 26 %) und periphere Neuropathie (14 % vs. 7 %).

#### 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 beta berichtet. Im Falle einer Überdosierung sollten Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht und es sollte gegebenenfalls eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC

#### Wirkmechanismus

Dinutuximab beta ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch gegen den Kohlenhydratanteil von Disialogangliosid 2 (GD2) gerichtet ist, das auf Neuroblastomzellen überexprimiert wird..

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurde gezeigt, dass Dinutuximab beta *in vitro* an Neuroblastom-Zelllinien bindet, die bekanntermaßen GD2 exprimieren. Außerdem wurde gezeigt, dass es sowohl eine komplementabhängige Zytotoxizität (CDC) als auch eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) induziert. Dinutuximab beta vermittelt in Gegenwart von menschlichen Effektorzellen, einschließlich peripherer mononukleärer Blutzellen und Granulozyten von normalen menschlichen Spendern, die Lyse von menschlichen Neuroblastom- und Melanomzelllinien in dosisabhängiger Weise. Darüber hinaus zeigten *In-vivo*-Studien, dass Dinutuximab beta die Bildung von Lebermetastasen in einem syngenem Lebermetastasen-Mausmodell unterdrücken kann.

Die mit Dinutuximab beta assoziierte Neurotoxizität ist wahrscheinlich auf die Induktion von mechanischer Allodynie zurückzuführen, die möglicherweise durch die Reaktivität von Dinutuximab beta mit dem GD2-Antigen, das sich auf der Oberfläche von peripheren Nervenfasern und/oder Myelin befindet, vermittelt wird.

#### Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Dinutuximab beta wurde im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht, in der die Verabreichung von Dinutuximab beta mit oder ohne IL-2 als Erstlinientherapie von Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom verglichen wurde; außerdem erfolgte eine Bewertung der Wirksamkeit in zwei einarmigen Studien im Hinblick auf rezidierte/refraktäre Erkrankungen.

### Rezidierte und refraktäre Patienten

Im Rahmen eines „Compassionate Use“-Programms (Studie 1) erhielten 54 Patienten 10 mg/m<sup>2</sup>/Tag Dinutuximab beta, verabreicht durch eine kontinuierliche 10-tägige intravenöse Infusion im Rahmen eines 5-wöchigen Behandlungszyklus und gleichzeitig mit subkutan verabreichtem IL-2 (6x10<sup>6</sup> IE/m<sup>2</sup>/Tag, verabreicht an den Tagen 1-5 und 8-12 eines jeden Behandlungszyklus), gefolgt von einer Behandlung mit oraler 13-cis-Retinsäure (160 mg/m<sup>2</sup>/Tag über 14 Tage pro Zyklus). Dasselbe Behandlungsschema wurde in einer Phase-II-Studie (Studie 2) angewendet, in die 44 Patienten aufgenommen wurden.

Im Allgemeinen litten diese 98 Patienten an primären refraktären Neuroblastomen (40) oder rezidierten Neuroblastomen (49). Weitere 9 Patienten wurden nach Erstlinientherapie aufgenommen. Es handelte sich um 61 männliche und 37 weibliche Patienten im Alter von 1 bis 26 Jahren (Median 5 Jahre). Bei den Meisten lautete die Erstdiagnose auf eine Erkrankung im INSS-Stadium 4 ohne MYCN-Amplifikation (16 % der Patienten wiesen MYCN-amplifizierte Tumoren auf, und bei 14 % lag diese Information nicht vor). Die meisten Patienten mit rezidivierter Erkrankung wurden nach ihrem ersten Rezidiv aufgenommen, und die mediane Zeit von der Diagnose bis zum ersten Rezidiv betrug ungefähr 14 Monate. Die Behandlung der Erkrankung vor der Immuntherapie umfasste ein intensives Chemotherapieschema, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (ASCT), Strahlentherapie und operativem Eingriff. Zu Studienbeginn wiesen 72 Patienten eine messbare Erkrankung auf, und bei 26 Patienten war keine Erkrankung nachweisbar.

Die Überlebensraten (ereignisfreies Überleben, Gesamtüberleben) werden in Tabelle 1 nach Art der Erkrankung aufgeführt. Die allgemeine Ansprechrate (vollständiges Ansprechen plus teilweises Ansprechen) betrug bei Patienten mit Erkrankungsanzeichen zu Studienbeginn 36 % (95%-Konfidenzintervall [25; 48]) und war bei Patienten mit refraktärer Erkrankung (41 % [23; 57]) günstiger als bei Patienten mit rezidivierter Erkrankung (29 % [15; 46]).

