

	<p>restante parte del ciclo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se GM-CSF non è tollerato al 50 % della dose, somministrare dinutuximab da solo per il resto del ciclo. • Se IL-2 non è tollerato al 50 % della dose, somministrare dinutuximab da solo per il resto del ciclo.
Cicli successivi	<ul style="list-style-type: none"> • Iniziare GM-CSF o IL-2 al 50 % della dose, se tollerato aumentare alla dose intera il giorno successivo. • Se GM-CSF non è tollerato al 50 % della dose, somministrare dinutuximab da solo per il resto dei cicli con GM-CSF. • Se IL-2 non è tollerato al 50 % della dose, sostituire con GM-CSF per il resto dei cicli con IL-2.
Disturbi neurologici dell'occhio	
<i>Pupilla dilatata con riflesso alla luce lento</i>	
Insorgenza dei sintomi	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere dinutuximab e GM-CSF o IL-2.
Dopo la risoluzione	<ul style="list-style-type: none"> • Somministrare dinutuximab alla velocità di 0,875 mg/m²/h e ripristinare GM-CSF o IL-2.
Ricorrenza	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere dinutuximab, GM-CSF e IL-2 per i cicli rimanenti.
Cicli successivi	<ul style="list-style-type: none"> • Se le anomalie rimangono stabili o migliorano prima del ciclo successivo, somministrare dinutuximab alla velocità di 0,875 mg/m²/h e la dose intera di GM-CSF o IL-2. • Se tollerato senza un peggioramento dei sintomi, somministrare dinutuximab alla velocità di 1,75 mg/m²/h per i cicli successivi. • Se i sintomi ricorrono, interrompere dinutuximab, GM-CSF e IL-2 per i cicli rimanenti.
Malattia da siero	
<i>Grado 4 (pericoloso per la vita)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere permanentemente dinutuximab e GM-CSF o IL-2.
Infezione sistemica o sepsi	
<i>Grado 3 o 4</i>	
Insorgenza dei sintomi	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere dinutuximab e GM-CSF o IL-2 per il resto del ciclo.
Dopo la risoluzione	<ul style="list-style-type: none"> • Procedere con i successivi cicli di dinutuximab, GM-CSF o IL-2.
Dolore	
<i>Grado 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere dinutuximab e GM-CSF o IL-2.
Neuropatia periferica	
<i>Grado 2 neuropatia motoria periferica</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere permanentemente dinutuximab e GM-CSF o IL-2.
<i>Grado 3 (cambiamenti sensoriali per più di 2 settimane, debolezza motoria oggettiva) o Grado 4.</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere dinutuximab e GM-CSF o IL-2.
Sindrome emolitico uremica atipica	
	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere permanentemente dinutuximab e GM-CSF o IL-2.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Unituxin nei bambini di età inferiore a 12 mesi non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Unituxin non deve essere somministrato come bolo endovenoso.

Deve essere somministrato mediante infusione endovenosa nell'arco di 10 ore. L'infusione è iniziata ad una velocità di 0,875 mg/m²/h e continuata a questa velocità per 30 minuti; la velocità viene poi aumentata a 1,75 mg/m²/h e continuata a questa velocità per il resto dell'infusione, se tollerata. La durata dell'infusione può essere estesa fino a 20 ore per aiutare a minimizzare le reazioni durante l'infusione che non rispondono adeguatamente ad altre misure di supporto. L'infusione deve essere terminata dopo 20 ore, anche se la dose

completa non può essere erogata in questo intervallo di tempo.

Prima di ciascuna infusione deve sempre essere presa in considerazione la premedicazione.

Per le indicazioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Controindicazioni

Ipersensibilità (Grado 4) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni allergiche

La premedicazione con antistaminico (ad es. idrossizina o difenidramina) deve essere somministrata mediante iniezione endovenosa circa 20 minuti prima di iniziare ciascuna infusione di dinutuximab. Si raccomanda che il medicinale antistaminico sia ripetuto ogni 4-6 ore, a seconda delle necessità, durante l'infusione con Unituxin. I pazienti devono essere monitorati per i segni e sintomi di reazioni da infusione per 4 ore dopo il completamento dell'infusione di Unituxin.

Epinefrina (adrenalina) e idrocortisone per somministrazione endovenosa devono essere immediatamente disponibili vicino al paziente durante la somministrazione di dinutuximab per trattare le reazioni allergiche potenzialmente fatali. Si raccomanda che il trattamento per tali reazioni comprenda idrocortisone somministrato come bolo endovenoso ed epinefrina somministrata come bolo endovenoso ogni 3-5 minuti a seconda delle necessità, in base alla risposta clinica.

