

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Unituxin 3,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado contiene 3,5 mg de dinutuximab.

Cada vial contiene 17,5 mg de dinutuximab en 5 ml.

El dinutuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino producido en una línea celular de mieloma murino (Sp2/0) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial de 5 ml contiene 17,2 mg de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Líquido transparente e incoloro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Unituxin está indicado para el tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo en pacientes de 12 meses a 17 años que han recibido previamente quimioterapia de inducción y han alcanzado al menos una respuesta parcial, seguida de tratamiento mieloablatoivo y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (ATPH). Se administra en combinación con factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), interleucina-2 (IL-2) e isotretinoína.

### 4.2 Posología y forma de administración

Unituxin está restringido solo a uso hospitalario y se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de tratamientos oncológicos. Debe administrarlo un profesional sanitario preparado para afrontar reacciones alérgicas graves como la anafilaxia en un entorno donde estén disponibles de forma inmediata todos los medios necesarios para la reanimación.

#### Posología

Unituxin se administrará en perfusión intravenosa en cinco ciclos a una dosis diaria de 17,5 mg/m<sup>2</sup>. Se administra los días 4-7 durante los ciclos 1, 3 y 5 (cada ciclo dura unos 24 días) y los días 8-11 durante los ciclos 2 y 4 (cada ciclo dura unos 28 días).

El tratamiento consta de dinutuximab, GM-CSF, IL-2 e isotretinoína, administrados en seis ciclos consecutivos. La pauta posológica completa se resume en la Tabla 1 y Tabla 2.

**Tabla 1:** Pauta posológica de los ciclos 1, 3 y 5 para Unituxin, GM-CSF e isotretinoína

Día	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								
Isotretinoína <sup>3</sup>											X	X	X	X	X

<sup>1</sup> Factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF): 250 µg/m<sup>2</sup>/día, administrados en inyección subcutánea (muy recomendado) o perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/día, administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 10-20 horas.

<sup>3</sup> Isotretinoína: para un peso corporal superior a 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> administrados por vía oral dos veces al día para una dosis total de 160 mg/m<sup>2</sup>/día; para un peso corporal de hasta 12 kg: 2,67 mg/kg administrados por vía oral dos veces al día para una dosis diaria total de 5,33 mg/kg/día (redondear la dosis a los 10 mg más próximos).

**Tabla 2:** Pauta posológica de los ciclos 2 y 4 para Unituxin e IL-2; pauta posológica de los ciclos 2, 4 y 6 para la isotretinoína

Día	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		
Isotretinoína <sup>3</sup>													X

<sup>1</sup> Interleucina-2 (IL-2): 3 mUI/m<sup>2</sup>/día administradas en perfusión intravenosa continua a lo largo de 96 horas los días 1-4 y 4,5 mUI/m<sup>2</sup>/día los días 8-11.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/día, administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 10-20 horas.

<sup>3</sup> Isotretinoína: para un peso corporal superior a 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> administrados por vía oral dos veces al día para una dosis total de 160 mg/m<sup>2</sup>/día; para un peso corporal de hasta 12 kg: 2,67 mg/kg administrados por vía oral dos veces al día para una dosis diaria total de 5,33 mg/kg/día (redondear la dosis a los 10 mg más próximos).

Antes de iniciar cada ciclo de tratamiento, consulte en la Tabla 3 la lista de criterios que se deben evaluar.

**Tabla 3:** Criterios clínicos que se deben evaluar antes de iniciar cada ciclo de tratamiento con Unituxin

<b>Toxicidad del sistema nervioso central (SNC)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrasar el inicio del ciclo hasta que la toxicidad del SNC sea de grado 1 o se haya resuelto, o bien el trastorno de crisis convulsiva este bien controlado.</li> </ul>
<b>Disfunción hepática</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrasar el inicio del primer ciclo hasta que la alanina aminotransferasa (ALT) sea inferior a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Retrasar el inicio de los ciclos 2-6 hasta que la ALT sea inferior a 10 veces el LSN.</li> </ul>
<b>Trombocitopenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrasar el inicio del ciclo hasta que el recuento plaquetario alcance como mínimo 20.000/µl.</li> <li>Si el paciente tiene metástasis del SNC, retrasar el inicio del ciclo y administrar una transfusión de plaquetas para mantener el recuento plaquetario en un mínimo de 50.000/µl.</li> </ul>
<b>Disfunción respiratoria</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrasar el inicio del ciclo hasta que se haya resuelto la disnea en reposo o la saturación periférica de oxígeno alcance un mínimo del 94 % con aire ambiental.</li> </ul>
<b>Disfunción renal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrasar el inicio del ciclo hasta que el aclaramiento de creatinina o la tasa de filtración glomerular (TFG) alcancen un mínimo de 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> </ul>
<b>Infección diseminada o septicemia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrasar el inicio del ciclo hasta que se haya resuelto la infección diseminada o la septicemia.</li> </ul>
<b>Leucopenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrasar el inicio del primer ciclo hasta que el recuento absoluto de fagocitos (RAF) alcance un mínimo de 1.000/µl.</li> </ul>

Además de los criterios citados, hay que utilizar el juicio del médico para evaluar las funciones cardiovasculares del paciente.

### Modificación de la dosis

En la Tabla 4 se ofrece orientación para la modificación de la dosis de dinutuximab, GM-CSF e IL-2. Si los pacientes satisfacen los criterios para suspender estos medicamentos, el tratamiento puede continuar con isotretinoína según se indique clínicamente.

**Tabla 4:** Orientación para la modificación de las dosis para el abordaje de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento surgidas durante la administración de dinutuximab en combinación con GM-CSF, IL-2 e isotretinoína.

<b>Reacciones alérgicas</b>	
<i>Grado 1 o 2</i>	
Inicio de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducir la velocidad de perfusión a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Administrar tratamiento sintomático (ver sección 4.4).</li> </ul>
Después de la resolución	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reanudar la perfusión a la velocidad original. Si no se tolera, reducir la velocidad a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>
<i>Grado 3 o 4</i>	
Inicio de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir inmediatamente la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2 intravenoso.</li> <li>Administrar tratamiento sintomático (ver sección 4.4).</li> </ul>
Después de la resolución	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si los signos y síntomas se resuelven rápidamente con las medidas anteriores, se puede reanudar la perfusión de dinutuximab a una velocidad de 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>No reanudar la administración de GM-CSF o IL-2 hasta el día siguiente.</li> <li>Para los ciclos de GM-CSF, administrar GM-CSF al 50 % de la dosis a partir del día siguiente y, si se tolera, se puede administrar GM-CSF a la dosis completa tras finalizar la administración de dinutuximab para ese ciclo.</li> <li>Para los ciclos de IL-2, administrar IL-2 al 50 % de la dosis a partir del día siguiente y continuar durante el resto del ciclo.</li> <li>Si reaparecen los síntomas con la adición de GM-CSF o IL-2, interrumpir la administración de GM-CSF o IL-2 y dinutuximab.</li> <li>Si los síntomas se resuelven al día siguiente, reanudar la administración de dinutuximab a la velocidad tolerada sin GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
Recidiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2 durante ese día.</li> <li>Si los síntomas se resuelven ese día, continuar al día siguiente con medicación previa en un entorno de cuidados intensivos (ver sección 4.4).</li> </ul>
Ciclos posteriores	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantener la velocidad de perfusión tolerada de dinutuximab en todos los ciclos posteriores con GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Anafilaxia</b>	
<i>Grado 3 o 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender definitivamente la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Síndrome de extravasación capilar</b>	
<i>Grado 3 (grave)</i>	
Inicio de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2 intravenoso.</li> <li>Administrar tratamiento sintomático (ver sección 4.4).</li> </ul>
Después de la resolución	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reanudar la perfusión de dinutuximab a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reanudar la administración de GM-CSF o IL-2 al día siguiente al 50 % de la dosis hasta la última dosis de dinutuximab para ese ciclo.</li> </ul>
Ciclos posteriores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si el paciente toleró la dosis del 50 % de GM-CSF o IL-2, comenzar con esta dosis y dinutuximab a una velocidad de 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h. Si se tolera, aumentar GM-CSF o IL-2 hasta la dosis completa al día siguiente.</li> <li>• Si no se tolera GM-CSF al 50 % de la dosis, administrar solo dinutuximab durante los ciclos restantes de GM-CSF.</li> <li>• Si no se tolera IL-2 al 50 % de la dosis, sustituirlo por GM-CSF durante los ciclos restantes de IL-2.</li> </ul>
<b>Grado 4 (potencialmente mortal)</b>	
Inicio de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2 durante ese ciclo.</li> <li>• Administrar tratamiento sintomático (ver sección 4.4).</li> </ul>
Ciclos posteriores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si el síndrome de extravasación capilar se produjo durante el ciclo de IL-2, sustituirlo por GM-CSF durante los ciclos restantes de IL-2.</li> <li>• Si el síndrome de extravasación capilar se produjo durante el ciclo de GM-CSF, administrar solo dinutuximab durante los ciclos posteriores de GM-CSF.</li> </ul>
<b>Hiponatremia</b>	
<i>Grado 4 (potencialmente mortal): &lt;120 mmol/l pese a un control adecuado de los líquidos</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender definitivamente la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Hipotensión</b>	
<i>Sintomática o TA sistólica inferior a 70 mm Hg o una disminución superior al 15 % por debajo de la situación inicial</i>	
Inicio de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2 intravenoso.</li> <li>• Administrar tratamiento sintomático (ver sección 4.4).</li> </ul>
Después de la resolución	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reanudar la perfusión de dinutuximab a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>• Si la tensión arterial (TA) permanece estable durante al menos 2 horas, reanudar la administración de GM-CSF o IL-2.</li> <li>• Si la TA permanece estable durante al menos 2 horas después de reanudar la administración de GM-CSF o IL-2, aumentar la perfusión de dinutuximab a 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>
Recidiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> <li>• Reanudar la administración de dinutuximab a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h una vez que la TA se haya estabilizado.</li> </ul>
Después de la resolución	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reanudar la administración de GM-CSF o IL-2 al día siguiente al 50 % de la dosis si la TA permanece estable.</li> <li>• Iniciar la administración de GM-CSF o IL-2 al 50 % de la dosis cuando se administre con dinutuximab. Después aumentarla hasta la dosis completa si se tolera durante el resto del ciclo.</li> <li>• Si no se tolera GM-CSF al 50 % de la dosis, administrar solo dinutuximab durante el resto del ciclo.</li> <li>• Si no se tolera IL-2 al 50 % de la dosis, administrar solo dinutuximab durante el resto del ciclo.</li> </ul>
Ciclos posteriores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar la administración de GM-CSF o IL-2 al 50 % de la dosis, aumentarla hasta la dosis completa al día siguiente si se tolera.</li> <li>• Si no se tolera GM-CSF al 50 % de la dosis, administrar solo dinutuximab durante los ciclos restantes de GM-CSF.</li> <li>• Si no se tolera IL-2 al 50 % de la dosis, sustituirlo por GM-CSF durante el resto de los ciclos de IL-2.</li> </ul>
<b>Trastornos neurológicos oculares</b>	