Tabelle 1: Ereignisfreies Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS) bei rezidierten und refraktären Patienten

		<b>Studie 1 N=29</b>	<b>Studie 2 N=19</b>	<b>Studie 1 N=15</b>	<b>Studie 2 N=25</b>
		<b>Rezidierte Patienten</b>		<b>Refraktäre Patienten</b>	
EFS	1 Jahr	45 %	42 %	58 %	60 %
	2 Jahre	31 %	37 %	29 %	56 %
OS	1 Jahr	90 %	74 %	93 %	100 %
	2 Jahre	69 %	42 %	70 %	78 %

### *Erstlinienpatienten, die eine autologe Stammzelltransplantation erhielten*

In Studie 3 wurden Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom aufgenommen, nachdem sie eine Induktions-Chemotherapie erhalten und zumindest ein partielles Ansprechen erreicht hatten, gefolgt von myeloablativer Therapie und Stammzelltransplantation. Patienten mit progredienter Erkrankung wurden ausgeschlossen. Dinutuximab beta wurde im Rahmen eines 5-wöchigen Behandlungszyklus an 5 aufeinanderfolgenden Tagen über eine 8-stündige intravenöse Infusion mit einer Dosis von 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag verabreicht und mit 13-cis-Retinsäure mit oder ohne zusätzlichem subkutanen IL-2 in denselben Dosierungen wie in den vorherigen Studien kombiniert.

Insgesamt 370 Patienten wurden randomisiert und erhielten eine Behandlung. Dieses Kollektiv umfasste 64 % männliche und 36 % weibliche Patienten mit einem medianen Alter von 3 Jahren (0,6 bis 20); 89 % wiesen einen Tumor im INSS-Stadium 4 auf, und MYCN-Amplifikation wurde in 44 % der Fälle berichtet. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein ereignisfreies Überleben (EFS) von 3 Jahren; der sekundäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Die EFS- und OS-Raten werden in den Tabellen 2 und 3 entsprechend den Erkrankungsanzeichen zu Studienbeginn aufgeführt.

Bei Patienten ohne Erkrankungsanzeichen zu Studienbeginn verbesserte die zusätzliche Gabe von IL-2 nicht das EFS und das OS.

Tabelle 2: Raten des ereignisfreien Überlebens (EFS) und des Gesamtüberlebens (OS) [95%-Konfidenzintervall] bei Patienten ohne Erkrankungsanzeichen zu Studienbeginn (vollständiges Ansprechen auf Erstbehandlung)

Wirksamkeit	ohne IL-2 N=104			mit IL-2 N=107		
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
EFS	77 % [67; 84]	67 % [57; 75]	62 % [51; 71]	73 % [63; 80]	70 % [60; 77]	66 % [56; 75]
OS	89 % [81; 94]	78 % [68; 85]	71 % [60; 80]	89 % [81; 93]	78 % [68; 85]	72 % [61; 80]

Tabelle 3: Raten des ereignisfreien Überlebens (EFS) und des Gesamtüberlebens (OS) [95%-Konfidenzintervall] bei Patienten mit Erkrankungsanzeichen zu Studienbeginn (kein vollständiges Ansprechen auf Erstbehandlung)

Wirksamkeit	ohne IL-2 N=73			mit IL-2 N=76		
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
EFS	67 % [55; 76]	58 % [45; 69]	46 % [33; 58]	72 % [60; 81]	62 % [49; 72]	54 % [41; 65]
OS	83 % [72; 90]	73 % [61; 82]	54 % [40; 66]	86 % [75; 92]	71 % [58; 80]	63 % [50; 74]

### Immunogenität

Die Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff (anti-drug antibodies, ADA) ist ein Klasseneffekt von monoklonalen chimären Antikörpern. Insgesamt wurden bei 65 (62 %) der 105 untersuchten Patienten messbare ADA-Titer nachgewiesen.

Angesichts der Einschränkungen der bioanalytischen Methoden reichen die Daten derzeit nicht aus, um die Auswirkungen der Bildung von ADA auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter sowie auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Dinutuximab beta zu bewerten.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dinutuximab beta EUSA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Neuroblastom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aus ethischen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Verteilung

Berechnungen der pharmakokinetischen Parameter für Dinutuximab beta beruhen auf Messungen mit nicht validierten bioanalytischen Methoden. Dies muss bei der Interpretation der nachstehend aufgeführten pharmakokinetischen Parameter ( $C_{max}$ , Exposition, Halbwertszeit) berücksichtigt werden.

