

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Unituxin 3,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat bevat 3,5 mg dinutuximab.

Elke flacon bevat 17,5 mg dinutuximab in 5 ml.

Dinutuximab is een chimerisch humaan/murien monoklonaal antilichaam dat wordt geproduceerd in een muriene myeloom-cel lijn (Sp2/0) door DNA-recombinatietechniek.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 5 ml flacon bevat 17,2 mg natrium. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere, kleurloze vloeistof.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Unituxin is geïndiceerd voor de behandeling van hoogrisico neuroblastoom bij patiënten in de leeftijd van 12 maanden tot 17 jaar die eerder inductie-chemotherapie hebben gekregen en ten minste een gedeeltelijke respons hebben vertoond, gevolgd door myeloablatieve therapie en autologe stamceltransplantatie (ASCT). Het wordt toegediend in combinatie met granulocyt-macrofaag-koloniestimulerende factor (GM-CSF), interleukine-2 (IL-2), en isotretinoïne.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Unituxin is uitsluitend geschikt voor gebruik in het ziekenhuis en moet worden toegediend onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van oncologische behandelingen. Het moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die getraind is om ernstige allergische reacties, inclusief anafylaxie, te behandelen in een omgeving waarin alle resuscitatie-voorzieningen onmiddellijk voorhanden zijn.

#### Dosering

Unituxin dient te worden toegediend door intraveneuze infusie over vijf kuren met een dagelijkse dosis van 17,5 mg/m<sup>2</sup>. Het wordt toegediend op Dag 4-7 tijdens kuur 1, 3 en 5 (elke kuur duurt ongeveer 24 dagen) en op Dag 8-11 tijdens kuur 2 en 4 (elke kuur duurt ongeveer 28 dagen).

Het behandelingsschema bestaat uit dinutuximab, GM-CSF, IL-2 en isotretinoïne, toegediend over zes opeenvolgende kuren. Het volledige doseerschema is weergegeven in Tabel 1 en Tabel 2.

**Tabel 1:** Doseerschema voor Unituxin, GM-CSF en isotretinoïne van kuur 1, 3 en 5

Dag	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								
Isotretinoïne <sup>3</sup>											X	X	X	X	X

<sup>1</sup> Granulocyt-macrofaag koloniestimulerende factor (GM-CSF): 250 µg/m<sup>2</sup>/dag, toegediend door subcutane injectie (ten stelligste aanbevolen) of intraveneuze infusie gedurende 2 uur.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/dag, toegediend door intraveneuze infusie gedurende 10-20 uur.

<sup>3</sup> Isotretinoïne: voor een lichaamsgewicht van meer dan 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags oraal toegediend voor een totale dosis van 160 mg/m<sup>2</sup>/dag; voor een lichaamsgewicht tot 12 kg: 2,67 mg/kg tweemaal daags oraal toegediend voor een totale dagelijkse dosis van 5,33 mg/kg/dag (dosis afronden naar de dichtstbijzijnde afleesbare decimale mg)

**Tabel 2:** Doseerschema voor Unituxin en IL-2 van kuur 2 en 4 en doseerschema voor isotretinoïne van kuur 2, 4 en 6

Dag	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		
Isotretinoïne <sup>3</sup>													X

<sup>1</sup> Interleukine-2 (IL-2): 3 MIE/m<sup>2</sup>/dag toegediend door continue intraveneuze infusie gedurende 96 uur op Dag 1-4 en 4,5 MIE/m<sup>2</sup>/dag op Dag 8-11.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/dag, toegediend door intraveneuze infusie gedurende 10-20 uur.

<sup>3</sup> Isotretinoïne: voor een lichaamsgewicht van meer dan 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags oraal toegediend voor een totale dosis van 160 mg/m<sup>2</sup>/dag; voor een lichaamsgewicht tot 12 kg: 2,67 mg/kg tweemaal daags oraal toegediend voor een totale dagelijkse dosis van 5,33 mg/kg/dag (dosis afronden naar de dichtstbijzijnde afleesbare decimale mg).

Raadpleeg Tabel 3 voor een lijst met criteria die moeten worden geëvalueerd alvorens te beginnen met elke behandelingskuur.

**Tabel 3:** Klinische criteria die moeten worden geëvalueerd vóór aanvang van elke behandelingskuur met Unituxin

<b>Toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel (CZS)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stel de aanvang van de kuur uit tot de toxiciteit voor het CZS Graad 1 is of is verdwenen en/of de epilepsiestoornis onder controle is.</li> </ul>
<b>Leverfunctiestoornis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stel de aanvang van de eerste kuur uit tot alanineaminotransferase (ALAT) lager is dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN). Stel de aanvang van kuur 2-6 uit tot ALAT lager is dan 10 keer ULN.</li> </ul>
<b>Trombocytopenie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stel de aanvang van de kuur uit tot het aantal bloedplaatjes ten minste 20.000/µl bedraagt.</li> <li>Als de patiënt CZS-metastasen heeft, stel dan de aanvang van de kuur uit en dien een bloedplaatjestransfusie toe om het aantal bloedplaatjes op ten minste 50.000/µl te houden.</li> </ul>
<b>Ademhalingsfunctiestoornis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stel de aanvang van de kuur uit tot de dyspneu in rust voorbij is en/of de perifere zuurstofsaturatie ten minste 94% bij omgevingslucht is.</li> </ul>
<b>Nierfunctiestoornis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stel de aanvang van de kuur uit tot de creatinineklaring of glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) ten minste 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> is.</li> </ul>
<b>Systemische infectie of sepsis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stel de aanvang van de kuur uit tot de systemische infectie of sepsis voorbij is.</li> </ul>
<b>Leukopenie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stel de aanvang van de eerste kuur uit tot de absolute fagocytentelling (APC) ten minste 1.000/µl is.</li> </ul>

Naast de bovenstaande criteria is het oordeel van de clinicus van doorslaggevend belang bij de evaluatie van de cardiovasculaire functies van de patiënt.

### Dosisaanpassing

Tabel 4 verschaft richtlijnen voor dosisaanpassing voor dinutuximab, GM-CSF en IL-2. Als de patiënten aan de criteria voor stopzetting van deze geneesmiddelen voldoen, kan de behandeling worden voortgezet met isotretinoïne op geleide van de klinische respons.

**Tabel 4:** Richtlijnen voor dosisaanpassing voor de behandeling van behandelingsgerelateerde bijwerkingen tijdens toediening van dinutuximab in combinatie met GM-CSF, IL-2 en isotretinoïne

<b>Allergische reacties</b>	
<i>Graad 1 of 2</i>	
Aanvang van de symptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verminder de infusiesnelheid tot 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u.</li> <li>• Pas ondersteunende maatregelen toe (zie rubriek 4.4).</li> </ul>
Na resolutie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hervat de infusie met de oorspronkelijke snelheid. Verminder de snelheid tot 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u indien dit niet wordt verdragen.</li> </ul>
<i>Graad 3 of 4</i>	
Aanvang van de symptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop onmiddellijk met dinutuximab en intraveneus GM-CSF of IL-2.</li> <li>• Pas ondersteunende maatregelen toe (zie rubriek 4.4).</li> </ul>
Na resolutie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Als klachten en verschijnselen met de bovenstaande maatregelen snel verdwijnen, kan infusie met dinutuximab worden hervat met een snelheid van 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u.</li> <li>• Hervat GM-CSF of IL-2 met vóór de volgende dag.</li> <li>• Dien, voor GM-CSF-kuren, vanaf de volgende dag 50% van de dosis GM-CSF toe; GM-CSF kan, indien goed verdragen, in volledige dosis worden toegediend na toediening van dinutuximab voor die kuur.</li> <li>• Dien, voor IL-2-kuren, vanaf de volgende dag 50% van de dosis IL-2 toe en ga verder voor de rest van de kuur.</li> <li>• Als de symptomen terugkeren met de toevoeging van GM-CSF of IL-2, stop dan met het toedienen van GM-CSF of IL-2 en dinutuximab.</li> <li>• Als de symptomen de volgende dag verdwenen zijn, hervat dinutuximab met de verdragen snelheid zonder GM-CSF of IL-2.</li> </ul>
Terugval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop met dinutuximab en GM-CSF of IL-2 voor die dag.</li> <li>• Als de symptomen die dag verdwijnen, de volgende dag de premedicatie op de intensivereafdeling hervatten (zie rubriek 4.4).</li> </ul>
Volgende kuren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behoud de verdragen infusiesnelheid voor dinutuximab voor alle volgende kuren met GM-CSF of IL-2.</li> </ul>
<b>Anafylaxie</b>	
<i>Graad 3 of 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2 definitief.</li> </ul>
<b>Capillaireleksyndroom</b>	
<i>Graad 3 (ernstig)</i>	
Aanvang van de symptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop dinutuximab en intraveneus GM-CSF of IL-2.</li> <li>• Pas ondersteunende maatregelen toe (zie rubriek 4.4).</li> </ul>
Na resolutie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hervat dinutuximab met infusiesnelheid 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u.</li> <li>• Hervat GM-CSF of IL-2 de volgende dag met 50% van de dosis tot de laatste dosis dinutuximab voor die kuur.</li> </ul>
Volgende kuren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Als de patiënt 50% van de dosis GM-CSF of IL-2 verdroeg, start dan met deze dosis en met een snelheid voor dinutuximab van 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u. Als dit goed wordt verdragen, verhoog de GM-CSF- of IL-2-dosis dan de volgende dag tot de volledige dosis.</li> <li>• Als GM-CSF niet wordt verdragen bij 50% van de dosis moet voor de</li> </ul>