<i>Pupila dilatada con reflejo fotomotor lento</i>	
Inicio de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
Después de la resolución	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar dinutuximab a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h y reanudar GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
Recidiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de dinutuximab, GM-CSF e IL-2 durante los ciclos restantes.</li> </ul>
Ciclos posteriores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si las anomalías permanecen estables o mejoran antes del siguiente ciclo, administrar dinutuximab a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h y la dosis completa de GM-CSF o IL-2.</li> <li>• Si se tolera sin empeoramiento de los síntomas, administrar dinutuximab a 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h durante los ciclos posteriores.</li> <li>• Si los síntomas reaparecen, interrumpir la administración de dinutuximab, GM-CSF e IL-2 durante los ciclos restantes.</li> </ul>
<b>Enfermedad del suero</b>	
<i>Grado 4 (potencialmente mortal)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender definitivamente la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Infección diseminada o septicemia</b>	
<i>Grado 3 o 4</i>	
Inicio de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2 durante el resto del ciclo.</li> </ul>
Después de la resolución	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuar con los ciclos posteriores previstos de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Dolor</b>	
<i>Grado 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Neuropatía periférica</b>	
<i>Neuropatía motora periférica de grado 2</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender definitivamente la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<i>Grado 3 (cambios sensoriales durante más de 2 semanas, debilidad motora objetiva) o grado 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Síndrome hemolítico urémico atípico</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender definitivamente la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Unituxin en niños menores de 12 meses.

#### Forma de administración

Unituxin no se debe administrar mediante un bolo intravenoso. Se debe administrar en perfusión intravenosa a lo largo de 10 horas. La perfusión se inicia a una velocidad de 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h y se continúa a esta velocidad durante 30 minutos; después se aumenta la velocidad hasta 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h y se continúa a esta velocidad durante el resto de la perfusión, si se tolera. La duración de la perfusión se puede prolongar hasta 20 horas para reducir al mínimo las reacciones durante la perfusión (ver secciones 4.4 y 4.5) que no responden adecuadamente a otros tratamientos sintomáticos. La perfusión se debe interrumpir tras 20 horas, aun cuando no se pueda administrar la dosis completa durante este plazo.

Se debe contemplar siempre la medicación previa antes de iniciar cada perfusión (ver sección 4.4).

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad (grado 4) al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Reacciones alérgicas

Se debe administrar medicación previa con antihistamínicos (p. ej. hidroxicina o difenhidramina) en inyección intravenosa unos 20 minutos antes de iniciar cada perfusión de dinutuximab. Se recomienda repetir la administración del antihistamínico cada 4-6 horas en la medida necesaria durante la perfusión de Unituxin. Se debe vigilar en los pacientes la presencia de signos y síntomas de reacciones a la perfusión durante 4 horas después de la finalización de la perfusión de Unituxin.

Se debe disponer de forma inmediata de epinefrina (adrenalina) e hidrocortisona a pie de cama durante la administración de dinutuximab para afrontar las reacciones alérgicas potencialmente mortales. Se recomienda que el tratamiento de dichas reacciones incluya la administración de hidrocortisona en bolo intravenoso y epinefrina en bolo intravenoso una vez cada 3-5 minutos en la medida necesaria en función de la respuesta clínica.

En función de la gravedad de la reacción alérgica, se debe reducir la velocidad de perfusión o interrumpir el tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.8).

##### Síndrome de extravasación capilar

El síndrome de extravasación capilar es más probable cuando se administra dinutuximab con IL-2. Se recomienda administrar metolazona por vía oral o furosemida intravenosa cada 6-12 horas en caso necesario. Se debe utilizar oxígeno complementario, asistencia respiratoria y tratamiento de reposición de volumen plasmático con albúmina en la medida necesaria en función de la respuesta clínica.

Entre los signos y síntomas característicos figuran la hipotensión, edema generalizado, ascitis, disnea, edema pulmonar e insuficiencia renal aguda asociada con hipoalbuminemia y hemoconcentración.

##### Dolor

Se produce dolor intenso (grado 3 o 4) con más frecuencia durante el primer ciclo de 4 días de dinutuximab, y suele remitir con el tiempo y los ciclos posteriores.

Para el dolor intenso se debe reducir la velocidad de perfusión de Unituxin a 0,875 mg/ m<sup>2</sup>/hora. Se debe interrumpir la administración de Unituxin si el dolor no se controla adecuadamente pese a la reducción de la velocidad de perfusión y la instauración del máximo tratamiento sintomático (ver secciones 4.2 y 4.8).

Se debe administrar paracetamol por vía oral 20 minutos antes de iniciar cada perfusión de dinutuximab y repetirlo cada 4-6 horas en caso necesario. Se recomienda su administración periódica cada 4-6 horas cuando se coadministra IL-2. Si es necesario para el dolor persistente, se debe administrar ibuprofeno por vía oral cada 6 horas entre las dosis de paracetamol. No se debe administrar ibuprofeno si existen indicios de trombocitopenia, hemorragia o disfunción renal.

Se recomienda la administración de un opioide, como el sulfato de morfina, en perfusión intravenosa antes de cada perfusión de dinutuximab y su continuación en perfusión intravenosa durante el tratamiento y hasta 2 horas después de la finalización del mismo. Se recomienda administrar dosis emboladas intravenosas adicionales de un opioide en caso necesario para el tratamiento del dolor hasta una vez cada 2 horas durante la perfusión de dinutuximab. Si no se tolera la morfina, se puede emplear fentanilo o hidromorfona.

Se puede administrar lidocaína en perfusión intravenosa (2 mg/kg en 50 ml de cloruro sódico al 0,9 %) a lo largo de 30 minutos antes del inicio de cada perfusión de dinutuximab y continuarla en perfusión intravenosa a 1 mg/kg/h hasta 2 horas después de finalizar el tratamiento. La perfusión de lidocaína se debe interrumpir si el paciente presenta mareo, entumecimiento peribucal o acúfenos.

Se puede administrar gabapentina en el momento de iniciar la medicación previa con morfina, a una dosis oral de 10 mg/kg/día. Esta dosis se puede aumentar posteriormente (hasta un máximo de 60 mg/kg/día o 3600 mg/día) en la medida necesaria para el control del dolor.

#### Hipotensión

Se debe administrar cloruro sódico intravenoso 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable (10 ml/kg) a lo largo de una hora inmediatamente antes de la perfusión de dinutuximab. Si se produce hipotensión, se puede repetir este tratamiento, o se puede administrar albúmina intravenosa o concentrado de eritrocitos en la medida clínicamente indicada. Se recomienda administrar también tratamiento vasopresor si es necesario para restituir una presión de perfusión adecuada.