Die Pharmakokinetik von Dinutuximab beta wurde, basierend auf einer 10-tägigen kontinuierlichen intravenösen Infusion von  $10 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$  (entspricht einer Gesamtdosis von  $100 \text{ mg/m}^2/\text{Zyklus}$ ), in den Studien 1 und 2 untersucht. Die mittleren  $C_{max}$ -Werte im Plasma (ca. 12 Mikrogramm/ml) wurden am letzten Infusionstag erreicht. Die mittleren während 8-stündiger Infusionen ( $20 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$  an fünf aufeinanderfolgenden Tagen) beobachteten  $C_{max}$ -Werte im Plasma wurden in einer weiteren Studie ( $n=15$ ) bestimmt. Die beobachteten  $C_{max}$ -Werte waren geringfügig höher (16,5 Mikrogramm/ml) und wurden bei der fünften Infusion erreicht.

### Biotransformation

Dinutuximab beta 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 in den Studien 1 und 2 beobachtete Halbwertszeit lag im Bereich von 190 Stunden, d. h. 8 Tagen.

### Besondere Patientengruppen

Zur Untersuchung des Einflusses von Kovariaten wurde ein Ansatz der populationspharmakokinetischen Modellierung angewendet. Das populationspharmakokinetische Modell umfasste allometrische Skalierung (Referenzgewicht 18,1 kg) der Clearance und des Verteilungsvolumens mit Exponenten von 0,75 bzw. 1.

Es wird prognostiziert, dass die Exposition ( $C_{max}$  und  $AUC_{24h}$  an Tag 1 und Tag 10 während einer 10-tägigen Infusion) bei Patienten bis einschließlich 12 Jahre ähnlich ist und bei älteren, schwereren Patienten leicht abnimmt. Es wurde kein Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Pharmakokinetik von Dinutuximab beta festgestellt; allerdings sind die Daten zu Kindern unter 2 Jahren äußerst begrenzt und reichen nicht für eine Dosisermittlung aus.

Es wurde festgestellt, dass die Bildung von ADA Auswirkungen auf das Verteilungsvolumen hat (Anstieg des Volumens um 37 %). Daher wird prognostiziert, dass die Bildung von ADA innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung und unter Nicht-Steady-state-Bedingungen eine geringfügige Auswirkung (Verringerung von weniger als 10 %) auf die Exposition hat. Nach Erreichen des Steady state wird mit und ohne Bildung von ADA kein Unterschied bezüglich der Exposition prognostiziert.

Marker für die Funktion der Nieren (eGFR) und der Leber (Bilirubin) haben keinen Zusammenhang mit der Exposition gezeigt ( $C_{max}$  und  $AUC_{24h}$  an Tag 1 und Tag 10 während einer 10-tägigen Infusion).

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

#### Allgemeine Toxizität

Dinutuximab beta wurde männlichen und weiblichen jugendlichen Meerschweinchen sowie männlichen und weiblichen jungen Javaneraffen im Rahmen von Schemata mit wiederholter Dosisgabe verabreicht, bei denen die empfohlene klinische Dosis überschritten wurde. Beachtenswerte Ergebnisse waren Veränderungen (Verringerung) des Thymusgewichts sowie Veränderungen des Knochenmarks (Atrophie, die die myeloiden und erythroiden Vorläuferzelllinien betraf). Die Veränderungen des Knochenmarks fielen geringfügig bis hochgradig aus und klangen nach Absetzen der Gabe wieder ab. Bei Affen wurden keine Auswirkungen auf die kardiovaskulären Funktionen (EKG, Blutdruck) beobachtet.

#### Sonstige

Es wurden keine präklinischen Studien zur Beurteilung der potenziellen Kanzerogenität, der Genotoxizität oder der Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität von Dinutuximab beta durchgeführt. Im Rahmen von Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosisgabe an Meerschweinchen und Javaneraffen wurden bei Expositionshöhen, die über den klinischen Werten lagen, keine negativen Wirkungen von Dinutuximab beta auf die Fortpflanzungsorgane beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Histidin  
Sucrose  
Polysorbat 20  
Wasser für Injektionszwecke  
Salzsäure (zur pH-Einstellung)

### **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:

2 Jahre

#### Verdünnte Lösung (Infusionslösung)

Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch wurde für bis zu 48 Stunden bei 25 °C (50-ml-Spritze) und für bis zu 7 Tage bei 37 °C (250-ml-Infusionsbeutel) nachgewiesen, nachdem das Arzneimittel insgesamt 72 Stunden lang in einem Kühlschrank (2 °C– 8 °C) gelagert wurde (siehe Abschnitt 6.6).