	<p>rest van de GM-CSF-kuren alleen dinutuximab worden toegediend.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Als IL-2 niet wordt verdragen bij 50% van de dosis, vervang dit dan door GM-CSF voor de rest van de IL-2-kuren.</li> </ul>
<b>Graad 4 (levensbedreigend)</b>	
Aanvang van de symptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop met dinutuximab en GM-CSF of IL-2 voor die kuur.</li> <li>Pas ondersteunende maatregelen toe (zie rubriek 4.4).</li> </ul>
Volgende kuren	<ul style="list-style-type: none"> <li>Als er capillaireleksyndroom optrad tijdens de IL-2-kuur, vervang deze kuur dan door GM-CSF voor de rest van de IL-2-kuren.</li> <li>Als capillaireleksyndroom optrad tijdens de GM-CSF-kuur, dien dan alleen dinutuximab toe tijdens de volgende GM-CSF-kuren.</li> </ul>
<b>Hyponatriëmie</b>	
<i>Graad 4 (levensbedreigend) – &lt; 120 mmol/l ondanks geschikte vloeistofbehandeling</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2 definitief.</li> </ul>
<b>Hypotensie</b>	
<i>Symptomatische en/of systolische BD lager dan 70 mmHg of een verlaging van meer dan 15% ten opzichte van baseline</i>	
Aanvang van de symptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop dinutuximab en intraveneus GM-CSF of IL-2.</li> <li>Pas ondersteunende maatregelen toe (zie rubriek 4.4).</li> </ul>
Na resolutie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hervat dinutuximab met infusiesnelheid 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u.</li> <li>Als de bloeddruk (BD) stabiel blijft gedurende ten minste 2 uur, hervat dan GM-CSF of IL-2.</li> <li>Als de BD stabiel blijft gedurende ten minste 2 uur na hervatting van GM-CSF of IL-2, verhoog dan de dinutuximab-infusiesnelheid tot 1,75 mg/m<sup>2</sup>/u.</li> </ul>
Terugval	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2.</li> <li>Hervat dinutuximab met infusiesnelheid 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u zodra de BD stabiel is.</li> </ul>
Na resolutie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hervat GM-CSF of IL-2 de volgende dag met 50% van de dosis als de BD stabiel blijft.</li> <li>Start GM-CSF of IL-2 met 50% van de dosis wanneer toegediend met dinutuximab. Verhoog vervolgens tot de volledige dosis voor de rest van de kuur, indien dit goed wordt verdragen.</li> <li>Als GM-CSF niet wordt verdragen bij 50% van de dosis, dien dan alleen dinutuximab toe voor de rest van de kuur.</li> <li>Als IL-2 niet wordt verdragen bij 50% van de dosis, dien dan alleen dinutuximab toe voor de rest van de kuur.</li> </ul>
Volgende kuren	<ul style="list-style-type: none"> <li>Start GM-CSF of IL-2 met 50% van de dosis en verhoog de volgende dag tot de volledige dosis, indien dit goed wordt verdragen.</li> <li>Als GM-CSF niet wordt verdragen bij 50% van de dosis, dien dan alleen dinutuximab toe voor de rest van de GM-CSF-kuren.</li> <li>Als IL-2 niet wordt verdragen bij 50% van de dosis, vervang dit dan door GM-CSF voor de rest van de IL-2-kuren.</li> </ul>
<b>Neurologische stoornissen van het oog</b>	
<i>Gedilateerde pupil met trage lichtreflex</i>	
Aanvang van de symptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2.</li> </ul>
Na resolutie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dien dinutuximab toe met infusiesnelheid 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u en hervat GM-CSF of IL-2.</li> </ul>
Terugval	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop met dinutuximab, GM-CSF en IL-2 voor de rest van de kuren.</li> </ul>
Volgende kuren	<ul style="list-style-type: none"> <li>Als afwijkingen stabiel blijven of verbeteren vóór de volgende kuur, dien dan dinutuximab toe met infusiesnelheid 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u en geef een volledige dosis GM-CSF of IL-2.</li> <li>Indien dit wordt verdragen zonder verergering van de symptomen, dien dan dinutuximab toe met infusiesnelheid 1,75 mg/m<sup>2</sup>/u voor de</li> </ul>

	volgende kuren. <ul style="list-style-type: none"> <li>Als de symptomen terugkeren, stop dan met dinutuximab, GM-CSF en IL-2 voor de rest van de kuren.</li> </ul>
<b>Serumziekte</b>	
<i>Graad 4 (levensbedreigend)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2 definitief.</li> </ul>
<b>Systemische infectie of sepsis</b>	
<i>Graad 3 of 4</i>	
Aanvang van de symptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop met dinutuximab en GM-CSF of IL-2 voor de rest van de kuur.</li> </ul>
Na resolutie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ga verder met de volgende geplande dinutuximab- en GM-CSF- of IL-2-kuren.</li> </ul>
<b>Pijn</b>	
<i>Graad 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2.</li> </ul>
<b>Perifere neuropathie</b>	
<i>Graad 2 perifere motorische neuropathie</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2 definitief.</li> </ul>
<i>Graad 3 (sensorische veranderingen gedurende meer dan 2 weken, objectieve motorische zwakheid) of Graad 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2.</li> </ul>
<b>Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2 definitief.</li> </ul>

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Unituxin bij kinderen jonger dan 12 maanden zijn nog niet vastgesteld.

#### Wijze van toediening

Unituxin mag niet worden toegediend als een intraveneuze push of bolus. Het dient te worden toegediend middels intraveneuze infusie gedurende 10 uur. De infusie wordt gestart met een snelheid van 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u en wordt gedurende 30 minuten op deze snelheid gehouden; de snelheid wordt vervolgens verhoogd tot 1,75 mg/m<sup>2</sup>/u en, indien dit goed wordt verdragen, gedurende de rest van de infusie op deze snelheid gehouden. De duur van de infusie kan worden verlengd tot 20 uur om reacties tijdens infusie (zie rubriek 4.4 en 4.8) die onvoldoende reageren op andere ondersteunende maatregelen te helpen minimaliseren. De infusie moet worden beëindigd na 20 uur, zelfs als de volledige dosis binnen dit tijds kader niet kon worden toegediend.

Premedicatie dient steeds overwogen te worden vóór aanvang van elke infusie (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid (Graad 4) voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Allergische reacties

Antihistamine-premedicatie (bv. hydroxyzine of difenhydramine) dient te worden toegediend middels intraveneuze injectie ongeveer 20 minuten vóór aanvang van elke dinutuximab-infusie. Het is aanbevolen om het antihistaminicum om de 4-6 uur te herhalen zoals vereist tijdens infusie van Unituxin. Patiënten dienen gedurende 4 uur na voltooiing van de Unituxin-infusie te worden opgevolgd voor klachten en

verschijnselen van infusiereacties.

Epinefrine (adrenaline) en hydrocortison voor intraveneuze toediening dienen onmiddellijk aan het bed voorhanden te zijn tijdens toediening van dinutuximab om levensbedreigende allergische reacties te bestrijden. Het is aanbevolen om bij behandeling van dergelijke reacties hydrocortison toe te dienen middels intraveneuze bolus, en epinefrine toe te dienen middels intraveneuze bolus om de 3-5 minuten op geleide van de klinische respons.

Afhankelijk van de ernst van de allergische reactie dient de infusiesnelheid te worden verlaagd of de behandeling te worden stopgezet (zie rubriek 4.2 en 4.8).

#### Capillaireleksyndroom

De kans op capillaireleksyndroom is groter wanneer dinutuximab gelijktijdig wordt toegediend met IL-2. Het is aanbevolen om oraal metolazon of intraveneuze furosemide om de 6-12 uur toe te dienen, zoals vereist. Supplementaire zuurstof, ademhalingsondersteuning en albuminevervangings therapie dienen te worden toegepast op geleide van de klinische respons.

Kenmerkende klachten en verschijnselen zijn onder andere hypotensie, gegeneraliseerd oedeem, ascites, dyspneu, longoedeem en acuut nierfalen geassocieerd met hypoalbuminemie en hemoconcentratie.

#### Pijn

Ernstige pijn (Graad 3 of 4) treedt het vaakst op tijdens de eerste vierdaagse kuur met dinutuximab en neemt vaak af tijdens volgende kuren.

Voor ernstige pijn dient de infusiesnelheid van Unituxin te worden verlaagd tot 0,875 mg/m<sup>2</sup>/uur. Unituxin dient te worden stopgezet als de pijn onvoldoende onder controle kan worden gehouden ondanks verlaging van de infusiesnelheid en toepassing van maximaal ondersteunende maatregelen (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Paracetamol dient oraal te worden toegediend 20 minuten vóór aanvang van elke dinutuximab-infusie en dient elke 4-6 uur te worden herhaald, indien nodig. Wanneer gelijktijdig IL-2 wordt toegediend is regelmatige toediening om de 4-6 uur aanbevolen. Bij aanhoudende pijn dient ibuprofen om de 6 uur oraal te worden toegediend tussen de doses paracetamol. Ibuprofen mag niet worden toegediend bij aangetoonde trombocytopenie, bloeding of nierfunctiestoornis.

Het is aanbevolen een opioïd, zoals morfinesulfaat, middels intraveneuze infusie toe te dienen vóór elke dinutuximab-infusie en voort te zetten als een intraveneuze infusie tijdens en tot 2 uur na voltooiing van de behandeling. Het is aanbevolen om, indien nodig, additionele intraveneuze bolusdoses van een opioïd toe te dienen voor behandeling van pijn tot eenmaal om de 2 uur tijdens dinutuximab-infusie. Als morfine niet wordt verdragen, kan fentanyl of hydromorfon worden gebruikt.

Lidocaïne kan worden toegediend als een intraveneuze infusie (2 mg/kg in 50 ml 0,9% natriumchlorideoplossing) gedurende 30 minuten vóór aanvang van elke dinutuximab-infusie en voortgezet via intraveneuze infusie met een snelheid van 1 mg/kg/u tot 2 uur na voltooiing van de behandeling. Lidocaïne-infusie dient te worden stopgezet als de patiënt duizeligheid, periorale gevoelloosheid, of tinnitus ontwikkelt.

Gabapentine kan worden toegediend bij aanvang van de morfine-premedicatie in een orale dosis van 10 mg/kg/dag. De dosis kan vervolgens worden verhoogd (tot maximaal 60 mg/kg/dag of 3600 mg/dag), indien nodig, voor behandeling van pijn.