#### Trastornos neurológicos oculares

Se pueden producir trastornos oculares, especialmente tras la repetición de los ciclos (ver sección 4.8). Estos cambios se suelen resolver con el tiempo. Los pacientes se deben someter a una exploración oftálmica antes de iniciar el tratamiento y se deben controlar sus cambios visuales.

#### Disfunción hepática

Se recomienda el control periódico de la función hepática durante la inmunoterapia con dinutuximab.

#### Infecciones diseminadas

Los pacientes suelen tener un catéter venoso central colocado y, a consecuencia de un ATPH anterior, es probable que estén inmunodeprimidos durante el tratamiento, y por tanto corran riesgo de padecer una infección diseminada. Los pacientes no deben tener indicios de infección diseminada y cualquier infección identificada debe estar controlada antes de iniciar el tratamiento.

#### Anomalías analíticas

Se han notificado anomalías electrolíticas en pacientes que recibieron Unituxin (ver sección 4.8). Los electrolitos se deben controlar diariamente durante el tratamiento con Unituxin.

#### Síndrome hemolítico urémico atípico

Se ha notificado síndrome hemolítico urémico atípico en ausencia de infección documentada y con resultado de insuficiencia renal, anomalías electrolíticas, anemia e hipertensión. Se debe instaurar tratamiento sintomático, incluso control del estado de hidratación, las anomalías electrolíticas, la hipertensión y la anemia.

#### Ingesta de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis. Esto significa que está esencialmente "exento de sodio".

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir el riesgo de interacciones cuando se administran varios medicamentos de forma concomitante.

#### Corticoesteroides

No se recomienda utilizar corticoesteroides sistémicos debido a la posible interferencia con la activación inmunitaria que es necesaria para la acción terapéutica del dinutuximab.

#### Inmunoglobulina intravenosa

No se recomienda utilizar inmunoglobulina intravenosa después del ATPH. Si es necesario, su uso se debe limitar a los primeros 100 días después del ATPH, ya que la inmunoglobulina puede interferir con la citotoxicidad celular dependiente del dinutuximab. No se debe administrar inmunoglobulina entre dos semanas antes y una semana después de finalizar cada ciclo de Unituxin.

### Interacciones farmacocinéticas

No se han realizado estudios de interacciones.

### Interacciones farmacodinámicas

Las reacciones alérgicas graves son más probables cuando se administra dinutuximab con IL-2. Por lo tanto, hay que actuar con precaución cuando se combinan ambos medicamentos (ver sección 4.4).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de dinutuximab en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen anticonceptivos durante 6 meses después de la interrupción del tratamiento con Unituxin.

### Lactancia

Se sabe que la IgG humana se excreta en la leche materna. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de dinutuximab en la leche materna. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Unituxin. El intervalo recomendado entre la interrupción del tratamiento y la lactancia es de 6 meses.

### Fertilidad

Se desconocen los efectos del dinutuximab sobre la fertilidad en seres humanos. No se han realizado estudios de fertilidad en animales; no obstante, en ratas macho y hembra no se observaron efectos adversos sobre los órganos reproductores (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Unituxin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas en cuatro estudios clínicos (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A y DIV-NB-201) de dinutuximab en pacientes (N = 984) con neuroblastoma de alto riesgo se resumen en la Tabla 5. Las reacciones adversas se definen como aquellos acontecimientos adversos que han tenido lugar con más frecuencia en el grupo tratado con dinutuximab, GM-CSF, IL-2 e isotretinoína, en comparación con el grupo de control tratado con isotretinoína, durante el estudio pivotal aleatorizado y controlado ANBL0032, y que tienen una relación mecanicista plausible con el tratamiento con dinutuximab. Los términos notificados originalmente se han codificado de acuerdo con MedDRA.

En la Tabla 5 se resumen las reacciones adversas al medicamento notificadas cuando se administró dinutuximab en combinación con GM-CSF, IL-2 e isotretinoína. Como este medicamento se utiliza en combinación con GM-CSF, IL-2 e isotretinoína, es difícil determinar la relación causal de cada reacción adversa con un medicamento determinado.

Las reacciones adversas ocurridas con más frecuencia (más del 30 % de los pacientes) durante los estudios del neuroblastoma fueron hipotensión (67 %), dolor (66 %), hipersensibilidad (56 %), pirexia (53 %), urticaria (49 %), síndrome de extravasación capilar (45 %), anemia (45 %), hipopotasemia (41 %), reducción del recuento plaquetario (40 %), hiponatremia (37 %), aumento de la alanina aminotransferasa (35 %), reducción del recuento de linfocitos (34 %) y reducción del recuento de neutrófilos (31 %). Se notificaron también reacciones adversas adicionales características de una respuesta alérgica, entre ellas reacción anafiláctica (18 %) y broncoespasmo (4 %).

## Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas para los sujetos que recibieron dinutuximab en combinación con GM-CSF, IL-2 e isotretinoína se resumen en la Tabla 5. Estas reacciones adversas se presentan según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen del siguiente modo: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 5:** Reacciones adversas ocurridas durante los estudios en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo que recibían dinutuximab en combinación con GM-CSF, IL-2 e isotretinoína.

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Infección relacionada con el dispositivo, aumento de la propensión a las infecciones, bacteriemia, enterocolitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Neutropenia febril	Síndrome hemolítico urémico atípico
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	Síndrome de liberación de citocinas	Enfermedad del suero
Trastornos endocrinos			Hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hiperglucemia, reducción del apetito	Hipomagnesemia, acidosis, hipoglucemia	
Trastornos del sistema nervioso		Neuralgia, neuropatía periférica, cefalea	Síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos oculares		Visión borrosa, fotofobia, midriasis	Anisocoria
Trastornos cardíacos	Taquicardia (sinusal, auricular, ventricular)		Fibrilación auricular, arritmia ventricular
Trastornos vasculares	Síndrome de extravasación capilar, hipotensión, hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipoxia, tos, disnea	Broncoespasmo, edema pulmonar	Estridor, edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas	Estreñimiento, hemorragia digestiva baja	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, prurito	Exantema maculopapuloso	
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria, proteinuria, hematuria	Insuficiencia renal.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, dolor <sup>1</sup> , edema facial	Edema periférico, escalofríos, cansancio, irritabilidad	

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
		Reacción en el lugar de la inyección	
Exploraciones complementarias	Reducción del recuento plaquetario, reducción del recuento de linfocitos, reducción del recuento de leucocitos, reducción del recuento de neutrófilos, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa	Aumento de la $\gamma$ -glutamyl-transferasa, aumento de la creatinina sanguínea, aumento de peso	Hemocultivo positivo

<sup>1</sup> Incluye los términos preferentes dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, artralgia, dolor de espalda, dolor de vejiga, dolor óseo, dolor torácico, dolor facial, dolor gingival, dolor torácico musculoesquelético, mialgia, cervicalgia, neuralgia, dolor orofaríngeo, dolor, dolor en una extremidad y proctalgia.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Consultar la sección 4.2 para obtener asesoramiento acerca de la disminución progresiva o la retirada de este medicamento. Consultar la sección 4.4 para conocer las medidas que se deben adoptar para determinadas reacciones adversas.

#### *Reacciones alérgicas*

Entre las reacciones graves a la perfusión que exigieron una intervención urgente con soporte de tensión arterial, tratamiento broncodilatador, corticoesteroides, reducción de la velocidad de perfusión, interrupción de la perfusión o suspensión permanente del tratamiento con Unituxin se contaron: edema facial y de las vías respiratorias altas, disnea, broncoespasmo, estridor, urticaria e hipotensión. Las reacciones a la perfusión se produjeron por lo general durante la perfusión de Unituxin o en las 24 horas siguientes a su finalización. Se notificaron reacciones anafilácticas/alérgicas graves en el 14 % de los pacientes. Debido al solapamiento de signos y síntomas, no fue posible distinguir entre reacciones a la perfusión y reacciones de hipersensibilidad/alergia en algunos casos.

#### *Síndrome de extravasación capilar*

El síndrome de extravasación capilar fue una reacción adversa muy frecuente (45 % de los pacientes) que ocurrió con más frecuencia cuando se administró de forma conjunta Unituxin con IL-2; fue grave (>grado 3) en el 14 % de los pacientes.

#### *Dolor*

El dolor fue frecuente durante la perfusión de Unituxin y se notificó con más frecuencia como dolor abdominal, dolor generalizado, dolor de las extremidades, dolor de espalda, neuralgia, dolor torácico musculoesquelético y artralgia; el 41 % de los pacientes sufrieron dolor intenso. Se deben administrar analgésicos, incluso opioides intravenosos, antes de cada dosis de Unituxin y continuar su administración hasta dos horas después de la finalización de la perfusión de Unituxin.

Se notificó neuropatía sensorial periférica en el 3 % de los pacientes y neuropatía motora periférica en el 2 % de los pacientes; menos del 1 % de los pacientes experimentaron neuropatía periférica grave.