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und Lagerbedingungen im Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders; sie betragen in der Regel nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, es sei denn, die Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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**

Durchstechflasche aus Klarglas Typ I (6 ml) mit einem Halobutyl-Gummistopfen und einer Flip-off-Bördelkappe aus Aluminium, die ein extrahierbares Mindestvolumen von 4,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält.

Jeder Umkarton enthält 1 Durchstechflasche.

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

Die Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden. Die Lösung darf keiner direkten Sonneneinstrahlung und keiner Hitze ausgesetzt werden.

Die patientenspezifische tägliche Dosis Dinutuximab beta EUSA wird auf der Grundlage der Körperoberfläche berechnet (siehe Abschnitt 4.2).

Dinutuximab beta EUSA ist unter aseptischen Bedingungen mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung, die 1 % Humanalbumin enthält (z. B. 5 ml Humanalbumin 20 % pro 100 ml Natriumchloridlösung) auf die patientenspezifische Konzentration/Dosis zu verdünnen.

Bei kontinuierlichen Infusionen kann die Infusionslösung täglich frisch oder in ausreichender Menge für bis zu 5 Tage kontinuierlicher Infusion hergestellt werden. Die tägliche Dosis beträgt 10 mg/m<sup>2</sup>. Die Menge der täglich zu infundierenden Lösung (innerhalb eines Behandlungszyklus von 10 aufeinanderfolgenden Tagen) sollte 48 ml betragen; dies entspricht 240 ml für eine 5-Tages-Dosis. Es wird empfohlen, 50 ml Lösung in einer 50-ml-Spritze oder 250 ml Lösung in einem für die eingesetzte Infusionspumpe geeigneten Infusionsbeutel herzustellen, d. h. einen Überschuss von 2 ml (Spritze) bzw. 10 ml (Infusionsbeutel), um den Totvolumina der Infusionssysteme Rechnung zu tragen.

Bei täglich wiederholten 8-stündigen Infusionen beträgt die tägliche Dosis 20 mg/m<sup>2</sup>, und die berechnete Dosis sollte in 100 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), die 1 % Humanalbumin enthalten, verdünnt werden.

Die Infusionslösung ist über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter zu verabreichen. Weitere gleichzeitig intravenös verabreichte Substanzen sind über einen separaten Infusionskatheter zu verabreichen. Das Behältnis ist vor der Verabreichung visuell auf Partikel zu überprüfen. Es wird empfohlen, während der Infusion einen 0,22-Mikrometer-Inline-Filter zu verwenden.

Für kontinuierliche Infusionen kann ein beliebiges Medizinprodukt, das für die Infusion mit einer Rate von 2 ml pro Stunde geeignet ist, eingesetzt werden, z. B. Infusionsspritzenpumpen/Perfusoren oder elektronische tragbare Infusionspumpen. Es gilt zu beachten, dass elastomere Pumpen in Kombination mit Inline-Filtern nicht als geeignet betrachtet werden.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

EUSA Pharma (UK) Limited  
Breakspear Park, Breakspear Way  
Hemel Hempstead  
HP2 4TZ  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1191/001

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Mai 2017

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE  
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER  
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- 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**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON  
MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER  
„AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Rentschler Biotechnologie GmbH  
Erwin-Rentschler-Straße 21  
Laupheim, Baden-Württemberg  
88471  
Deutschland

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Andersonbrecon (UK) Limited  
Units 2-7, Wye Valley Business Park  
Brecon Road, Hay-On-Wye, Hereford  
HR3 5PG  
Vereinigtes Königreich

**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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in 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) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.  
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung 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 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).

**E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUßERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

Dies ist eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Für die Erhebung von Daten zu Schmerzen und deren Behandlung, deren Auswirkung auf das periphere und zentrale Nervensystem, einschließlich Sehstörungen, sowie zur langfristigen Sicherheit und Wirkung sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer Studie auf der Grundlage von Daten einreichen, die einem Register von Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom entnommen wurden.	Vorzulegende Jahresberichte
Für die bessere Festlegung der Dosierung bei Kindern für alle Altersgruppen und der Wirkung von HACA auf PD sowie Wirksamkeit und Sicherheit, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer Bewertung von Plasmaproben einreichen, die gemäß einem vereinbarten Protokoll in den Studien APN311-202v1-2-3 und APN311-304 Patienten entnommen wurden.	31. Dezember 2019
Für die Bewertung der Zusatzwirkung von IL-2 bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Neuroblastom wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie APN311-202v3 einreichen.	31. Dezember 2021
Für die Bewertung der Wirkung des langfristigen Überlebens von Dinutuximab wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mindestens Daten zum fünfjährigen Überleben von Patienten der Studien APN311-202 und APN311-302 einreichen.	31. Dezember 2021

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON**

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

Dinutuximab beta EUSA 4,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Dinutuximab beta

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

1 ml Konzentrat enthält 4,5 mg Dinutuximab beta.  
Jede 4,5-ml-Durchstechflasche enthält 20 mg Dinutuximab beta.