#### Hypotensie

Intraveneus 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (10 ml/kg) dient te worden toegediend gedurende één uur vlak voor infusie van dinutuximab. Wanneer hypotensie optreedt, kan dit worden herhaald, of intraveneus albumine of erythrocytenconcentraat kunnen worden toegediend op geleide van de klinische respons. Het is aanbevolen om, indien nodig, ook vasopressortherapie toe te dienen om een

adequate perfusiedruk te herstellen.

#### Neurologische stoornissen van het oog

Er kunnen oogandoeningen optreden, vooral bij herhaalde kuren (zie rubriek 4.8). Deze veranderingen verdwijnen na verloop van tijd gewoonlijk vanzelf. Patiënten dienen vóór aanvang van de behandeling een oftalmologisch onderzoek te ondergaan en te worden opgevolgd voor veranderingen in de visus.

#### Leverfunctiestoornis

Regelmatige opvolging van de leverfunctie is aanbevolen tijdens dinutuximab-immunotherapie.

#### Systemische infecties

Patiënten hebben kenmerkend een centraal veneuze katheter in situ en kunnen als gevolg van eerdere ASCT immuungecompromitteerd zijn tijdens behandeling en zodoende risico lopen op het ontwikkelen van een systemische infectie. Patiënten mogen geen verschijnselen vertonen van systemische infectie en elke geïdentificeerde infectie dient onder controle te zijn alvorens met de behandeling te beginnen.

#### Afwijkende uitslagen in laboratoriumtests

Er werden afwijkende uitslagen voor elektrolyten gerapporteerd bij patiënten die Unituxin kregen (zie rubriek 4.8). Elektrolyten dienen dagelijks te worden opgevolgd tijdens behandeling met Unituxin.

#### Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom

Hemolytisch-uremisch syndroom zonder gedocumenteerde infectie en resulterend in nierinsufficiëntie, afwijkende elektrolytuitslagen, anemie en hypertensie werden gerapporteerd. Er dienen ondersteunende maatregelen te worden toegepast, waaronder controle van hydratatiestatus, afwijkende elektrolytuitslagen, hypertensie en anemie.

#### Natriuminname

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Dit betekent dat het nagenoeg 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Een risico op interacties met gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten.

#### Corticosteroiden

Het is niet aanbevolen om systemische corticosteroiden te gebruiken door de mogelijke verstoring van immuunactivatie die noodzakelijk is voor de therapeutische werking van dinutuximab.

#### Intraveneus immunoglobuline

Het is niet aanbevolen om intraveneus immunoglobuline te gebruiken na ASCT. Indien nodig moet het gebruik ervan worden beperkt tot de eerste 100 dagen na ASCT, omdat immunoglobuline de dinutuximab-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit kan verstoren. Immunoglobuline mag niet worden toegediend binnen de twee weken vóór en één week na voltooiing van elke kuur Unituxin.

#### Farmacokinetische interacties

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

#### Farmacodynamische interacties

De kans op ernstige allergische reacties is groter wanneer dinutuximab gelijktijdig wordt toegediend met IL-2. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer beide geneesmiddelen worden gecombineerd (zie rubriek 4.4).



## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dinutuximab bij zwangere vrouwen.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Unituxin wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Het is aanbevolen dat vrouwen die zwanger kunnen worden gedurende 6 maanden na stopzetting van behandeling met Unituxin anticonceptie blijven gebruiken.

### Borstvoeding

Het is bekend dat humaan IgG wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van dinutuximab in de moedermelk. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Unituxin. De aanbevolen tijdspanne tussen stopzetting van behandeling en borstvoeding is 6 maanden.

### Vruchtbaarheid

De effecten van dinutuximab op de vruchtbaarheid bij mensen is onbekend. Er werden geen vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd bij dieren. Er werden bij mannelijke en vrouwelijke ratten echter geen bijwerkingen op de voortplantingsorganen waargenomen (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Unituxin heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen gerapporteerd in vier klinische studies (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A en DIV-NB-201) naar dinutuximab bij patiënten (N=984) met hoogrisico neuroblastoom zijn samengevat in Tabel 5. Bijwerkingen zijn gedefinieerd als die bijwerkingen die vaker optraden in de groep die met dinutuximab, GM-CSF, IL-2 en isotretinoïne werd behandeld in vergelijking met de controlegroep die met isotretinoïne werd behandeld tijdens de gerandomiseerde, gecontroleerde, hoofdstudie ANBL0032, en die een plausibel mechanistisch verband houden met behandeling met dinutuximab. Origineel gerapporteerde termen werden gecodeerd tot voorkeurstermen (aan de hand van de *Medical Dictionary for Regulatory Activities* [MedDRA]).

Tabel 5 vat bijwerkingen samen die werden gerapporteerd wanneer dinutuximab werd toegediend in combinatie met GM-CSF, IL-2 en isotretinoïne. Aangezien dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met GM-CSF, IL-2 en isotretinoïne, is het moeilijk het oorzakelijk verband van elke bijwerking met een specifiek geneesmiddel te bepalen.

De meest voorkomende (bij meer dan 30% van de patiënten) bijwerkingen die werden gerapporteerd tijdens de neuroblastoomstudies waren hypotensie (67%), pijn (66%), overgevoeligheid (56%), pyrexie (53%), urticaria (49%), capillaireleksyndroom (45%), anemie (45%), hypokaliëmie (41%), verminderd aantal bloedplaatjes (40%), hyponatriëmie (37%), verhoogde alanineaminotransferase (35%), verlaagd aantal lymfocyten (34%) en verlaagd aantal neutrofielen (31%). Er werden ook additionele bijwerkingen gerapporteerd die kenmerkend zijn voor een allergische respons – inclusief anafylactische reactie (18%) en bronchospasme (4%).

### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen gerapporteerd voor proefpersonen die dinutuximab kregen in combinatie met GM-CSF, IL-2 en isotretinoïne zijn samengevat in Tabel 5. Deze bijwerkingen worden voorgesteld volgens de MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequentie categorieën zijn gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak

( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen voorgesteld naar afnemende ernst.

**Tabel 5:** Bijwerkingen die optraden tijdens studies bij patiënten met hoogrisico neuroblastoom die dinutuximab kregen in combinatie met GM-CSF, IL-2 en isotretinoïne.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen		Instrumentgerelateerde infectie, verhoogde gevoeligheid voor infectie, bacteriëmie, enterocolitis	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Anemie	Febriële neutropenie	Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom
Immuunsysteem-aandoeningen	Anafylactische reactie, overgevoeligheid	Cytokineafgifte-syndroom	Serumziekte
Endocriene aandoeningen			Hyperthyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypocalciëmie, hypofosfatemie, hypoalbuminemie, hyperglykemie, verminderde eetlust	Hypomagnesiëmie, acidose, hypoglykemie,	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Neuralgie, perifere neuropathie, hoofdpijn	Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom
Oogaandoeningen		Slechtziendheid, fotofobie, mydriasis	Ongelijke pupillen
Hartaandoeningen	Tachycardie (sinusaal, atriaal, ventriculair)		Atriumfibrillatie, ventriculaire aritmie
Bloedvataandoeningen	Capillaireleksyndroom, hypotensie, hypertensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hypoxie, hoesten, dyspneu	Bronchospasme, longoedeem	Stridor, laryngeaal oedeem
Maag-darmstelselaandoeningen	Diarree, misselijkheid, braken	Constipatie, lagere gastro-intestinale hemorrhagie	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria, pruritus	Maculopapuleuze huiduitslag	
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie, proteinurie, hematurie	Nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie, pijn <sup>1</sup> , gezichtsoedeem	Perifeer oedeem, koude rillingen, vermoeidheid, geïrriteerdheid, reactie op de plaats van injectie	
Onderzoeken	Verminderd aantal bloedplaatjes, verminderd aantal lymfocyten, verminderd aantal witte bloedcellen,	Verhoogde gamma-glutamyltransferase, verhoogd creatininegehalte in het bloed, gewichtstoename	Bloedkweek positief

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
	verminderd aantal neutrofielen, verhoogde aspartaatamino-transferase, verhoogde alanineaminotransferase		

<sup>1</sup> Omvat de voorkeurstermen buikpijn, pijn in de bovenbuik, artralgie, rugpijn, blaaspijn, botpijn, pijn in de borstkas, gezichtspijn, gingivale pijn, musculoskeletale borstpijn, myalgie, nekpijn, neuralgie, orofaryngeale pijn, pijn in de extremiteiten en proctalgie.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Raadpleeg rubriek 4.2 voor advies met betrekking tot het afbouwen of stopzetten van dit geneesmiddel. Raadpleeg rubriek 4.4 voor handelingen die moeten worden ondernomen voor specifieke bijwerkingen.

#### *Allergische reacties*

Ernstige infusiegerelateerde reacties die dringende interventie vereisen, waaronder ondersteuning van de bloeddruk, therapie met bronchodilatantia, corticosteroïden, verlagen van infusiesnelheid, onderbreking van infusie of definitief staken van Unituxin, zijn onder andere oedeem in het gezicht en de bovenste luchtwegen, dyspneu, bronchospasme, stridor, urticaria en hypotensie. Infusiegerelateerde reacties traden over het algemeen op tijdens of binnen de 24 uur na voltooiing van de Unituxin-infusie. Er werden ernstige anafylactische/allergische reacties gerapporteerd bij 14% van de patiënten. Door overlappende klachten en verschijnselen was het in sommige gevallen niet mogelijk een onderscheid te maken tussen infusiegerelateerde reacties en overgevoeligheds-/allergische reacties.

#### *Capillaireleksyndroom*

Capillaireleksyndroom was een zeer vaak voorkomende bijwerking (45% van de patiënten) die vaker optrad wanneer Unituxin gelijktijdig werd toegediend met IL-2. Het was ernstig (> Graad 3) bij 14% van de patiënten.