### *Anomalías analíticas*

Entre las anomalías electrolíticas ocurridas al menos en el 25 % de los pacientes que recibieron Unituxin figuraron la hiponatremia y la hipopotasemia.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V**.

## **4.9 Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis de dinutuximab. En los ensayos clínicos se han administrado dosis programadas de dinutuximab de hasta 120 mg/m<sup>2</sup> (60 mg/m<sup>2</sup>/día) con un perfil de reacciones adversas similar al descrito en la sección 4.8. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático adecuado.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC16

#### Mecanismo de acción

El dinutuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico compuesto de regiones variables de cadenas murinas pesadas y ligeras y la región constante humana para la IgG1 de cadena pesada y kappa de cadena ligera. El dinutuximab reacciona específicamente con el gangliósido GD2, altamente expresado en la superficie de las células de neuroblastoma y expresado mínimamente en la superficie de las neuronas humanas normales, las fibras nociceptoras periféricas y los melanocitos cutáneos.

#### Efectos farmacodinámicos

El dinutuximab ha demostrado que se une a las líneas celulares de neuroblastoma susceptibles de expresar GD2 in vitro. Además, ha demostrado que induce tanto citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) como citotoxicidad dependiente del complemento in vitro. Específicamente, en presencia de células efectoras humanas, entre ellas células mononucleares de sangre periférica (CMSP) y granulocitos de donantes humanos sanos, se halló que el dinutuximab mediaba la lisis de diversas líneas celulares de neuroblastoma de forma dependiente de la dosis. Se halló que los granulocitos eran más eficaces que las CMSP para mediar la citotoxicidad de las células de neuroblastoma dependiente del dinutuximab, pues se observó una lisis celular potenciada con la adición de GM-CSF. Además, los estudios in vivo demuestran que el dinutuximab por sí solo o en combinación con IL-2 puede inhibir parcialmente el crecimiento tumoral en ratones. El aumento de la CCDA en presencia de GM-CSF e IL-2 aportó el fundamento para combinar estas citocinas con dinutuximab en los estudios clínicos.

Los estudios no clínicos demuestran que la neurotoxicidad inducida por el dinutuximab se debe probablemente a la inducción de alodinia mecánica, que puede estar mediada por la reactividad del dinutuximab con el antígeno GD2 ubicado en la superficie de las fibras nerviosas periféricas o en la mielina.

#### Eficacia clínica y seguridad

El ensayo ANBL0032 fue un estudio aleatorizado y controlado para evaluar los efectos del dinutuximab administrado en combinación con GM-CSF, IL-2 e isotretinoína en comparación con la isotretinoína por sí sola en sujetos con neuroblastoma de alto riesgo. El neuroblastoma de alto riesgo se basó en la edad del

paciente (mayor de 12 meses) y en el estadio del tumor en el momento del diagnóstico o la presencia de factores de riesgo biológico, como la amplificación de MYCN.

Los pacientes tenían entre 11 meses y 15 años y habían logrado anteriormente una respuesta, al menos parcial, a la quimioterapia de inducción, seguida de ATPH y radioterapia. Tras el ATPH, se asignó aleatoriamente a 226 sujetos en proporción 1:1 a un grupo de tratamiento convencional (seis ciclos de isotretinoína) o a un grupo de inmunoterapia con dinutuximab (cinco ciclos de dinutuximab en combinación con GM-CSF e IL-2 alternos, combinados a su vez con isotretinoína de forma concurrente durante seis ciclos). Se administró dinutuximab a una dosis equivalente a 17,5 mg/m<sup>2</sup>/día en cuatro días consecutivos (días 4-7) de los ciclos 1-5. Se administró GM-CSF a una dosis de 250 µg/m<sup>2</sup>/día durante los ciclos 1, 3 y 5 con administraciones diarias durante 14 días. La IL-2 se administró conjuntamente con dinutuximab en perfusión intravenosa continua en cuatro días durante la semana 1 de los ciclos 2 y 4 a una dosis de 3,0 mUI/m<sup>2</sup>/día, y durante la semana 2 de los ciclos 2 y 4 a una dosis de 4,5 mUI/m<sup>2</sup>/día. Durante las últimas dos semanas de cada uno de estos seis ciclos, los sujetos de los grupos de control y del dinutuximab recibieron también isotretinoína a una dosis de 160 mg/m<sup>2</sup>/día (administrados a razón de 80 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia sin episodios (SSE) a juicio del investigador, definida como el plazo desde la aleatorización hasta la primera incidencia de recaída, enfermedad progresiva, neoplasia secundaria o muerte. El análisis principal por intención de tratar (IDT) halló una mejoría de la SSE asociada a la inmunoterapia con dinutuximab más isotretinoína, en comparación con la isotretinoína por sí sola. Las estimaciones de la SSE a los 2 años fueron del 66 % entre los sujetos que recibieron inmunoterapia con dinutuximab más isotretinoína, en comparación con el 48 % en los sujetos que recibieron isotretinoína por sí sola ( $p = 0,033$  en la prueba del orden logarítmico) aunque esta diferencia no alcanzó una significación estadística formal de acuerdo con el plan predefinido para los análisis intermedios. Asimismo, se evaluó la supervivencia global (SVG) con 3 años de seguimiento tras el análisis de SSE como criterio de valoración secundario, y se observó una mejoría significativa entre los sujetos por IDT asignados aleatoriamente para recibir inmunoterapia con dinutuximab más isotretinoína, en comparación con la isotretinoína por sí sola. Las estimaciones de la SVG a los 3 años fueron del 80 % en comparación con el 67 % entre los sujetos que recibieron inmunoterapia con dinutuximab más isotretinoína y solo isotretinoína, respectivamente ( $p = 0,0165$  en la prueba del orden logarítmico). Se evaluó la supervivencia global a largo plazo con 5 años de seguimiento tras el análisis de SSE y continuó presentando una ventaja en cuanto a la supervivencia para los pacientes que recibieron inmunoterapia con dinutuximab en comparación con los que recibieron solo isotretinoína. Las estimaciones de la SVG a los 5 años fueron del 74 % para la inmunoterapia con dinutuximab en comparación con el 57 % para la isotretinoína por sí sola ( $p = 0,030$  en la prueba del orden logarítmico).

Los análisis por subgrupos de la respuesta de SSE y SVG indicaron que los pacientes con enfermedad residual mínima, hiperploidía del ADN y quienes habían recibido una médula ósea purgada pueden no haberse beneficiado de la inmunoterapia con dinutuximab.

### *Inmunogenicidad*

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existen posibilidades de inmunogenicidad. Los datos de 409 sujetos que participaron en varios estudios del neuroblastoma y de quienes se disponía de muestras para la determinación de anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) demostraron que 71 de ellos (17 %) desarrollaron anticuerpos fijadores y 15 (4 %) presentaron una respuesta de anticuerpos neutralizantes. Las concentraciones plasmáticas de dinutuximab, especialmente los niveles mínimos, tendían a ser menores en los pacientes con HACA. No hubo correlación aparente entre el desarrollo de estos anticuerpos y las reacciones alérgicas.

La incidencia de formación de anticuerpos depende mucho de la sensibilidad y la especificidad del análisis y por ello la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el dinutuximab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

## Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Unituxin en uno o más grupos de la población pediátrica en el neuroblastoma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Distribución

La farmacocinética de dinutuximab se evaluó en un estudio clínico de Unituxin en combinación con GM-CSF, IL-2 e isotretinoína. En dicho estudio, 27 niños con neuroblastoma de alto riesgo (edad:  $3,9 \pm 1,9$  años) recibieron hasta 5 ciclos de Unituxin a  $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  en perfusión intravenosa a lo largo de 10 a 20 horas durante 4 días consecutivos cada 28 días. La media ( $\pm$  desviación estándar) de la concentración plasmática máxima observada después de la 4ª perfusión fue de  $11,5 (\pm 2,3) \mu\text{g/ml}$ . En un análisis farmacocinético poblacional, la media geométrica del volumen de distribución en estado estacionario se estimó en 5,2 l.

### Biotransformación

Dinutuximab es una proteína cuya vía metabólica previsible es la degradación a péptidos pequeños y aminoácidos individuales por la acción de las enzimas proteolíticas ubicuas. No se han realizado estudios clásicos de biotransformación.

### Eliminación

La media geométrica del aclaramiento se estimó en  $0,025 \text{ l/h}$  y aumentó con el tamaño corporal. La semivida terminal se estimó en 10 (+6) días.