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

Histidin, Sucrose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure.

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

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche  
20 mg/4,5 ml

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

Packungsbeilage beachten.  
Zur intravenösen Anwendung.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
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**

EUSA Pharma (UK) Limited, Breakspear Park, Breakspear Way, Hemel Hempstead, HP2 4TZ, Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1191/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Dinutuximab beta EUSA

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Dinutuximab beta EUSA 4,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Dinutuximab beta  
Zur intravenösen Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

20 mg/4,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Dinutuximab beta EUSA 4,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Dinutuximab beta

▼ 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.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung 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, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Dinutuximab beta EUSA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Dinutuximab beta EUSA beachten?
3. Wie ist Dinutuximab beta EUSA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dinutuximab beta EUSA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Dinutuximab beta EUSA und wofür wird es angewendet?

Dinutuximab beta EUSA enthält Dinutuximab beta, einen Wirkstoff, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die „monoklonale Antikörper“ genannt werden. Dabei handelt es sich um Proteine, die andere einzigartige Proteine im Körper gezielt erkennen und sich daran anhaften. Dinutuximab beta haftet sich an das Molekül mit der Bezeichnung Disialogangliosid 2 (GD2) an, das auf Krebszellen vorhanden ist; dadurch wird das Immunsystem des Körpers aktiviert und dazu stimuliert, die Krebszellen anzugreifen.

Dinutuximab beta EUSA wird **zur Behandlung von Neuroblastomen angewendet**, bei denen ein hohes Risiko besteht, dass sie nach einer Reihe von Behandlungen, einschließlich Stammzelltransplantation zum Wiederaufbau des Immunsystems, zurückkehren. Das Arzneimittel wird außerdem zur Behandlung von Neuroblastomen angewendet, die zurückgekehrt (rezidiert) sind oder mit vorherigen Therapien nicht vollständig behandelt werden konnten.

Vor der Behandlung eines rezidierten Neuroblastoms wird Ihr behandelnder Arzt alle aktiv fortschreitenden Erkrankungen durch andere geeignete Maßnahmen stabilisieren.

Ihr Arzt wird außerdem entscheiden, ob die gleichzeitige Verabreichung eines zweiten Arzneimittels, Interleukin-2, zur Behandlung Ihrer Krebserkrankung notwendig ist.

Ein Neuroblastom ist eine Art von Krebs, der aus anomalen Nervenzellen im Körper, insbesondere in den Drüsen über den Nieren, wächst. Es ist eine der während der Kindheit am häufigsten auftretenden Krebsarten.

Das Arzneimittel wird bei Patienten im Alter von 12 Monaten und älter angewendet.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Dinutuximab beta EUSA beachten?

### Dinutuximab beta EUSA darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Dinutuximab beta oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- an akuter Graft-versus-host-Reaktion (GvHR), Grad 3/4 oder chronisch ausgeprägter GvDR leiden.  
Diese Erkrankung ist eine Reaktion, bei der **Zellen von transplantiertem Gewebe Zellen des Empfängers angreifen**.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bevor Sie Dinutuximab beta EUSA erhalten, werden Sie Bluttests unterzogen, um Ihre Leber-, Lungen- Nieren- und Knochenmarksfunktionen zu prüfen.

Wenn Sie Dinutuximab beta EUSA zum ersten Mal erhalten sowie im Laufe der Behandlung werden Sie unter Umständen Folgendes bemerken:

- **Schmerzen**  
Schmerzen sind eine der häufigsten Nebenwirkungen von Dinutuximab beta EUSA. Sie treten in der Regel zu Beginn der Infusion auf. Daher wird Ihnen Ihr Arzt ab 3 Tage vor der Anwendung sowie während der Anwendung von Dinutuximab beta EUSA eine geeignete Schmerztherapie verabreichen.
- **allergische Reaktionen oder andere mit der Infusion zusammenhängende Reaktionen**  
Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen während oder nach der Infusion Reaktionen jeglicher Art auftreten, wie z. B.:
  - Fieber, Schüttelfrost und/oder niedriger Blutdruck
  - Atemnot
  - Hautausschlag, Nesselsucht.Sie werden eine geeignete Behandlung erhalten, um diesen Reaktionen vorzubeugen; außerdem werden Sie während der Infusion mit Dinutuximab beta EUSA engmaschig auf diese Symptome hin überwacht.
- **Flüssigkeitsaustritt aus kleinen Blutgefäßen (Kapillarlecksyndrom)**  
Das Austreten von Blutbestandteilen aus kleinen Blutgefäßen kann zu rasch auftretenden Schwellungen an Armen, Beinen oder anderen Körperteilen führen. Rascher Blutdruckabfall, Schwindel und Atemnot sind weitere Anzeichen.
- **Augenprobleme**  
Möglicherweise bemerken Sie Veränderungen Ihres Sehvermögens.
- **Probleme mit Ihren Nerven**  
Möglicherweise bemerken Sie ein Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Brennen an Ihren Händen, Füßen, Beinen oder Armen, verminderte Empfindung oder Schwäche bei Bewegung.

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Probleme bemerken.

Während Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, wird Ihr Arzt Bluttests durchführen und möglicherweise Augentests vornehmen.

### Kinder

Dieses Arzneimittel sollte Kindern unter 12 Monaten nicht verabreicht werden, da bei dieser Altersgruppe nicht genügend Erfahrungen vorliegen.

## **Einnahme von Dinutuximab beta EUSA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Wenden Sie ab 2 Wochen vor der ersten Dosis Dinutuximab beta EUSA bis 1 Woche nach dem letzten Behandlungszyklus keine **Arzneimittel an, die das Immunsystem unterdrücken**, es sei denn, diese wurden Ihnen von Ihrem Arzt verschrieben. Beispiele für Arzneimittel, die das Immunsystem unterdrücken, sind Kortikosteroide, die eingesetzt werden, um Entzündungen zu lindern oder der Abstoßung eines transplantierten Organs vorzubeugen.

Vermeiden Sie **Impfungen** während der Behandlung mit Dinutuximab beta EUSA sowie 10 Wochen lang danach.

## **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Dinutuximab beta EUSA erhalten. Es wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter 6 Monate lang nach Absetzen der Behandlung mit Dinutuximab beta EUSA Verhütungsmittel anwenden. Sie dürfen Dinutuximab beta EUSA nur anwenden, wenn Ihr Arzt zu dem Schluss kommt, dass der Nutzen gegenüber den Risiken für einen Fötus überwiegt.

Wenn Sie stillen, informieren Sie Ihren Arzt. Während der Behandlung mit Dinutuximab beta EUSA sowie 6 Monate lang nach der letzten Dosis dürfen Sie nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergehen kann.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dinutuximab beta EUSA hat mehrere Nebenwirkungen, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Üben Sie diese Tätigkeiten nicht aus, wenn Ihr Konzentrations- und Reaktionsvermögen beeinträchtigt ist.

## **3. Wie ist Dinutuximab beta EUSA anzuwenden?**

Ein Arzt, der in der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebs erfahren ist, wird Ihre Behandlung überwachen. Sie wird Ihnen im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht. Sie wird Ihnen in eine Ihrer Venen verabreicht (intravenöse Infusion). Dies erfolgt in der Regel mithilfe spezieller Schläuche (Katheter) und einer Pumpe. Während und nach der Infusion werden Sie regelmäßig auf mit der Infusion zusammenhängende Nebenwirkungen überwacht.

Dinutuximab beta EUSA wird Ihnen in fünf Behandlungszyklen zu je 35 Tagen verabreicht, und die Infusion dauert zu Beginn jedes Zyklus 5 oder 10 Tage. Die empfohlene Dosis beträgt **100 mg** Dinutuximab beta **pro Quadratmeter Körperoberfläche pro Behandlungszyklus**. Der Arzt wird Ihre Körperoberfläche anhand Ihrer Körpergröße und Ihres Gewichts berechnen.

Wenn Ihr Arzt die gleichzeitige Verabreichung von Interleukin-2 in Betracht zieht, wird diese Substanz zweimal jeweils an 5 aufeinanderfolgenden Tagen durch Injektion unter die Haut verabreicht (vor und während der Behandlung mit Dinutuximab beta EUSA).