#### *Pijn*

Pijn trad meestal op tijdens de Unituxin-infusie en werd het vaakst gerapporteerd als buikpijn, gegeneraliseerde pijn, pijn aan de extremiteiten, rugpijn, neuralgie, musculoskeletale borstpijn en artralgie; 41% van de patiënten ervoer ernstige pijn. Analgetica, waaronder intraveneuze opioïden, dienen te worden toegediend voorafgaand aan elke dosis Unituxin en voortgezet tot twee uur na voltooiing van Unituxin-infusie. Perifere sensorische neuropathie werd gerapporteerd bij 3% van de patiënten en perifere motorische neuropathie bij 2% van de patiënten; minder dan 1% van de patiënten ervoer ernstige perifere neuropathie.

#### *Afwijkende uitslagen van laboratoriumtests*

Afwijkende elektrolytuitslagen die optraden bij ten minste 25% van de patiënten die Unituxin kregen omvatten hyponatriëmie en hypokaliëmie.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Er werden geen gevallen van overdosering met dinutuximab gerapporteerd. In klinische onderzoeken werden geplande doses dinutuximab tot 120 mg/m<sup>2</sup> (60 mg/m<sup>2</sup>/dag) toegediend met een bijwerkingenprofiel gelijk aan dat beschreven in rubriek 4.8. In geval van overdosering dienen patiënten nauwlettend te worden

opgevolgd voor klachten en verschijnselen van bijwerkingen en dient een geschikte symptomatische behandeling te worden opgestart.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XC16

#### Werkingsmechanisme

Dinutuximab is een monokonaal chimerisch antilichaam dat is samengesteld uit muriene variabele gebieden van de zware en lichte ketens en humane constante gebieden voor het zware keten IgG1 en lichte keten kappa. Dinutuximab reageert specifiek met het ganglioside GD2, dat sterk tot expressie wordt gebracht op het oppervlak van neuroblastoomcellen en minimaal tot expressie wordt gebracht op het oppervlak van normale humane neuronen, perifere pijnvezels en huidmelanocyten.

#### Farmacodynamische effecten

Van dinutuximab is aangetoond dat het bindt aan neuroblastoomcellijnen waarvan bekend is dat ze GD2 *in vitro* tot expressie brengen. Daarnaast heeft het aangetoond zowel antilichaam-afhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit (ADCC) en complement-afhankelijke cytotoxiciteit *in vitro* te induceren. Meer specifiek bleek, in de aanwezigheid van humane effectorcellen waaronder mononucleaire cellen uit het perifere bloed (PBMC) en granulocyten van normale humane donoren, dinutuximab de lysis van diverse neuroblastoomcellijnen op een dosisafhankelijke manier te mediëren. Granulocyten bleken meer effectief dan PBMC's in het mediëren van dinutuximab-afhankelijke cytotoxiciteit van neuroblastoomcellen, waarbij verbeterde cellyse werd waargenomen met de toevoeging van GM-CSF. Daarnaast tonen *in-vivo*-studies aan dat dinutuximab, alleen of in combinatie met IL-2, tumorgroei bij muizen gedeeltelijk kan remmen. Verhoging van ADCC in de aanwezigheid van GM-CSF en IL-2 verschaftte de grondredenen voor het combineren van deze cytokines met dinutuximab in klinische studies.

Niet-klinische studies tonen aan dat dinutuximab-geïnduceerde neurotoxiciteit waarschijnlijk het gevolg is van de inductie van mechanische allodynie die gemedieerd kan worden door reactiviteit van dinutuximab met GD2-antigeen dat zich op het oppervlak van perifere zenuwvezels en/of myeline bevindt.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

ANBL0032 was een gerandomiseerde, gecontroleerde studie waarin de effecten van dinutuximab toegediend in combinatie met GM-CSF, IL-2 en isotretinoïne in vergelijking met isotretinoïne alleen bij patiënten met hoogrisico neuroblastoom werden geëvalueerd. Hoogrisico neuroblastoom was gebaseerd op de leeftijd van de patiënt (ouder dan 12 maanden) en tumorstadiëring bij diagnose en/of de aanwezigheid van biologische risicofactoren, zoals MYCN-amplificatie.

Patiënten waren tussen 11 maanden en 15 jaar en hadden voorheen ten minste een gedeeltelijke respons vertoond op inductiechemotherapie, gevolgd door ASCT en radiotherapie. Na ASCT werden 226 proefpersonen willekeurig 1:1 toegewezen aan een standaardtherapiegroep (zes kuren isotretinoïne) of aan een dinutuximab-immunotherapiegroep (vijf kuren dinutuximab in combinatie met afwisselend GM-CSF en IL-2; gelijktijdig gecombineerd met isotretinoïne gedurende zes kuren). Dinutuximab werd toegediend in een dosis equivalent aan 17,5 mg/m<sup>2</sup>/dag op vier opeenvolgende dagen (Dag 4-7) van kuur 1-5. GM-CSF werd toegediend in een dosis van 250 µg/m<sup>2</sup>/dag tijdens kuur 1, 3 en 5 en dagelijks gedoseerd gedurende 14 dagen. IL-2 werd gelijktijdig toegediend met dinutuximab als een continue intraveneuze infusie gedurende vier dagen tijdens Week 1 van kuur 2 en 4 in een dosis van 3,0 MIE/m<sup>2</sup>/dag, en tijdens Week 2 van kuur 2 en 4 in een dosis van 4,5 MIE/m<sup>2</sup>/dag. Tijdens de laatste twee weken in elk van de zes kuren kregen proefpersonen in zowel de controle- als de dinutuximab-immunotherapiegroepen ook oraal

isotretinoïne toegediend in een dosis van 160 mg/m<sup>2</sup>/dag (toegediend als 80 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags).

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was door de onderzoeker bepaalde voorvalvrije overleving (*event-free survival* – EFS) gedefinieerd als tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van relaps, progressieve ziekte, secundaire maligniteit, of overlijden. De primaire *intent-to-treat* (ITT)-analyse vond verbetering in EFS geassocieerd met dinutuximab-immunotherapie plus isotretinoïne, in vergelijking met isotretinoïne alleen. De schattingen voor EFS na 2 jaar waren 66% bij proefpersonen die dinutuximab-immunotherapie plus isotretinoïne kregen in vergelijking met 48% bij proefpersonen die isotretinoïne alleen kregen (log-rank test  $p = 0,033$ ), hoewel dit verschil geen formele statistische significantie verkreeg volgens het vooraf gespecificeerde plan voor tussentijdse analyses. Daarnaast werd de algehele overleving (*overall survival* – OS) geëvalueerd met 3 jaar follow-up na EFS-analyse als een secundair eindpunt met een significante verbetering waargenomen bij ITT-proefpersonen die willekeurig waren toegewezen om dinutuximab-immunotherapie plus isotretinoïne te krijgen in vergelijking met isotretinoïne alleen. De schattingen voor OS na 3 jaar waren 80% in vergelijking met 67% bij proefpersonen die respectievelijk dinutuximab-immunotherapie plus isotretinoïne en isotretinoïne alleen krijgen (log-rank test  $p = 0,0165$ ). Algehele overleving op lange termijn werd geëvalueerd met 5 jaar follow-up na de EFS-analyse en voortgezet om een overlevingsvoordeel aan te tonen voor patiënten die dinutuximab-immunotherapie kregen in vergelijking met patiënten die isotretinoïne alleen kregen. De schattingen voor OS na 5 jaar waren 74% voor dinutuximab-immunotherapie in vergelijking met 57% voor isotretinoïne alleen (log-rank test  $p = 0,030$ ).

Subgroepanalyses van EFS en OS gaf aan dat patiënten met minimale restziekte, DNA-hyperploïdie en patiënten die gepurgeerd beenmerg hebben gekregen mogelijk niet gebaat waren bij dinutuximab-immunotherapie.

#### *Immunogeniciteit*

Net als met alle therapeutische eiwitten bestaat er kans op immunogeniciteit. Gegevens van 409 proefpersonen die deelnamen aan diverse neuroblastoomstudies en van wie monsters beschikbaar waren voor de bepaling van humane anti-chimerische antilichamen (HACA) toonden aan dat 71 (17%) bindende antilichamen ontwikkelden en 15 (4%) een neutraliserende antilichaamrespons ontwikkelden. Plasmaconcentraties van dinutuximab, vooral dalspiegels, hadden de neiging lager te zijn bij patiënten met HACA. Er was geen duidelijke correlatie tussen de ontwikkeling van deze antilichamen en allergische reacties.

De incidentie van antilichaamvorming is sterk afhankelijk van de gevoeligheid en de specificiteit van de test. Een vergelijking van de incidentie van antilichamen tegen dinutuximab met de incidentie van antilichamen tegen andere producten kan daarom misleidend zijn.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Unituxin in alle subgroepen van pediatrische patiënten met neuroblastoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Distributie

De farmacokinetiek van dinutuximab werd geëvalueerd in een klinische studie van Unituxin in combinatie met GM-CSF, IL-2 en isotretinoïne. In deze studie kregen 27 kinderen met hoogrisico neuroblastoom (leeftijd:  $3,9 \pm 1,9$  jaar) tot 5 cycli Unituxin van 17,5 mg/m<sup>2</sup>/dag als een intraveneuze infusie gedurende 10 tot 20 uur gedurende 4 opeenvolgende dagen om de 28 dagen. De gemiddelde ( $\pm$  standaarddeviatie) maximale plasmaconcentratie die werd waargenomen na de 4<sup>de</sup> infusie was 11,5 ( $\pm 2,3$ ) mcg/ml. In een farmacokinetische populatieanalyse was de geschatte waarde van het geometrisch gemiddelde distributievolume bij *steady-state* 5,2 l.

## Biotransformatie

Dinutuximab is een eiwit waarvoor de verwachte metabolische route degradatie is tot kleine peptiden en individuele aminozuren door ubiquitaire proteolytische enzymen. Er werden geen klassieke biotransformatiestudies uitgevoerd.

## Eliminatie

De geschatte waarde van de geometrisch gemiddelde klaring was 0,025 l/uur en nam toe met de lichaamsgrootte. De geschatte waarde van de terminale halfwaardetijd was 10 (+ 6) dagen.