Un análisis farmacocinético poblacional realizado con todos los datos clínicos disponibles sugiere que el destino de dinutuximab no se ve alterado por la edad, la raza, el sexo, los medicamentos concurrentes (IL-2, GM-CSF) y la presencia de síndrome de extravasación capilar, insuficiencia renal o hepática. No obstante, la presencia de HACA parece incrementar el aclaramiento del dinutuximab en un 60 % aproximadamente.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Toxicología general

Se ha administrado dinutuximab (o el anticuerpo monoclonal murino 14.18) a ratones, conejos, ratas y perros con pautas posológicas de dosis única o dosis repetidas que superaban la dosis utilizada clínicamente. Entre los resultados destacados se hallaron reacciones adversas hepáticas relacionadas con el tratamiento en ratas (caracterizadas por congestión centrolobulillar, división celular anómala, necrosis hepatocelular y fibrosis interlobulillar/en torno a la vena central) que pueden estar relacionadas con trastornos circulatorios, y cambios indicativos de aumento de la hematopoyesis (elevada tasa de reticulocitos o recuento plaquetario, aumento de la celularidad de las células hematopoyéticas en la médula ósea femoral y esternal o hematopoyesis extramedular en el hígado y en el bazo). Se observó que estos cambios tenían una intensidad muy leve o leve y se recuperaban o tendían a recuperarse tras la supresión de la administración. No se observaron signos clínicos de toxicidad para el SNC.

### Farmacología de seguridad

Se administró dinutuximab a macacos de Java, lo que dio lugar a efectos sobre el aparato circulatorio, consistentes en aumentos moderados de la tensión arterial (uno de tres animales) y de la frecuencia cardíaca (dos de tres animales). No se observaron efectos directos sobre los parámetros electrocardiográficos ni sobre el aparato respiratorio.

## Otros

No se han realizado estudios no clínicos para evaluar la posibilidad de que dinutuximab provoque carcinogenicidad, genotoxicidad o toxicidad para la reproducción y el desarrollo. En ratas macho y hembra, la administración de dinutuximab no ocasionó efectos adversos sobre los órganos reproductores a exposiciones al menos 60 veces superiores a las observadas clínicamente.

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales realizados hasta la fecha. Estos estudios respaldan la actual pauta posológica de dinutuximab de 17,5 mg/m<sup>2</sup>/día administrados a lo largo de cuatro días consecutivos durante cinco ciclos mensuales.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Histidina

Polisorbato 20 (E 432)

Cloruro sódico

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Período de validez**

#### Vial cerrado

18 meses.

#### Solución diluida

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas en condiciones ambientales (menos de 25 °C).

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución impida el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio transparente de tipo I con tapón de goma de bromobutilo y precinto de aluminio a presión que contiene 5 ml de concentrado para solución para perfusión.

Cada caja contiene un vial.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Se debe inyectar el volumen exacto de Unituxin concentrado para solución para perfusión necesario para la dosis del paciente (ver sección 4.2) en una bolsa de 100 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %).

Se debe extraer el volumen necesario de dinutuximab e inyectarlo en una bolsa de 100 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %). La solución se debe mezclar con suavidad por inversión.

Medicamento con autorización anulada

La dilución debe llevarse a cabo en condiciones asépticas. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Para el período de validez tras la dilución, ver sección 6.3. La solución diluida para perfusión se debe utilizar en el plazo de 24 horas desde su preparación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

United Therapeutics Europe, Ltd.  
Unither House  
Curfew Bell Road  
Chertsey  
Surrey  
KT16 9FG  
Reino Unido  
Tel.: +44 (0)1932 664884  
Fax: +44 (0)1932 573800  
Correo electrónico: druginfo@unither.com

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1022/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

United Therapeutics Corporation  
1040 Spring Street  
Silver Spring, Maryland 20910  
EE. UU.

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de seis meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Obligación de llevar a cabo medidas pos-autorización**

Descripción	Fecha límite
<p>Estudios observacionales posautorización de seguridad (PASS): con el fin de evaluar los resultados de seguridad a largo plazo de dinutuximab en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo (incluyendo el sistema nervioso central y periférico, la prevalencia de disfunción orgánica, los efectos a largo plazo sobre el crecimiento y el desarrollo endocrino, la pérdida de audición, la toxicidad cardíaca y los datos de supervivencia) el solicitante debe realizar un registro de seguridad y presentar sus resultados.</p> <p>El protocolo del estudio se debe presentar en el plazo de 3 meses desde la decisión del CE.</p> <p>El informe del estudio clínico se debe presentar antes de</p>	06/2029
<p>PASS: Para caracterizar mejor la seguridad e inmunogenicidad de Unituxin y su repercusión sobre la exposición al fármaco, el solicitante debe realizar un estudio de seguridad y presentar sus resultados.</p> <p>El informe del estudio clínico se debe presentar antes de</p>	12/2018

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Unituxin 3,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión  
dinutuximab

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de concentrado contiene 3,5 mg de dinutuximab.  
Cada vial de 5 ml contiene 17,5 mg de dinutuximab.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Histidina  
Polisorbato 20  
Cloruro sódico  
Agua para preparaciones inyectables

Para mayor información consultar el prospecto .

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión  
1 vial  
17,5 mg/5 ml

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

#### 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado.  
No congelar.  
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1022/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Unituxin 3,5 mg/ml concentrado estéril  
dinutuximab  
Vía intravenosa, previa dilución

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

17,5 mg/5 ml

**6. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Unituxin 3,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión dinutuximab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

En ocasiones una persona joven que esté tomando este medicamento puede leer el prospecto, pero normalmente será un progenitor o cuidador. No obstante, el prospecto se referirá a “usted” en todo momento.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Unituxin y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre Unituxin
3. Cómo se administrará Unituxin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Unituxin
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Unituxin y para qué se utiliza

##### Qué es Unituxin

Unituxin es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo dinutuximab. Pertenece al grupo de medicamentos llamados “anticuerpos monoclonales”. Estos actúan como los anticuerpos que produce el organismo de forma natural. Ayudan al sistema inmunitario a actuar sobre ciertas células, tales como las células cancerosas, “adhiriéndose” a ellas.

##### Para qué se utiliza Unituxin

Unituxin se utiliza para tratar el “neuroblastoma de alto riesgo” en lactantes, niños y adolescentes de 12 meses a 17 años.

El neuroblastoma es un tipo de cáncer que crece a partir de células nerviosas anómalas en el organismo. Algunos neuroblastomas se clasifican como de “alto riesgo” si el cáncer se ha extendido a diversas partes del organismo y contiene ciertos tipos de células. Los neuroblastomas de alto riesgo tienen más probabilidades de reaparecer después del tratamiento.

Para reducir el riesgo de que el cáncer reaparezca, se administra Unituxin como la última fase del tratamiento para eliminar pequeñas cantidades de la enfermedad que puedan estar presentes todavía después de que el cáncer haya respondido a la quimioterapia, la cirugía y un trasplante autólogo (autotrasplante) de células sanguíneas.

##### Cómo actúa Unituxin

Unituxin reconoce una diana en la superficie celular llamada “GD2” y se une a ella. GD2 se encuentra en la superficie de las células de neuroblastoma. Cuando Unituxin se une al GD2 en las células cancerosas, el sistema inmunitario del paciente empieza a atacar a estas células y matarlas.

Unituxin ha demostrado retrasar la progresión o la recaída de la enfermedad y aumentar la supervivencia.

## 2. Qué necesita saber antes de que se le administre Unituxin

### No use Unituxin

- si es alérgico a dinutuximab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si no está seguro, consulte a su médico o enfermero antes de que se le administre dinutuximab.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que se le administre Unituxin si:

- ha sufrido alguna vez ataques (convulsiones),
- tiene problemas de hígado,
- tiene un recuento bajo de glóbulos blancos o plaquetas en la sangre, que se muestra en los análisis,
- tiene problemas respiratorios como falta de aliento en reposo,
- tiene problemas de riñón,
- tiene alguna infección.

Si se cumple alguna de las afecciones anteriores (o si no está seguro), consulte a su médico o enfermero antes de que se le administre Unituxin.

Puede notar las siguientes reacciones cuando reciba Unituxin por primera vez o durante el transcurso del tratamiento:

- **Reacciones alérgicas, que pueden ser graves (reacciones anafilácticas), u otras reacciones a la perfusión.** Informe a su médico o enfermero de inmediato si tiene cualquier clase de reacción durante o después de la perfusión. Son muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas). Entre los signos de una reacción alérgica pueden figurar una erupción cutánea, urticaria, hinchazón de la cara o la garganta, mareo, latidos cardíacos rápidos o palpitaciones, falta de aliento y dificultad para respirar, fiebre, náuseas, dolores articulares. Se le controlará estrechamente para detectar estos signos mientras se le administra el medicamento. Se le administrará un antihistamínico, que ayuda a prevenir las reacciones alérgicas.
- **Síndrome de extravasación capilar** debido a la fuga de componentes sanguíneos a través de las paredes de los vasos sanguíneos pequeños, que puede provocar hinchazón rápida de los brazos, piernas y otras partes del cuerpo, descenso rápido de la tensión arterial, mareo y dificultades respiratorias.
- **Dolor.** Informe a su médico o enfermero si siente algún dolor. Es muy frecuente durante el tratamiento (afecta a más de 1 de cada 10 personas). Se le administrarán analgésicos (tales como paracetamol, ibuprofeno y morfina) para ayudar a prevenir y reducir el dolor. Ver sección 4 para obtener más información acerca de los efectos adversos dolorosos.
- **Tensión arterial baja.** que le puede provocar mareo o desmayos.
- **Problemas oculares.** Informe a su médico o enfermero si advierte algún problema en los ojos o cambios en la visión.
- **Infecciones de la sangre.** Informe a su médico si advierte fiebre, escalofríos intensos o siente desmayo o mareo.
- **Problemas nerviosos.** Puede advertir entumecimiento, hormigueo o quemazón en las manos, pies, piernas o brazos, reducción de la sensibilidad o debilidad de movimiento (neuropatía periférica).