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, **informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal:**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):

- rasch auftretende Schwellungen an Armen, Beinen oder anderen Körperteilen, rascher Blutdruckabfall, Schwindel und Atemnot (Kapillarlecksyndrom)
- jegliche Art von Schmerzen: im Magen, im Rachen, im Brustkorb, im Gesicht, an Händen, Füßen, Beinen oder Armen, im Rücken, im Hals, in den Gelenken oder in den Muskeln
- allergische Reaktion und Zytokin-Freisetzungssyndrom mit Symptomen wie Anschwellen von Gesicht oder Rachen, Atemnot, Schwindel, Nesselsucht, schneller oder spürbarer Herzschlag, niedriger Blutdruck, Ausschlag, Fieber oder Übelkeit.

Weitere Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten sind:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):

- Fieber, Schüttelfrost
- Erbrechen, Durchfall, Verstopfung
- Entzündung im Mund und an den Lippen (Stomatitis)
- Husten
- Juckreiz, Ausschlag
- niedriger Blutdruck, erhöhter Herzschlag
- Sauerstoffmangel
- Anschwellen von Gewebe (im Gesicht, an den Lippen, im Bereich um das Auge, in den unteren Gliedmaßen)
- Gewichtszunahme
- Infektion, insbesondere Infektion in Verbindung mit dem Katheter, der zur Gabe des Arzneimittels verwendet wird
- Kopfschmerzen
- geweitete Pupillen und anomale Pupillenreaktionen
- anomale Ergebnisse in Blut- oder Urintests (Blutkörperchen oder andere Blutbestandteile, Leberfunktion, Nierenfunktion)

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

- lebensbedrohliche Infektion (Sepsis)
- Anfälle
- Unruhe, Angst
- Nervenstörung in den Armen und/oder Beinen (mit anomalen Empfindungen oder Schwäche), Schwindel, Zittern, Muskelspasmen
- Lähmung der Augenmuskeln, verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit, Schwellung der Netzhaut
- Bluthochdruck
- Herzversagen, Flüssigkeit im Bereich des Herzens
- Atemversagen, Flüssigkeit in der Lunge
- plötzliches Verkrampfen der Atemwege (Bronchospasmus, Laryngospasmus), rasche Atmung
- verminderter Appetit, Übelkeit, aufgeblähter Bauch, Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle
- Reaktionen an der Injektionsstelle, Hautprobleme wie z. B. Rötung, trockene Haut, Ekzem, übermäßiges Schwitzen, Reaktion auf Licht
- Unvermögen, Wasser zu lassen, oder Ausscheiden geringerer Urinmengen
- Gewichtsabnahme, Flüssigkeitsverlust (Dehydration)

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

- Schock aufgrund verminderter Menge an Körperflüssigkeit

- Bildung von Blutgerinnseln in den kleinen Blutgefäßen (disseminierte intravaskuläre Gerinnung)
- eine Art von Allergie (Serumkrankheit) mit Fieber, Ausschlag und Entzündung der Gelenke
- eine Erkrankung des Gehirns, die durch Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Sehverlust gekennzeichnet ist (posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom)
- Entzündung des Darms, Schädigung der Leber
- Nierenversagen
- eine Erkrankung, bei der einige der kleinen Venen in der Leber verstopft sind (Venenverschlusskrankheit)

## **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 anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Dinutuximab beta EUSA aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Nach dem Öffnen ist Dinutuximab beta EUSA zur sofortigen Anwendung vorgesehen.

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

### **Was Dinutuximab beta EUSA enthält**

- Der Wirkstoff ist: Dinutuximab beta.  
1 ml Konzentrat enthält 4,5 mg Dinutuximab beta. Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Dinutuximab beta in 4,5 ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Histidin, Sucrose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung).

### **Wie Dinutuximab beta EUSA aussieht und Inhalt der Packung**

Dinutuximab beta EUSA ist eine klare, farblose Flüssigkeit in einer durchsichtigen Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummistopfen und einem Verschluss aus Aluminium. Jeder Umkarton enthält 1 Durchstechflasche.

- **Pharmazeutischer Unternehmer**  
EUSA Pharma (UK) Limited  
Breakspear Park, Breakspear Way  
Hemel Hempstead  
HP2 4TZ  
Vereinigtes Königreich



- **Hersteller**  
Andersonbrecon (UK) Limited  
Units 2-7, Wye Valley Business Park  
Brecon Road, Hay-On-Wye, Hereford  
HR3 5PG  
Vereinigtes Königreich

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

### **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.

### **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Dinutuximab beta EUSA ist auf die Anwendung im Krankenhaus beschränkt und darf nur unter der 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 zu behandeln, in der vollständige Reanimationsmaßnahmen sofort verfügbar sind.