Een farmacokinetische populatieanalyse uitgevoerd op alle beschikbare klinische gegevens suggereert dat de beschikking van dinutuximab niet wordt veranderd door leeftijd, etnische achtergrond, geslacht, concomitante geneesmiddelen (IL-2, GM-CSF) en de aanwezigheid van capillaireleksyndroom, nier- of leverfunctiestoornis. Daarentegen blijkt de aanwezigheid van HACA de klaring van dinutuximab met ongeveer 60% te verhogen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### Algemene toxicologie

Dinutuximab (of het muriene monoklonale antilichaam 14.18) werd toegediend aan muizen, konijnen, ratten en honden in enkelvoudige of herhaalde doseerschema's die de dosis die klinisch wordt gebruikt overschreden. Belangrijke bevindingen omvatten behandelingsgerelateerde bijwerkingen op de lever bij ratten (gekenmerkt door centrilobulaire congestie, abnormale celdeling, hepatocellulaire necrose en pericentrale ader-/interlobulaire fibrose) die verband kunnen houden met bloedsomloopstoornissen en veranderingen die wijzen op verhoogde hematopoëse (hoge reticulocyten-ratio en/of hoog aantal bloedplaatjes, verhoogde cellulariteit van de hematopoëtische cellen in het femorale en sternale beenmerg, en/of extramedullaire hematopoëse in de lever en de milt). Deze veranderingen waren zeer licht tot licht in ernst en verdwenen of vertoonden de neiging te verdwijnen na stopzetting van de toediening. Er werden geen klinische tekenen van CZS-toxiciteit waargenomen.

### Veiligheidsfarmacologie

Dinutuximab werd toegediend aan cynomolgusapen en veroorzaakte effecten op het cardiovasculair systeem, die bestonden uit matige verhoging in bloeddruk (één van drie dieren) en hartslag (twee van drie dieren). Er werden geen rechtstreekse effecten op electrocardiogram-parameters of op het ademhalingsstelsel waargenomen.

### Overige

Er werden geen niet-klinische studies uitgevoerd voor het evalueren van de mogelijkheid van dinutuximab om carcinogeniteit, genotoxiciteit, of reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit te veroorzaken. Bij mannelijke en vrouwelijke ratten veroorzaakte toediening van dinutuximab geen bijwerkingen op de voortplantingsorganen bij blootstellingen die ten minste 60 keer hoger waren dan deze die klinisch werden waargenomen.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek. Deze studies ondersteunen het huidige dinutuximab-doseerschema van 17,5 mg/m<sup>2</sup>/dag toegediend gedurende vier opeenvolgende dagen tijdens vijf maandelijks kuren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Histidine  
Polysorbaat 20 (E 432)  
Natriumchloride  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende flacon

18 maanden

#### Verdunde oplossing

De chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij omgevingsomstandigheden (lager dan 25 °C).

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode voor het openen/oplossen/verdunnen het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt zijn de bewaartijden en -omstandigheden de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doorzichtige glazen flacon (type I) met een bromobutylrubberen stop en aluminium flip-off-verzegeling die 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat.

Elke verpakking bevat één flacon.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het exacte volume Unituxin-concentraat voor oplossing voor infusie dat is vereist voor toediening aan de patiënt (zie rubriek 4.2) moet worden geïnjecteerd in een 100 ml zak 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.

Het vereiste volume dinutuximab dient te worden opgetrokken en geïnjecteerd in een zak van 100 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie. De oplossing dient te worden gemengd door voorzichtig omkeren.

Verdunning moet worden uitgevoerd onder aseptische omstandigheden. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Voor houdbaarheid na verdunning, zie rubriek 6.3. De verdunde oplossing voor infusie moet worden gebruikt binnen de 24 uur na bereiding.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1022/001

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd



## BIJLAGE II

- A. **FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. **ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof(fen)

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

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen zes maanden na de toekenning van de vergunning in.

Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update

samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

Beschrijving	Uiterste datum
Niet-interventionele post-autorisatie veiligheidsstudie (PASS): om de resultaten met betrekking tot veiligheid van dinutuximab op lange termijn te evalueren bij patiënten met een hoog risico op neuroblastoom (inclusief centraal en perifeer zenuwstelsel, prevalentie van orgaandisfunctie, langetermijneffecten op groei en endocriene ontwikkeling, slechthorendheid, cardiale toxiciteit en overlevingsgegevens) moet de aanvrager een veiligheidsregistratie uitvoeren en de resultaten ervan indienen.  Het studieprotocol dient te worden ingediend binnen de 3 maanden na de beslissing door de EC.  Het klinisch onderzoeksverslag dient te worden ingediend tegen	06/2029
PASS: Teneinde de veiligheid en immunogeniciteit van Unituxin en de impact ervan op blootstelling aan het geneesmiddel te evalueren, moet de aanvrager een veiligheidsstudie uitvoeren en de resultaten ervan indienen.  Het klinisch onderzoeksverslag dient te worden ingediend tegen	12/2018

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

**A. ETIKETTERING**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Unituxin 3,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
dinutuximab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 ml concentraat bevat 3,5 mg dinutuximab.  
Elke flacon bevat 17,5 mg dinutuximab in 5 ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Histidine  
Polysorbaat 20  
Natriumchloride  
Water voor injecties

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
1 flacon  
17,5 mg/5 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Gekoeld bewaren en transporteren.  
Niet in de vriezer bewaren.  
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN  
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

United Therapeutics Europe, Ltd.  
Unither House  
Curfew Bell Road  
Chertsey, Surrey KT16 9FG  
Verenigd Koninkrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1022/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Unituxin 3,5 mg/ml  
dinutuximab  
Intraveneus gebruik na verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

17,5 mg/5 ml

**6. OVERIGE**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd



**B. BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker**

### **Unituxin 3,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie** dinutuximab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Het kan voorkomen dat een jong persoon die dit geneesmiddel toegediend krijgt de bijsluiter leest, maar gewoonlijk is dit een ouder/zorgverlener. De bijsluiter zal daarom steeds naar 'u' verwijzen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Unituxin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Unituxin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Unituxin?**

Unituxin is een geneesmiddel tegen kanker dat het actieve bestanddeel dinutuximab bevat. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die 'monoklonale antilichamen' wordt genoemd. Deze middelen werken net als de antilichamen die op een natuurlijke manier door het lichaam worden geproduceerd. Ze helpen het immuunsysteem zich te richten op bepaalde cellen, zoals kankercellen, door zich aan deze cellen te 'hechten'.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Unituxin wordt gebruikt voor het behandelen van 'hoogrisico neuroblastoom' bij baby's, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 12 maanden tot 17 jaar.

Een neuroblastoom is een kwaadaardige tumor die groeit uit abnormale zenuwcellen in het lichaam. Sommige neuroblastomen zijn geclassificeerd als 'hoogrisico' als de kanker zich naar verschillende delen van het lichaam heeft verspreid en bepaalde soorten cellen bevat. Hoogrisico neuroblastomen hebben meer kans terug te komen na behandeling.

Om het risico op terugkeer van de kanker te verminderen, wordt Unituxin toegediend in de laatste fase van de behandeling om restanten van de ziekte te elimineren die nog steeds aanwezig kunnen zijn nadat de kanker een respons heeft laten zien op chemotherapie, chirurgie en een autologe (zelf-donerende) bloedceltransplantatie.

##### **Hoe werkt Unituxin?**

Unituxin herkent een celoppervlak-doelwit met de naam 'GD2' en hecht zich eraan. GD2 vindt men op het oppervlak van neuroblastoomcellen. Wanneer Unituxin zich hecht aan het GD2 op de kankercellen, begint

het immuunsysteem van de patiënt deze cellen aan te vallen en te doden.

Van Unituxin is aangetoond dat het verergering of terugkeer van de ziekte vertraagt en de kans op overleving verbetert.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u hierover twijfelt, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige alvorens dinutuximab te gebruiken.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt als:

- u ooit stuipen (convulsies) heeft gehad
- u leverproblemen heeft
- u een laag gehalte witte bloedcellen of bloedplaatjes in uw bloed heeft – aangetoond door tests
- u ademhalingsproblemen heeft, zoals kortademigheid in rust
- u nierproblemen heeft
- u infecties heeft.

Als één van het bovenstaande op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt), praat dan met uw arts of verpleegkundige alvorens dit middel te gebruiken.

U kunt mogelijk de volgende symptomen ervaren wanneer u voor het eerst Unituxin krijgt en tijdens de volledige duur van de behandeling:

- **Allergische reacties, die ernstig kunnen zijn (anafylactische reacties), of andere reacties op de infusie** – breng uw arts of verpleegkundige onmiddellijk op de hoogte als u enige vorm van reactie tijdens of na de infusie vertoont. Deze reacties komen zeer vaak voor (treffen meer dan 1 op 10 mensen). Verschijnselen van een allergische reactie zijn onder andere huiduitslag, netelroos, zwelling in het gezicht of de keel, duizeligheid, een snelle hartslag of palpities, kortademigheid of problemen bij het ademen, koorts, misselijkheid, gewrichtspijnen. U wordt nauwlettend op deze klachten gecontroleerd terwijl u het geneesmiddel toegediend krijgt. U krijgt een antihistaminicum dat allergische reacties helpt voorkomen.
- **Capillaireleksyndroom** als gevolg van lekkage van bloedbestanddelen door de wanden van de kleine bloedvaten – dit kan snelle zwelling van de armen, benen en andere delen van het lichaam, snelle daling van de bloeddruk, een licht gevoel in het hoofd en ademhalingsproblemen veroorzaken.
- **Pijn** – neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u pijn ervaart. Dit komt zeer vaak voor tijdens behandeling (treft meer dan 1 op 10 mensen). U krijgt pijnstillende geneesmiddelen (zoals paracetamol, ibuprofen, morfine) om de pijn te helpen voorkomen en verminderen. Zie rubriek 4 voor meer informatie over bijwerkingen met betrekking tot pijn.
- **Lage bloeddruk** – hierdoor kunt u zich duizelig voelen of flauwvallen
- **Problemen met de ogen** – neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u problemen met de ogen krijgt of uw gezichtsvermogen verandert.
- **Infecties van het bloed** – neem contact op met uw arts als u koorts, koude rillingen, flauwvallen of duizeligheid ervaart
- **Problemen met de zenuwen** – u kunt gevoelloosheid, een tintelend of brandend gevoel in de handen, voeten, benen of armen, een verminderd gevoel of zwakte bij beweging (perifere neuropathie) ervaren.