Ver sección 4 para obtener una lista completa de los efectos adversos conocidos.

### **Análisis y pruebas**

Su médico realizará análisis de sangre y puede realizar pruebas oculares mientras esté usando este medicamento.

### **Uso de Unituxin con otros medicamentos**

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta y los medicamentos a base de plantas.

En particular, informe a su médico o enfermero si ha recibido recientemente:

- Medicamentos llamados “corticoesteroides”: pueden afectar a la actividad del sistema inmunitario, que es importante para la actuación de Unituxin.
- “Inmunoglobulina intravenosa”: no debe recibir este tipo de medicamentos durante las dos semanas anteriores al tratamiento con Unituxin y durante al menos una semana después de la finalización del tratamiento.

Si se cumple alguna de las afecciones anteriores (o si no está seguro), informe a su médico o enfermero antes de que se le administre Unituxin.

### **Embarazo**

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de que se le administre este medicamento.
- Si es posible que se quede embarazada y no está utilizando anticonceptivos, consulte a su médico antes de que se le administre este medicamento.
- Se recomienda utilizar anticonceptivos durante 6 meses después de la interrupción de este medicamento.

### **Lactancia**

- Si está en período de lactancia, consulte a su médico o enfermero antes de que se le administre dinutuximab.
- No debe dar el pecho durante el tratamiento con este medicamento. Esto se debe a que se desconoce si el medicamento puede pasar a la leche materna.
- El intervalo recomendado entre la interrupción del tratamiento y la lactancia es de 6 meses.

### **Conducción y uso de máquinas**

Unituxin tiene muchos efectos adversos, y esto afectará a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **Unituxin contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis. Esto significa que está esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo se administrará Unituxin**

Le administrará Unituxin un médico o enfermero durante una estancia en el hospital. Se administra por goteo en una vena (perfusión intravenosa).

Unituxin se utiliza con otros tres medicamentos:

- Isotretinoína
- GM-CSF
- IL-2

Estos medicamentos se le administrarán en seis ciclos. Cada ciclo dura un mes. No se le administrarán todos los medicamentos en cada ciclo.

### **Cuánto se administra**

Se le administrará Unituxin en cinco de los seis ciclos. La dosis recomendada es de 17,5 mg/m<sup>2</sup>. Su médico determinará la dosis en función de su superficie corporal.

### **Durante los ciclos (meses) 1, 3 y 5**

- Unituxin se administra por goteo en una vena, durante unas 10 horas al día a lo largo de cuatro días.
- GM-CSF se administra en inyección bajo la piel o por goteo en una vena cada día durante 14 días.
- Se le administrará isotretinoína por vía oral durante los últimos 14 días de cada ciclo.

### **Durante los ciclos (meses) 2 y 4**

- Unituxin se administra por goteo en una vena, durante unas 10 horas al día a lo largo de cuatro días.
- IL-2 se administra por goteo en una vena durante cuatro días seguidos (perfusión continua): durante los primeros cuatro días de la primera semana y los primeros cuatro días de la segunda semana de cada ciclo.
- Se le administrará isotretinoína por vía oral durante los últimos 14 días de cada ciclo.

### **Durante el ciclo (mes) 6**

- Solo se le administrará isotretinoína por vía oral.

Su médico o enfermero le controlarán durante la perfusión y después de ella. Para reducir el riesgo de efectos adversos, su médico puede aumentar la duración de la perfusión de Unituxin hasta alcanzar 20 horas. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento, que se administra con GM-CSF, IL-2 e isotretinoína, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Informe a su médico o enfermero de inmediato si advierte los siguientes síntomas:**

- Cualquier clase de reacción alérgica u otra reacción en el lugar de la inyección; entre los síntomas pueden figurar erupción cutánea, urticaria, hinchazón de la cara o la garganta, mareo, latidos cardíacos rápidos o palpitaciones, falta de aliento y dificultad para respirar, fiebre, náuseas, dolores articulares.
- Hinchazón rápida de los brazos, piernas y otras partes del cuerpo, descenso rápido de la tensión arterial, mareo y dificultades respiratorias (síndrome de extravasación capilar).
- Cualquier clase de dolor: de estómago, garganta, tórax, cara, manos, pies, piernas o brazos (como entumecimiento, hormigueo o quemazón), espalda, cuello, articulaciones, huesos, músculos, boca, ojos, genitales.

Son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).

Si advierte alguno de estos efectos, informe a su médico o enfermero de inmediato.

### **Entre otros efectos adversos que puede experimentar con este medicamento se incluyen:**

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Tos.

- Picor.
- Pérdida del apetito.
- Diarrea, vómitos.
- Tensión arterial baja que le puede provocar mareo o desmayos, o tensión arterial alta.
- Anomalías analíticas en la sangre, como reducción de las plaquetas, reducción de los glóbulos rojos o blancos, bajo nivel de albúmina (esto puede provocar hinchazón y hacerle sentirse débil y cansado), anomalías de la función hepática, bajo nivel de potasio, sodio, calcio, fosfatos, o nivel alto de glucosa.

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Pérdida de peso, aumento de peso.
- Escalofríos.
- Dolor de cabeza.
- Sensación de cansancio, irritabilidad.
- Estreñimiento, sangre en las heces.
- Lesión de los nervios corporales que puede afectar al movimiento.
- Visión borrosa, sensibilidad a la luz, dilatación de las pupilas.
- Incapacidad de orinar, sangre o proteínas en la orina.
- Mayor riesgo de sufrir infecciones, especialmente de los dispositivos utilizados para administrarle el medicamento, infecciones de la sangre o del intestino.
- Problemas cutáneos en el lugar donde se administró la inyección, una erupción cutánea roja con pequeñas pústulas.
- Anomalías analíticas en la sangre, como niveles bajos de magnesio, glucosa, alto nivel de ácidos o creatinina.

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- Pupilas desiguales.
- Líquido en los pulmones o en torno a ellos.
- Insuficiencia renal.
- Glándula tiroidea hiperactiva.
- Enfermedad del suero: una enfermedad similar a una alergia
- Frecuencia cardíaca anómala.
- Hinchazón en la parte posterior del cerebro (síndrome de encefalopatía posterior reversible): los síntomas pueden incluir tensión arterial alta, dolor de cabeza, ataques, cambio de la visión o del comportamiento, sensación de somnolencia o cansancio.
- Síndrome hemolítico urémico atípico (SUHa), una enfermedad que afecta al sistema circulatorio y al riñón; sus síntomas puede incluir síntomas seudogripales que no ceden, confusión, letargo, pérdida del apetito u orina de color oscuro.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de Unituxin**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso en condiciones ambientales (menos de 25 °C). Desde el punto de vista microbiológico, la solución diluida se debe utilizar inmediatamente.

No utilice este medicamento si advierte cualquier partícula o decoloración antes de su administración.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. El médico o el enfermero se desharán de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Unituxin**

- El principio activo es el dinutuximab. Cada vial contiene 17,5 mg de dinutuximab en 5 ml. Cada ml de concentrado contiene 3,5 mg de dinutuximab.
- Los demás componentes son histidina, polisorbato 20 (E 432), cloruro sódico y agua para preparaciones inyectables. Ver sección 2 para obtener más información sobre el sodio.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Unituxin es una solución para perfusión transparente e incolora, presentada en un vial de vidrio transparente. Una caja contiene un vial.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

United Therapeutics Europe, Ltd.

Unither House

Curfew Bell Road

Chertsey

Surrey

KT16 9FG

Reino Unido

Tel.: +44 (0)1932 664884

Fax: +44 (0)1932 573800

Correo electrónico: druginfo@unither.com

### **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

<----->

### **Posología y forma de administración**

Unituxin está restringido solo a uso hospitalario y se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de tratamientos oncológicos. Debe administrarlo un profesional sanitario preparado para afrontar reacciones alérgicas graves como la anafilaxia en un entorno donde estén disponibles de forma inmediata todos los medios necesarios para la reanimación.

### Posología

Unituxin se administrará en perfusión intravenosa en cinco ciclos a una dosis diaria de 17,5 mg/m<sup>2</sup>. Se administra los días 4-7 durante los ciclos 1, 3 y 5 (cada ciclo dura unos 24 días) y los días 8-11 durante los ciclos 2 y 4 (cada ciclo dura unos 28 días).