#### Dosierung

Die Behandlung mit Dinutuximab beta besteht aus 5 aufeinanderfolgenden Zyklen zu je 35 Tagen. Die Einzeldosis wird anhand der Körperoberfläche bestimmt und sollte insgesamt  $100 \text{ mg/m}^2$  pro Zyklus betragen.

Es sind zwei Arten der Verabreichung möglich:

- eine kontinuierliche Infusion über die ersten 10 Tage eines jeden Zyklus (insgesamt 240 Stunden), mit einer täglichen Dosis von  $10 \text{ mg/m}^2$
- oder fünf täglich stattfindende Infusionen zu je  $20 \text{ mg/m}^2$ , verabreicht über 8 Stunden an den ersten 5 Tagen eines jeden Zyklus.

Wenn IL-2 mit Dinutuximab beta kombiniert wird, sollte es während jedes Zyklus zweimal jeweils an 5 aufeinanderfolgenden Tagen als subkutane Injektionen verabreicht werden. Die erste 5-tägige Behandlung sollte 7 Tage vor der ersten Infusion mit Dinutuximab beta beginnen. Die zweite 5-tägige Behandlung mit IL-2 sollte gleichzeitig mit der Dinutuximab beta-Infusion (Tage 1 bis 5 eines jeden Zyklus) beginnen. IL-2 wird als  $6 \times 10^6 \text{ IE/m}^2/\text{Tag}$  verabreicht; dies resultiert in einer Gesamtdosis von  $60 \times 10^6 \text{ IE/m}^2/\text{Zyklus}$ .

#### Herstellung der Infusion

Die Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden. Die Lösung darf keiner direkten Sonneneinstrahlung und keiner Hitze ausgesetzt werden.

Die patientenspezifische tägliche Dosis Dinutuximab beta EUSA wird auf der Grundlage der Körperoberfläche berechnet. Dinutuximab beta EUSA ist unter aseptischen Bedingungen mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung, die 1 % Humanalbumin enthält (z. B. 5 ml Humanalbumin 20 % pro 100 ml Natriumchloridlösung) auf die patientenspezifische Konzentration/Dosis zu verdünnen.

- Bei kontinuierlichen Infusionen kann die Infusionslösung täglich frisch oder in ausreichender Menge für bis zu 5 Tage kontinuierlicher Infusion hergestellt werden. Die tägliche Dosis beträgt  $10 \text{ mg/m}^2$ . Die Menge der täglich zu infundierenden Lösung (innerhalb eines Behandlungszyklus von 10 aufeinanderfolgenden Tagen) sollte 48 ml betragen; dies entspricht 240 ml für eine 5-

Tages-Dosis. Es wird empfohlen, 50 ml Lösung in einer 50-ml-Spritze oder 250 ml Lösung in einem für die eingesetzte Infusionspumpe geeigneten Infusionsbeutel herzustellen, d. h. einen Überschuss von 2 ml (Spritze) bzw. 10 ml (Infusionsbeutel), um den Totvolumina der Infusionssysteme Rechnung zu tragen.

- Bei täglich wiederholten Infusionen beträgt die tägliche Dosis  $20 \text{ mg/m}^2$ , und die berechnete Dosis sollte in 100 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), die 1 % Humanalbumin enthalten, verdünnt werden.

#### Verabreichung der Infusion

Die Infusionslösung ist über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter zu verabreichen. Weitere gleichzeitig intravenös verabreichte Substanzen sind über einen separaten Infusionskatheter zu verabreichen. Das Behältnis ist vor der Verabreichung visuell auf Partikel zu überprüfen. Es wird empfohlen, während der Infusion einen 0,22-Mikrometer-Inline-Filter zu verwenden.

Für kontinuierliche Infusionen kann ein beliebiges Medizinprodukt, das für die Infusion mit einer Rate von 2 ml pro Stunde geeignet ist, eingesetzt werden, z. B. Infusionsspritzenpumpen/Perfusoren oder elektronische tragbare Infusionspumpen. Es gilt zu beachten, dass elastomere Pumpen in Kombination mit Inline-Filtern nicht als geeignet betrachtet werden.

#### Lagerung der verdünnten Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch wurde für bis zu 48 Stunden bei 25 °C (50-ml-Spritze) und für bis zu 7 Tage bei 37 °C (250-ml-Infusionsbeutel) nachgewiesen, nachdem das Arzneimittel insgesamt 72 Stunden lang in einem Kühlschrank (2 °C– 8 °C) gelagert wurde.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und Lagerbedingungen im Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders; sie betragen in der Regel nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, es sei denn, die Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

#### Entsorgung

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