Zie rubriek 4 voor een volledige lijst van bekende bijwerkingen.

## Tests en controles

Uw arts voert bloedonderzoek uit en eventueel ook oogtesten wanneer u dit geneesmiddel gebruikt.

## Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Unituxin nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Hiertoe behoren ook geneesmiddelen die vrij verkrijgbaar zijn en kruidengeneesmiddelen. Breng, in het bijzonder, uw arts of verpleegkundige op de hoogte als u onlangs de volgende middelen heeft gebruikt:

- geneesmiddelen die ‘corticosteroiden’ worden genoemd – deze kunnen een invloed uitoefenen op de activiteit van uw immuunsysteem, die belangrijk is voor de werking van Unituxin.
- ‘intraveneuze immunoglobuline’ – u mag dit type geneesmiddel niet gebruiken in de twee weken voorafgaand aan behandeling met Unituxin en gedurende ten minste één week na voltooiing van de behandeling.

Als één van het bovenstaande op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt) praat dan met uw arts of verpleegkundige alvorens dit middel te gebruiken.

## Zwangerschap

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Kunt u zwanger worden en gebruikt u geen anticonceptie, breng uw arts dan op de hoogte alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.
- Het is aanbevolen gedurende 6 maanden na stopzetting van dit geneesmiddel anticonceptie te gebruiken.

## Borstvoeding

- Als u borstvoeding geeft, praat dan met uw arts of verpleegkundige alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.
- U mag geen borstvoeding geven tijdens behandeling met dit geneesmiddel. Dit komt doordat niet bekend is of het geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. De aanbevolen tijdspanne tussen stopzetting van behandeling en borstvoeding is 6 maanden.

## Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Unituxin heeft vele bijwerkingen en deze hebben gevolgen voor uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen.

## Unituxin bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Dit betekent dat het nagenoeg ‘natriumvrij’ is.

## 3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Unituxin wordt toegediend door een arts of verpleegkundige in het ziekenhuis. Het wordt toegediend als een druppelinfusie in één van uw aders (‘intraveneus infuus’).

Unituxin wordt samen met drie andere geneesmiddelen gebruikt. Dit zijn:

- Isotretinoïne
- GM-CSF
- IL-2

Deze geneesmiddelen worden toegediend over zes kuren. Elke kuur duurt één maand. U krijgt niet in elke kuur alle geneesmiddelen toegediend.

### **Hoeveel wordt er toegediend?**

Unituxin wordt toegediend in vijf van de zes kuren. De aanbevolen dosering is 17,5 mg/m<sup>2</sup>. Uw arts bepaalt uw dosis op basis van uw lichaamsoppervlak.

### **Tijdens kuur (maand) 1, 3 en 5**

- Unituxin wordt toegediend via een druppelinfuus in één van uw aders – gedurende ongeveer 10 uur elke dag gedurende vier dagen.
- GM-CSF wordt gedurende 14 dagen dagelijks toegediend als een injectie onder de huid of als een infuus in één van uw aders.
- U krijgt isotretinoïne dat u gedurende de laatste 14 dagen van elke kuur via de mond (oraal) moet innemen.

### **Tijdens kuur (maand) 2 en 4**

- Unituxin wordt toegediend via een druppelinfuus in één van uw aders – gedurende ongeveer 10 uur elke dag gedurende vier dagen.
- IL-2 wordt vier dagen achtereen toegediend via een infuus in één van uw aders (continue infusie) – gedurende de eerste vier dagen van de eerste week en de eerste vier dagen van de tweede week van elke kuur.
- U krijgt isotretinoïne dat u gedurende de laatste 14 dagen van elke kuur via de mond (oraal) moet innemen.

### **Tijdens kuur (maand) 6**

- U krijgt isotretinoïne dat u uitsluitend via de mond (oraal) mag innemen.

Uw arts of verpleegkundige volgt u op tijdens en na de infusie. Om het risico op bijwerkingen te verminderen, kan uw arts de duur die is toegestaan voor de Unituxin-infusie verlengen tot 20 uur. Heeft u nog vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel, toegediend met GM-CSF, IL-2 en isotretinoïne, bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Breng uw arts of verpleegkundige onmiddellijk op de hoogte als u een van de volgende symptomen ervaart:**

- Elke vorm van allergische reactie of andere reactie op de injectieplaats – deze symptomen zijn onder andere huiduitslag, netelroos, zwelling in het gezicht of de keel, duizeligheid, een snelle hartslag of palpities, kortademigheid of problemen bij het ademen, koorts, misselijkheid of gewrichtspijnen.
- Snelle zwelling van de armen, benen en andere delen van het lichaam, snelle daling van de bloeddruk, licht gevoel in het hoofd en ademhalingsproblemen (capillaireleksyndroom)
- Elke vorm van pijn: in de maag, keel, borst, gezicht, handen, voeten, benen of armen (zoals gevoelloosheid, tintelend of brandend gevoel), rug, nek, gewrichten, spieren, mond, ogen, genitaliën.

Deze komen zeer vaak voor (kunnen meer dan 1 op 10 mensen treffen).

Als u één van deze symptomen opmerkt, breng dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige op de hoogte.

## **Andere bijwerkingen die u mogelijk kunt ervaren met dit geneesmiddel zijn onder andere:**

### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen meer dan 1 op 10 mensen treffen):

- hoesten
- jeuk
- verlies van eetlust
- diarree, misselijkheid
- lage bloeddruk waardoor u zich duizelig kunt voelen of kunt flauwvallen, of hoge bloeddruk
- afwijkende uitslagen bloedonderzoek, zoals laag aantal bloedplaatjes, laag aantal rode of witte bloedcellen, laag gehalte albumine (dit kan zwelling veroorzaken en ertoe leiden dat u zich zwak en moe voelt), afwijkende leverfunctie, laag gehalte kalium, natrium, calcium, fosfaten, of hoog gehalte glucose.

### **Vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen tot 1 op 10 mensen treffen):

- gewichtsverlies, gewichtstoename
- koude rillingen
- hoofdpijn
- gevoel van moeheid, snel geïrriteerd zijn
- constipatie, bloed in de ontlasting
- beschadiging aan de zenuwen in het lichaam waardoor beweging kan worden beïnvloed
- slechtiendheid, gevoeligheid voor licht, grote pupillen van de ogen ('gedilateerd')
- niet in staat zijn te urineren, bloed of eiwit in de urine
- hoger risico op het krijgen van infecties, vooral van de apparaten die worden gebruikt om het geneesmiddel toe te dienen
- bloed- of darminfecties
- huidproblemen op de plaats waar de injectie werd gegeven, rode huiduitslag met kleine bulten
- afwijkende uitslagen bij bloedonderzoek, zoals laag gehalte magnesium, glucose, hoog gehalte zuren of creatinine.

### **Soms voorkomende bijwerkingen** (kunnen tot 1 op 100 mensen treffen):

- ongelijke pupillen
- vocht in of rond de longen
- nierfalen
- overactieve schildklier
- serumziekte – een ziekte die lijkt op allergie
- afwijkend hartritme
- zwelling in het achterste gedeelte van de hersenen (posterieur reversibel (omkeerbaar) encefalopathie-syndroom) – symptomen zijn onder andere hoge bloeddruk, hoofdpijn, toevallen, verandering in zicht of gedrag, slaperig of vermoeid gevoel
- atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS) – een ziekte die het bloedsysteem en de nieren aantast – symptomen zijn onder andere griepachtige symptomen die niet overgaan, verwardheid, lethargie, verlies van eetlust of donker gekleurde urine.

## **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik werd aangetoond bij omgevingsomstandigheden (lager dan 25 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt dient de verdunde oplossing onmiddellijk te worden gebruikt.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u vóór toediening deeltjes of verkleuring waarneemt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. De arts of verpleegkundige zal de geneesmiddelen die u niet meer gebruikt afvoeren. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is dinutuximab. Elke flacon bevat 17,5 mg dinutuximab in 5 ml. Elke ml concentraat bevat 3,5 mg dinutuximab.
- De andere stoffen in dit middel zijn histidine, polysorbaat 20 (E 432), natriumchloride en water voor injectie. Zie rubriek 2 voor meer informatie over natrium.

### Hoe ziet Unituxin eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Unituxin is een heldere, kleurloze oplossing voor infusie, geleverd in een doorzichtig glazen flacon. Eén verpakking bevat één flacon.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

### Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

### Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen. Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

<----->

### Dosering en wijze van toediening

Unituxin is uitsluitend geschikt voor gebruik in het ziekenhuis en moet worden toegediend onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van oncologische behandelingen. Het moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die getraind is om ernstige allergische reacties, inclusief

anafylaxie, te behandelen in een omgeving waarin alle resuscitatie-voorzieningen onmiddellijk voorhanden zijn.

### Dosering

Unituxin dient te worden toegediend door intraveneuze infusie over vijf kuren met een dagelijkse dosis van 17,5 mg/m<sup>2</sup>. Het wordt toegediend op Dag 4-7 tijdens kuur 1, 3 en 5 (elke kuur duurt ongeveer 24 dagen) en op Dag 8-11 tijdens kuur 2 en 4 (elke kuur duurt ongeveer 28 dagen).

Het behandelingsschema bestaat uit dinutuximab, GM-CSF, IL-2 en isotretinoïne, toegediend over zes opeenvolgende kuren. Het volledige doseerschema is weergegeven in Tabel 6 en Tabel 7.