El tratamiento consta de dinutuximab, GM-CSF, IL-2 e isotretinoína, administrados en seis ciclos consecutivos. La pauta posológica completa se resume en la Tabla 1 y Tabla 2.

**Tabla 1:** Pauta posológica de los ciclos 1, 3 y 5 para Unituxin, GM-CSF e isotretinoína

Día	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								
Isotretinoína <sup>3</sup>											X	X	X	X	X

<sup>1</sup> Factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF): 250 µg/m<sup>2</sup>/día, administrados en inyección subcutánea (muy recomendado) o perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/día, administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 10-20 horas.

<sup>3</sup> Isotretinoína: para un peso corporal superior a 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> administrados por vía oral dos veces al día para una dosis total de 160 mg/m<sup>2</sup>/día; para un peso corporal de hasta 12 kg: 2,67 mg/kg administrados por vía oral dos veces al día para una dosis diaria total de 5,33 mg/kg/día (redondear la dosis a los 10 mg más próximos).

**Tabla 2:** Pauta posológica de los ciclos 2 y 4 para Unituxin e IL-2; pauta posológica de los ciclos 2, 4 y 6 para la isotretinoína

Día	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		
Isotretinoína <sup>3</sup>													X

<sup>1</sup> Interleucina-2 (IL-2): 3 mUI/m<sup>2</sup>/día administradas en perfusión intravenosa continua a lo largo de 96 horas los días 1-4 y 4,5 mUI/m<sup>2</sup>/día los días 8-11.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/día, administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 10-20 horas.

<sup>3</sup> Isotretinoína: para un peso corporal superior a 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> administrados por vía oral dos veces al día para una dosis total de 160 mg/m<sup>2</sup>/día; para un peso corporal de hasta 12 kg: 2,67 mg/kg administrados por vía oral dos veces al día para una dosis diaria total de 5,33 mg/kg/día (redondear la dosis a los 10 mg más próximos).

Antes de iniciar cada ciclo de tratamiento, consulte en la Tabla 3 la lista de criterios que se deben evaluar.

**Tabla 3:** Criterios clínicos que se deben evaluar antes de iniciar cada ciclo de tratamiento con Unituxin

<b>Toxicidad del sistema nervioso central (SNC)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrase el inicio del ciclo hasta que la toxicidad del SNC sea de grado 1 o se haya resuelto, o bien el trastorno de crisis convulsiva esté bien controlado.</li> </ul>
<b>Disfunción hepática</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrase el inicio del primer ciclo hasta que la alanina aminotransferasa (ALT) sea inferior a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Retrase el inicio de los ciclos 2-6 hasta que la ALT sea inferior a 10 veces el LSN.</li> </ul>
<b>Trombocitopenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrase el inicio del ciclo hasta que el recuento de plaquetas alcance como mínimo 20.000/µl.</li> <li>Si el paciente tiene metástasis del SNC, retrase el inicio del ciclo y administre una transfusión de plaquetas para mantener el recuento de plaquetas en un mínimo de 50.000/µl.</li> </ul>
<b>Disfunción respiratoria</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrase el inicio del ciclo hasta que se haya resuelto la disnea en reposo o la saturación periférica de oxígeno alcance un mínimo del 94 % con aire ambiental.</li> </ul>
<b>Disfunción renal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrase el inicio del ciclo hasta que el aclaramiento de creatinina o la tasa de filtración glomerular (TFG) alcancen un mínimo de 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> </ul>

<b>Infección diseminada o septicemia</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Retrase el inicio del ciclo hasta que se haya resuelto la infección diseminada o la septicemia.</li></ul>
<b>Leucopenia</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Retrase el inicio del primer ciclo hasta que el recuento absoluto de fagocitos (RAF) alcance un mínimo de 1.000/<math>\mu</math>l.</li></ul>

Además de los criterios citados, hay que utilizar el juicio del médico para evaluar las funciones cardiovasculares del paciente.

Medicamento con autorización anulada

## Modificación de la dosis

En la Tabla 4 se ofrece orientación para la modificación de la dosis de dinutuximab, GM-CSF e IL-2. Si los pacientes satisfacen los criterios para retirar estos medicamentos, el tratamiento puede continuar con isotretinoína según se indique clínicamente.

**Tabla 4:** Orientación para la modificación de las dosis para el abordaje de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento surgidas durante la administración de dinutuximab en combinación con GM-CSF, IL-2 e isotretinoína.

<b>Reacciones alérgicas</b>	
<i>Grado 1 o 2</i>	
Inicio de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducir la velocidad de perfusión a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Administrar tratamiento sintomático.</li> </ul>
Después de la resolución	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reanudar la perfusión a la velocidad original. Si no se tolera, reducir la velocidad a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>
<i>Grado 3 o 4</i>	
Inicio de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir inmediatamente la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2 intravenoso.</li> <li>Administrar tratamiento sintomático.</li> </ul>
Después de la resolución	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si los signos y síntomas se resuelven rápidamente con las medidas anteriores, se puede reanudar la perfusión de dinutuximab a una velocidad de 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>No reanudar la administración de GM-CSF o IL-2 hasta el día siguiente.</li> <li>Para los ciclos de GM-CSF, administrar GM-CSF al 50 % de la dosis a partir del día siguiente y, si se tolera, se puede administrar GM-CSF a la dosis completa tras finalizar la administración de dinutuximab para ese ciclo.</li> <li>Para los ciclos de IL-2, administrar IL-2 al 50 % de la dosis a partir del día siguiente y continuar durante el resto del ciclo.</li> <li>Si reaparecen los síntomas con la adición de GM-CSF o IL-2, interrumpir la administración de GM-CSF o IL-2 y dinutuximab.</li> <li>Si los síntomas se resuelven al día siguiente, reanudar la administración de dinutuximab a la velocidad tolerada sin GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
Recidiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2 durante ese día.</li> <li>Si los síntomas se resuelven ese día, continuar al día siguiente con medicación previa en un entorno de cuidados intensivos.</li> </ul>
Ciclos posteriores	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantener la velocidad de perfusión tolerada de dinutuximab en todos los ciclos posteriores con GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Anafilaxia</b>	
<i>Grado 3 o 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender definitivamente la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Síndrome de extravasación capilar</b>	
<i>Grado 3 (grave)</i>	
Inicio de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2 intravenoso.</li> <li>Administrar tratamiento sintomático.</li> </ul>
Después de la resolución	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reanudar la perfusión de dinutuximab a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Reanudar la administración de GM-CSF o IL-2 al día siguiente al 50 % de la dosis hasta la última dosis de dinutuximab para ese ciclo.</li> </ul>
Ciclos posteriores	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si el paciente toleró la dosis del 50 % de GM-CSF o IL-2, comenzar con esta dosis y dinutuximab a una velocidad de 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h. Si se</li> </ul>

	<p>tolera, aumentar GM-CSF o IL-2 hasta la dosis completa al día siguiente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si no se tolera GM-CSF al 50 % de la dosis, administrar solo dinutuximab durante los ciclos restantes de GM-CSF.</li> <li>• Si no se tolera IL-2 al 50 % de la dosis, sustituirlo por GM-CSF durante los ciclos restantes de IL-2.</li> </ul>
<b>Grado 4 (potencialmente mortal)</b>	
Inicio de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2 durante ese ciclo.</li> <li>• Administrar tratamiento sintomático.</li> </ul>
Ciclos posteriores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si el síndrome de extravasación capilar se produjo durante el ciclo de IL-2, sustituirlo por GM-CSF durante los ciclos restantes de IL-2.</li> <li>• Si el síndrome de extravasación capilar se produjo durante el ciclo de GM-CSF, administrar solo dinutuximab durante los ciclos posteriores de GM-CSF.</li> </ul>
<b>Hiponatremia</b>	
<i>Grado 4 (potencialmente mortal): &lt;120 mmol/l pese a un control adecuado de los líquidos</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender definitivamente la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Hipotensión</b>	
<i>Sintomática o TA sistólica inferior a 70 mm Hg o una disminución superior al 15 % por debajo de la situación inicial</i>	
Inicio de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2 intravenoso.</li> <li>• Administrar tratamiento sintomático.</li> </ul>
Después de la resolución	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reanudar la perfusión de dinutuximab a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>• Si la tensión arterial (TA) permanece estable durante al menos 2 horas, reanudar la administración de GM-CSF o IL-2.</li> <li>• Si la TA permanece estable durante al menos 2 horas después de reanudar la administración de GM-CSF o IL-2, aumentar la perfusión de dinutuximab a 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>
Recidiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> <li>• Reanudar la administración de dinutuximab a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h una vez que la TA se haya estabilizado.</li> </ul>
Después de la resolución	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reanudar la administración de GM-CSF o IL-2 al día siguiente al 50 % de la dosis si la TA permanece estable.</li> <li>• Iniciar la administración de GM-CSF o IL-2 al 50 % de la dosis cuando se administre con dinutuximab. Después aumentarla hasta la dosis completa si se tolera durante el resto del ciclo.</li> <li>• Si no se tolera GM-CSF al 50 % de la dosis, administrar solo dinutuximab durante el resto del ciclo.</li> <li>• Si no se tolera IL-2 al 50 % de la dosis, administrar solo dinutuximab durante el resto del ciclo.</li> </ul>
Ciclos posteriores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar la administración de GM-CSF o IL-2 al 50 % de la dosis, aumentarla hasta la dosis completa al día siguiente si se tolera.</li> <li>• Si no se tolera GM-CSF al 50 % de la dosis, administrar solo dinutuximab durante los ciclos restantes de GM-CSF.</li> <li>• Si no se tolera IL-2 al 50 % de la dosis, sustituirlo por GM-CSF durante los ciclos restantes de IL-2.</li> </ul>
<b>Trastornos neurológicos oculares</b>	
<i>Pupila dilatada con reflejo fotomotor lento</i>	
Inicio de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
Después de la resolución	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar dinutuximab a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h y reanudar GM-CSF o IL-2.</li> </ul>

Recidiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de dinutuximab, GM-CSF e IL-2 durante los ciclos restantes.</li> </ul>
Ciclos posteriores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si las anomalías permanecen estables o mejoran antes del siguiente ciclo, administrar dinutuximab a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h y la dosis completa de GM-CSF o IL-2.</li> <li>• Si se tolera sin empeoramiento de los síntomas, administrar dinutuximab a 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h durante los ciclos posteriores.</li> <li>• Si los síntomas reaparecen, interrumpir la administración de dinutuximab, GM-CSF e IL-2 durante los ciclos restantes.</li> </ul>
<b>Enfermedad del suero</b>	
<i>Grado 4 (potencialmente mortal)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender definitivamente la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Infección diseminada o septicemia</b>	
<i>Grado 3 o 4</i>	
Inicio de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2 durante el resto del ciclo.</li> </ul>
Después de la resolución	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuar con los ciclos posteriores previstos de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Dolor</b>	
<i>Grado 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Neuropatía periférica</b>	
<i>Neuropatía motora periférica de grado 2</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender definitivamente la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<i>Grado 3 (cambios sensoriales durante más de 2 semanas, debilidad motora objetiva) o grado 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Síndrome hemolítico urémico atípico</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender definitivamente la administración de dinutuximab y GM-CSF o IL-2.</li> </ul>

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Unituxin en niños menores de 12 meses.

### Forma de administración

Unituxin no se debe administrar mediante un bolo intravenoso. Se debe administrar en perfusión intravenosa a lo largo de 10 horas. La perfusión se inicia a una velocidad de 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h y se continúa a esta velocidad durante 30 minutos; después se aumenta la velocidad hasta 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h y se continúa a esta velocidad durante el resto de la perfusión, si se tolera. La duración de la perfusión se puede prolongar hasta 20 horas para reducir al mínimo las reacciones durante la perfusión que no responden adecuadamente a otros tratamientos sintomáticos. La perfusión se debe interrumpir tras 20 horas, aun cuando no se pueda administrar la dosis completa durante este plazo.

Se debe contemplar siempre la medicación previa antes de iniciar cada perfusión.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6 de la ficha técnica.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad (grado 4) al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 de la ficha técnica.

## **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Reacciones alérgicas

Se debe administrar medicación previa con antihistamínicos (p. ej. hidroxicina o difenhidramina) en inyección intravenosa unos 20 minutos antes de iniciar cada perfusión de dinutuximab. Se recomienda repetir la administración del antihistamínico cada 4-6 horas en la medida necesaria durante la perfusión de Unituxin. Se debe vigilar en los pacientes la presencia de signos y síntomas de reacciones a la perfusión durante 4 horas después de la finalización de la perfusión de Unituxin.

Se debe disponer de forma inmediata de epinefrina (adrenalina) e hidrocortisona a pie de cama durante la administración de dinutuximab para afrontar las reacciones alérgicas potencialmente mortales. Se recomienda que el tratamiento de dichas reacciones incluya la administración de hidrocortisona en bolo intravenoso y epinefrina en bolo intravenoso una vez cada 3-5 minutos en la medida necesaria en función de la respuesta clínica.

En función de la gravedad de la reacción alérgica, se debe reducir la velocidad de perfusión o interrumpir el tratamiento.

### Síndrome de extravasación capilar

El síndrome de extravasación capilar es más probable cuando se administra dinutuximab con IL-2. Se recomienda administrar metolazona por vía oral o furosemida intravenosa cada 6-12 horas en caso necesario. Se debe utilizar oxígeno complementario, asistencia respiratoria y tratamiento de reposición de volumen plasmático con albúmina en la medida necesaria en función de la respuesta clínica.

Entre los signos y síntomas característicos figuran la hipotensión, edema generalizado, ascitis, disnea, edema pulmonar e insuficiencia renal aguda asociada con hipoalbuminemia y hemoconcentración.

### Dolor

Se produce dolor intenso (grado 3 o 4) con más frecuencia durante el primer ciclo de 4 días de dinutuximab, y suele remitir con el tiempo y los ciclos posteriores.

Para el dolor intenso se debe reducir la velocidad de perfusión de Unituxin a 0,875 mg/ m<sup>2</sup>/hora. Se debe interrumpir la administración de Unituxin si el dolor no se controla adecuadamente pese a la reducción de la velocidad de perfusión y la instauración del máximo tratamiento sintomático.

Se debe administrar paracetamol por vía oral 20 minutos antes de iniciar cada perfusión de dinutuximab y repetirlo cada 4-6 horas en caso necesario. Se recomienda su administración periódica cada 4-6 horas cuando se coadministra IL-2. Si es necesario para el dolor persistente, se debe administrar ibuprofeno por vía oral cada 6 horas entre las dosis de paracetamol. No se debe administrar ibuprofeno si existen indicios de trombocitopenia, hemorragia o disfunción renal.

Se recomienda la administración de un opioide, como el sulfato de morfina, en perfusión intravenosa antes de cada perfusión de dinutuximab y su continuación en perfusión intravenosa durante el tratamiento y hasta 2 horas después de la finalización del mismo. Se recomienda administrar dosis emboladas intravenosas adicionales de un opioide en caso necesario para el tratamiento del dolor hasta una vez cada 2 horas durante la perfusión de dinutuximab. Si no se tolera la morfina, se puede emplear fentanilo o hidromorfona.

Se puede administrar lidocaína en perfusión intravenosa (2 mg/kg en 50 ml de cloruro sódico al 0,9 %) a lo largo de 30 minutos antes del inicio de cada perfusión de dinutuximab y continuarla en perfusión intravenosa a 1 mg/kg/h hasta 2 horas después de finalizar el tratamiento. La perfusión de lidocaína se debe interrumpir si el paciente presenta mareo, entumecimiento peribucal o acúfenos.

Se puede administrar gabapentina en el momento de iniciar la medicación previa con morfina, a una dosis oral de 10 mg/kg/día. Esta dosis se puede aumentar posteriormente (hasta un máximo de 60 mg/kg/día o 3600 mg/día) en la medida necesaria para el control del dolor.

#### Hipotensión

Se debe administrar cloruro sódico intravenoso 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable (10 ml/kg) a lo largo de una hora inmediatamente antes de la perfusión de dinutuximab. Si se produce hipotensión, se puede repetir este tratamiento, o se puede administrar albúmina intravenosa o concentrado de eritrocitos en la medida clínicamente indicada. Se recomienda administrar también tratamiento vasopresor si es necesario para restituir una presión de perfusión adecuada.

#### Trastornos neurológicos oculares

Se pueden producir trastornos oculares, especialmente tras la repetición de los ciclos. Estos cambios se suelen resolver con el tiempo. Los pacientes se deben someter a una exploración oftálmica antes de iniciar el tratamiento y se deben controlar sus cambios visuales.

#### Disfunción hepática

Se recomienda el control periódico de la función hepática durante la inmunoterapia con dinutuximab.

#### Infecciones diseminadas

Los pacientes suelen tener un catéter venoso central colocado y, a consecuencia de un ATPH anterior, es probable que estén inmunodeprimidos durante el tratamiento, y por tanto corran riesgo de padecer una infección diseminada. Los pacientes no deben tener indicios de infección diseminada y cualquier infección identificada debe estar controlada antes de iniciar el tratamiento.

#### Anomalías analíticas

Se han notificado anomalías electrolíticas en pacientes que recibieron Unituxin. Los electrolitos deben controlarse diariamente durante el tratamiento con Unituxin.

#### Síndrome hemolítico urémico atípico

Se ha notificado síndrome hemolítico urémico atípico en ausencia de infección documentada y con resultado de insuficiencia renal, anomalías electrolíticas, anemia e hipertensión. Se debe instaurar tratamiento sintomático, incluso control del estado de hidratación, las anomalías electrolíticas, la hipertensión y la anemia.

#### Ingesta de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis. Esto significa que está esencialmente "exento de sodio".