**Tabel 1:** Doseerschema voor Unituxin, GM-CSF en isotretinoïne van kuur 1, 3 en 5

Dag	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								
Isotretinoïne <sup>3</sup>											X	X	X	X	X

<sup>1</sup> Granulocyt-macrofaag koloniestimulerende factor (GM-CSF): 250 µg/m<sup>2</sup>/dag, toegediend door subcutane injectie (ten stelligste aanbevolen) of intraveneuze infusie gedurende 2 uur.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/dag, toegediend door intraveneuze infusie gedurende 10-20 uur.

<sup>3</sup> Isotretinoïne: voor een lichaamsgewicht van meer dan 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags oraal toegediend voor een totale dosis van 160 mg/m<sup>2</sup>/dag; voor een lichaamsgewicht tot 12 kg: 2,67 mg/kg tweemaal daags oraal toegediend voor een totale dagelijkse dosis van 5,33 mg/kg/dag (dosis afronden naar de dichtstbijzijnde afleesbare decimale mg).

**Tabel 2:** Doseerschema voor Unituxin en IL-2 van kuur 2 en 4 en doseerschema voor isotretinoïne van kuur 2, 4 en 6.

Dag	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		
Isotretinoïne <sup>3</sup>													X

<sup>1</sup> Interleukine-2 (IL-2): 3 MIE/m<sup>2</sup>/dag toegediend door continue intraveneuze infusie gedurende 96 uur op Dag 1-4 en 4,5 MIE/m<sup>2</sup>/dag op Dag 8-11.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/dag, toegediend door intraveneuze infusie gedurende 10-20 uur.

<sup>3</sup> Isotretinoïne: voor een lichaamsgewicht van meer dan 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags oraal toegediend voor een totale dosis van 160 mg/m<sup>2</sup>/dag; voor een lichaamsgewicht tot 12 kg: 2,67 mg/kg tweemaal daags oraal toegediend voor een totale dagelijkse dosis van 5,33 mg/kg/dag (dosis afronden naar de dichtstbijzijnde afleesbare decimale mg).

Raadpleeg Tabel 8 voor een lijst met criteria die moeten worden geëvalueerd alvorens te beginnen met elke behandelingskuur.

**Tabel 3:** Klinische criteria die moeten worden geëvalueerd vóór aanvang van elke behandelingskuur met Unituxin.

<b>Toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel (CZS)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stel de aanvang van de kuur uit tot de toxiciteit voor het CZS Graad 1 is of is verdwenen en/of de epilepsiestoornis onder controle is.</li> </ul>
<b>Leverfunctiestoornis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stel de aanvang van de eerste kuur uit tot alanineaminotransferase (ALAT) lager is dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN). Stel de aanvang van kuur 2-6 uit tot ALAT lager is dan 10 keer ULN.</li> </ul>
<b>Trombocytopenie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stel de aanvang van de kuur uit tot het aantal bloedplaatjes ten minste 20.000/µl bedraagt.</li> <li>Als de patiënt CZS-metastasen heeft, stel dan de aanvang van de kuur uit en dien een</li> </ul>



bloedplaatjestransfusie toe om het aantal bloedplaatjes op ten minste 50.000/ $\mu$ l te houden.
<b>Ademhalingsfunctiestoornis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stel de aanvang van de kuur uit tot de dyspneu in rust voorbij is en/of de perifere zuurstofsaturatie ten minste 94% bij omgevingslucht is.</li> </ul>
<b>Nierfunctiestoornis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stel de aanvang van de kuur uit tot de creatinineklaring of glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) ten minste 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> is.</li> </ul>
<b>Systemische infectie of sepsis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stel de aanvang van de kuur uit tot de systemische infectie of sepsis voorbij is.</li> </ul>
<b>Leukopenie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stel de aanvang van de eerste kuur uit tot de absolute fagocytentelling (APC) ten minste 1.000/<math>\mu</math>l is.</li> </ul>

Naast de bovenstaande criteria is het oordeel van de clinicus van doorslaggevend belang bij de evaluatie van de cardiovasculaire functies van de patiënt.

### Dosisaanpassing

Tabel 9 verschaft richtlijnen voor dosisaanpassing voor dinutuximab, GM-CSF en IL-2. Als de patiënten aan de criteria voor stopzetting van deze geneesmiddelen voldoen, kan de behandeling worden voortgezet met isotretinoïne op geleide van de klinische respons.

**Tabel 4:** Richtlijnen voor dosisaanpassing voor de behandeling van behandelingsgerelateerde bijwerkingen tijdens toediening van dinutuximab in combinatie met GM-CSF, IL-2 en isotretinoïne

<b>Allergische reacties</b>	
<i>Graad 1 of 2</i>	
Aanvang van de symptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verminder de infusiesnelheid tot 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u.</li> <li>Pas ondersteunende maatregelen toe.</li> </ul>
Na resolutie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hervat de infusie met de oorspronkelijke snelheid. Verminder de snelheid tot 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u indien dit niet wordt verdragen.</li> </ul>
<i>Graad 3 of 4</i>	
Aanvang van de symptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop onmiddellijk met dinutuximab en intraveneus GM-CSF of IL-2.</li> <li>Pas ondersteunende maatregelen toe.</li> </ul>
Na resolutie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Als klachten en verschijnselen met de bovenstaande maatregelen snel verdwijnen, kan infusie met dinutuximab worden hervat met een snelheid van 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u.</li> <li>Hervat GM-CSF of IL-2 niet vóór de volgende dag.</li> <li>Dien, voor GM-CSF-kuren, vanaf de volgende dag 50% van de dosis GM-CSF toe; GM-CSF kan, indien goed verdragen, in volledige dosis worden toegediend na toediening van dinutuximab voor die kuur.</li> <li>Dien, voor IL-2-kuren, vanaf de volgende dag 50% van de dosis IL-2 toe en ga verder voor de rest van de kuur.</li> <li>Als de symptomen terugkeren met de toevoeging van GM-CSF of IL-2, stop dan met het toedienen van GM-CSF of IL-2 en dinutuximab.</li> <li>Als de symptomen de volgende dag verdwenen zijn, hervat dinutuximab met de verdragen snelheid zonder GM-CSF of IL-2.</li> </ul>
Terugval	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop met dinutuximab en GM-CSF of IL-2 voor die dag.</li> <li>Als de symptomen die dag verdwijnen, de volgende dag de premedicatie op de intensivereafdeling hervatten.</li> </ul>
Volgende kuren	<ul style="list-style-type: none"> <li>Behoud de verdragen infusiesnelheid voor dinutuximab voor alle volgende kuren met GM-CSF of IL-2.</li> </ul>
<b>Anafylaxie</b>	
<i>Graad 3 of 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2 definitief.</li> </ul>

<b>Capillaireleksyndroom</b>	
<i>Graad 3 (ernstig)</i>	
Aanvang van de symptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop dinutuximab en intraveneus GM-CSF of IL-2.</li> <li>• Pas ondersteunende maatregelen toe.</li> </ul>
Na resolutie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hervat dinutuximab met infusiesnelheid 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u.</li> <li>• Hervat GM-CSF of IL-2 de volgende dag met 50% van de dosis tot de laatste dosis dinutuximab voor die kuur.</li> </ul>
Volgende kuren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Als de patiënt 50% van de dosis GM-CSF of IL-2 verdroeg, start dan met deze dosis en met een snelheid voor dinutuximab van 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u. Als dit goed wordt verdragen, verhoog de GM-CSF- of IL-2-dosis dan de volgende dag tot de volledige dosis.</li> <li>• Als GM-CSF niet wordt verdragen bij 50% van de dosis moet voor de rest van de GM-CSF-kuren alleen dinutuximab worden toegediend.</li> <li>• Als IL-2 niet wordt verdragen bij 50% van de dosis, vervang dit dan door GM-CSF voor de rest van de IL-2-kuren.</li> </ul>
<i>Graad 4 (levensbedreigend)</i>	
Aanvang van de symptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop met dinutuximab en GM-CSF of IL-2 voor die kuur.</li> <li>• Pas ondersteunende maatregelen toe (zie rubriek 4.4).</li> </ul>
Volgende kuren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Als er capillaireleksyndroom optrad tijdens de IL-2-kuur, vervang deze kuur dan door GM-CSF voor de rest van de IL-2-kuren.</li> <li>• Als capillaireleksyndroom optrad tijdens de GM-CSF-kuur, dien dan alleen dinutuximab toe tijdens de volgende GM-CSF-kuren.</li> </ul>
<b>Hyponatriëmie</b>	
<i>Graad 4 (levensbedreigend) – &lt; 120 mmol/l ondanks geschikte vloeistofbehandeling</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2 definitief.</li> </ul>
<b>Hypotensie</b>	
<i>Symptomatische en/of systolische BD lager dan 70 mmHg of een verlaging van meer dan 15% ten opzichte van de baseline</i>	
Aanvang van de symptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop dinutuximab en intraveneus GM-CSF of IL-2.</li> <li>• Pas ondersteunende maatregelen toe.</li> </ul>
Na resolutie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hervat dinutuximab met infusiesnelheid 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u.</li> <li>• Als de bloeddruk (BD) stabiel blijft gedurende ten minste 2 uur, hervat dan GM-CSF of IL-2.</li> <li>• Als de BD stabiel blijft gedurende ten minste 2 uur na hervatting van GM-CSF of IL-2, verhoog dan de dinutuximab-infusiesnelheid tot 1,75 mg/m<sup>2</sup>/u.</li> </ul>
Terugval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2.</li> <li>• Hervat dinutuximab met infusiesnelheid 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u zodra de BD stabiel is.</li> </ul>
Na resolutie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hervat GM-CSF of IL-2 de volgende dag met 50% van de dosis als de BD stabiel blijft.</li> <li>• Start GM-CSF of IL-2 met 50% van de dosis wanneer toegediend met dinutuximab. Verhoog vervolgens tot de volledige dosis voor de rest van de kuur, indien dit goed wordt verdragen.</li> <li>• Als GM-CSF niet wordt verdragen bij 50% van de dosis, dien dan alleen dinutuximab toe voor de rest van de kuur.</li> <li>• Als IL-2 niet wordt verdragen bij 50% van de dosis, dien dan alleen dinutuximab toe voor de rest van de kuur.</li> </ul>
Volgende kuren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Start GM-CSF of IL-2 met 50% van de dosis en verhoog de volgende dag tot de volledige dosis, indien dit goed wordt verdragen.</li> <li>• Als GM-CSF niet wordt verdragen bij 50% van de dosis, dien dan alleen dinutuximab toe voor de rest van de GM-CSF-kuren.</li> <li>• Als IL-2 niet wordt verdragen bij 50% van de dosis, vervang dit dan door GM-CSF voor de rest van de IL-2-kuren.</li> </ul>
<b>Neurologische stoornissen van het oog</b>	

<i>Gedilateerde pupil met trage lichtreflex</i>	
Aanvang van de symptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2.</li> </ul>
Na resolutie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dien dinutuximab toe met infusiesnelheid 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u en hervat GM-CSF of IL-2.</li> </ul>
Terugval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop met dinutuximab, GM-CSF en IL-2 voor de rest van de kuren.</li> </ul>
Volgende kuren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Als afwijkingen stabiel blijven of verbeteren vóór de volgende kuur, dien dan dinutuximab toe met infusiesnelheid 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u en geef een volledige dosis GM-CSF of IL-2.</li> <li>• Indien dit wordt verdragen zonder verergering van de symptomen, dien dan dinutuximab toe met infusiesnelheid 1,75 mg/m<sup>2</sup>/u voor de volgende kuren.</li> <li>• Als de symptomen terugkeren, stop dan met dinutuximab, GM-CSF en IL-2 voor de rest van de kuren.</li> </ul>
<b>Serumziekte</b>	
<i>Graad 4 (levensbedreigend)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2 definitief.</li> </ul>
<b>Systemische infectie of sepsis</b>	
<i>Graad 3 of 4</i>	
Aanvang van de symptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop met dinutuximab en GM-CSF of IL-2 voor de rest van de kuur.</li> </ul>
Na resolutie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ga verder met de volgende geplande dinutuximab- en GM-CSF- of IL-2-kuren.</li> </ul>
<b>Pijn</b>	
<i>Graad 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2.</li> </ul>
<b>Perifere neuropathie</b>	
<i>Graad 2 perifere motorische neuropathie</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2 definitief.</li> </ul>
<i>Graad 3 (sensorische veranderingen gedurende meer dan 2 weken, objectieve motorische zwakheid) of Graad 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2.</li> </ul>
<b>Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop dinutuximab en GM-CSF of IL-2 definitief.</li> </ul>

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Unituxin bij kinderen jonger dan 12 maanden zijn nog niet vastgesteld.

#### Wijze van toediening

Unituxin mag niet worden toegediend als een intraveneuze push of bolus. Het dient te worden toegediend middels intraveneuze infusie gedurende 10 uur. De infusie wordt gestart met een snelheid van 0,875 mg/m<sup>2</sup>/u en wordt gedurende 30 minuten op deze snelheid gehouden; de snelheid wordt vervolgens verhoogd tot 1,75 mg/m<sup>2</sup>/u en, indien dit goed wordt verdragen, gedurende de rest van de infusie op deze snelheid gehouden. De duur van de infusie kan worden verlengd tot 20 uur om reacties tijdens infusie die onvoldoende reageren op andere ondersteunende maatregelen te helpen minimaliseren. De infusie moet worden beëindigd na 20 uur, zelfs als de volledige dosis binnen dit tijds kader niet kon worden toegediend.

Premedicatie dient steeds overwogen te worden vóór aanvang van elke infusie.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 van de Samenvatting van de productkenmerken.

#### **Contra-indicaties**

Overgevoeligheid (Graad 4) voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 van de Samenvatting van de productkenmerken vermelde hulpstoffen.

## **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Allergische reacties

Antihistamine-premedicatie (bv. hydroxyzine of difenhydramine) dient te worden toegediend middels intraveneuze injectie ongeveer 20 minuten vóór aanvang van elke dinutuximab-infusie. Het is aanbevolen om het antihistaminicum om de 4-6 uur te herhalen zoals vereist tijdens infusie van Unituxin. Patiënten dienen gedurende 4 uur na voltooiing van de Unituxin-infusie te worden opgevolgd voor klachten en verschijnselen van infusiereacties.

Epinefrine (adrenaline) en hydrocortison voor intraveneuze toediening dienen onmiddellijk aan het bed voorhanden te zijn tijdens toediening van dinutuximab om levensbedreigende allergische reacties te bestrijden. Het is aanbevolen om bij behandeling van dergelijke reacties hydrocortison toe te dienen middels intraveneuze bolus, en epinefrine toe te dienen middels intraveneuze bolus om de 3-5 minuten op geleide van de klinische respons.

Afhankelijk van de ernst van de allergische reactie dient de infusiesnelheid te worden verlaagd of de behandeling te worden stopgezet.

### Capillaireleksyndroom

De kans op capillaireleksyndroom is groter wanneer dinutuximab gelijktijdig wordt toegediend met IL-2. Het is aanbevolen om oraal metolazon of intraveneuze furosemide om de 6-12 uur toe te dienen, zoals vereist. Supplementaire zuurstof, ademhalingsondersteuning en albuminevervangingstherapie dienen te worden toegepast op geleide van de klinische respons.

Kenmerkende klachten en verschijnselen zijn onder andere hypotensie, gegeneraliseerd oedeem, ascites, dyspneu, longoedeem en acuut nierfalen geassocieerd met hypoalbuminemie en hemoconcentratie.

### Pijn

Ernstige pijn (Graad 3 of 4) treedt het vaakst op tijdens de eerste vierdaagse kuur met dinutuximab en neemt vaak af tijdens volgende kuren.

Voor ernstige pijn dient de infusiesnelheid van Unituxin te worden verlaagd tot 0,875 mg/m<sup>2</sup>/uur. Unituxin dient te worden stopgezet als de pijn onvoldoende onder controle kan worden gehouden ondanks verlaging van de infusiesnelheid en het toepassen van maximaal ondersteunende maatregelen.

Paracetamol dient oraal te worden toegediend 20 minuten vóór aanvang van elke dinutuximab-infusie en dient elke 4-6 uur te worden herhaald, indien nodig. Wanneer gelijktijdig IL-2 wordt toegediend is regelmatige toediening om de 4-6 uur aanbevolen. Bij aanhoudende pijn dient ibuprofen om de 6 uur oraal te worden toegediend tussen de doses paracetamol. Ibuprofen mag niet worden toegediend bij aangetoonde trombocytopenie, bloeding of nierfunctiestoornis.

Het is aanbevolen een opioïd, zoals morfinesulfaat, middels intraveneuze infusie toe te dienen vóór elke dinutuximab-infusie en voort te zetten als een intraveneuze infusie tijdens en tot 2 uur na voltooiing van de behandeling. Het is aanbevolen om, indien nodig, additionele intraveneuze bolusdoses van een opioïd toe te dienen voor behandeling van pijn tot eenmaal om de 2 uur tijdens dinutuximab-infusie. Als morfine niet wordt verdragen, kan fentanyl of hydromorfon worden gebruikt.

Lidocaïne kan worden toegediend als een intraveneuze infusie (2 mg/kg in 50 ml 0,9% natriumchlorideoplossing) gedurende 30 minuten vóór aanvang van elke dinutuximab-infusie en voortgezet via intraveneuze infusie met een snelheid van 1 mg/kg/u tot 2 uur na voltooiing van de behandeling. Lidocaïne-infusie dient te worden stopgezet als de patiënt duizeligheid, periorale gevoelloosheid, of tinnitus ontwikkelt.

Gabapentine kan worden toegediend bij aanvang van de morfine-premedicatie in een orale dosis van 10 mg/kg/dag. De dosis kan vervolgens worden verhoogd (tot maximaal 60 mg/kg/dag of 3600 mg/dag), indien nodig, voor behandeling van pijn.

#### Hypotensie

Intraveneus 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (10 ml/kg) dient te worden toegediend gedurende één uur vlak voor infusie van dinutuximab. Wanneer hypotensie optreedt, kan dit worden herhaald, of intraveneus albumine of erythrocytenconcentraat kunnen worden toegediend op geleide van de klinische respons. Het is aanbevolen om, indien nodig, ook vasopressortherapie toe te dienen om een adequate perfusiedruk te herstellen.

#### Neurologische stoornissen van het oog

Er kunnen oogandoeningen optreden, vooral bij herhaalde kuren. Deze veranderingen verdwijnen na verloop van tijd gewoonlijk vanzelf. Patiënten dienen vóór aanvang van de behandeling een oftalmologisch onderzoek te ondergaan en te worden opgevolgd voor veranderingen in de visus.

#### Leverfunctiestoornis

Regelmatige opvolging van de leverfunctie is aanbevolen tijdens dinutuximab-immunotherapie.

#### Systemische infecties

Patiënten hebben kenmerkend een centraal veneuze katheter in situ en kunnen als gevolg van eerdere ASCT immuungecompromitteerd zijn tijdens behandeling, en zodoende risico lopen op het ontwikkelen van een systemische infectie. Patiënten mogen geen verschijnselen vertonen van systemische infectie en elke geïdentificeerde infectie dient onder controle te zijn alvorens met de behandeling te beginnen.

#### Afwijkende uitslagen van laboratoriumtests

Er werden afwijkende uitslagen voor elektrolyten gerapporteerd bij patiënten die Unituxin kregen. Elektrolyten dienen dagelijks te worden opgevolgd tijdens behandeling met Unituxin.

#### Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom

Hemolytisch-uremisch syndroom zonder gedocumenteerde infectie en resulterend in nierinsufficiëntie, afwijkende elektrolytuitslagen, anemie en hypertensie werden gerapporteerd. Er dienen ondersteunende maatregelen te worden toegepast, waaronder controle van hydratatiestatus, afwijkende elektrolytuitslagen, hypertensie en anemie.

#### Natriuminname

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Dit betekent dat het nagenoeg 'natriumvrij' is.