In base alla gravità della reazione allergica, la velocità di infusione deve essere ridotta o deve essere interrotto il trattamento.

Sindrome di permeabilità capillare

La sindrome di permeabilità capillare è più probabile quando dinutuximab è somministrato insieme a IL-2. Si raccomanda di somministrare metolazone orale o furosemide per via endovenosa ogni 6-12 ore, a seconda della necessità. Quando necessario devono essere usati l'ossigenoterapia, il supporto respiratorio e la terapia sostitutiva con albumina in base alla risposta clinica.

Sintomi e segni caratteristici comprendono ipotensione, edema generalizzato, ascite, dispnea, edema polmonare e insufficienza renale acuta associata a ipoalbuminemia e emoconcentrazione.

Dolore

Il dolore grave (Grado 3 o 4) si verifica più frequentemente durante il primo ciclo da 4 giorni di dinutuximab, spesso decrescendo con il tempo nei cicli successivi.

In caso di dolore grave, la velocità di infusione di Unituxin deve essere ridotta a 0,875 mg/m²/h. Unituxin deve essere interrotto se il dolore non è controllato adeguatamente nonostante la riduzione della velocità di infusione e l'instaurazione della massime misure di supporto.

Deve essere somministrato paracetamolo per via orale 20 minuti prima di iniziare ciascuna infusione di dinutuximab, e ripetuto ogni 4-6 ore secondo necessità. Si raccomanda un dosaggio regolare ogni 4-6 ore quando IL-2 è somministrata in associazione. Quando richiesto per il dolore persistente, deve essere somministrato ibuprofene per via orale ogni 6 ore tra le dosi di paracetamolo. Ibuprofene non deve essere somministrato se vi è evidenza di trombocitopenia, sanguinamento o disfunzione renale.

Si raccomanda di somministrare un oppiaceo, come morfina solfato, mediante infusione endovenosa prima di ciascuna infusione di dinutuximab e di continuarla come infusione endovenosa durante e fino a 2 ore dopo la

fine del trattamento. Si raccomanda di somministrare, in base alla necessità, dosi aggiuntive di un oppiaceo come bolo endovenoso, per il trattamento del dolore, fino ad una volta ogni 2 ore durante l'infusione di dinutuximab. Se la morfina non è tollerata, può essere utilizzato fentanil o idromorfone.

Può essere somministrata lidocaina come infusione endovenosa (2 mg/kg in 50 mL di cloruro di sodio allo 0.9 %) della durata di 30 minuti prima dell'inizio di ciascuna infusione di dinutuximab e continuata mediante infusione endovenosa alla velocità di 1 mg/kg/h fino a 2 ore dopo la fine del trattamento. L'infusione di lidocaina deve essere interrotta se il paziente sviluppa capogiro, intorpidimento periorale o tinnito.

Può essere somministrata gabapentina al momento dell'inizio della premedicazione con morfina, ad una dose orale di 10 mg/kg/giorno. La dose può essere successivamente aumentata (fino ad un massimo di 60 mg/kg/giorno o 3600 mg/giorno) a seconda delle necessità per il trattamento del dolore.

Ipotensione

Deve essere somministrata per via endovenosa una soluzione iniettabile (10 mL/kg) di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) nell'arco di un'ora subito prima dell'infusione di dinutuximab. Se si verifica ipotensione questo può essere ripetuto, o può essere somministrata albumina per via endovenosa o una sacca di globuli rossi, come indicato clinicamente. Si raccomanda di somministrare anche la terapia vasopressoria se necessario a ripristinare una adeguata pressione di perfusione.

Disturbi neurologici dell'occhio

Si possono verificare disturbi dell'occhio soprattutto con cicli ripetuti. Queste alterazioni generalmente si risolvono con il tempo. I pazienti devono sottoporsi ad un esame oftalmico prima di iniziare la terapia ed essere monitorati per le alterazioni della vista.

Disfunzione epatica

Si raccomanda il monitoraggio regolare della funzione epatica durante l'immunoterapia con dinutuximab.

Infezioni sistemiche

I pazienti hanno generalmente un catetere venoso centrale in situ e, come conseguenza della ASCT precedente, hanno la probabilità di essere immunocompromessi durante la terapia, e pertanto sono a rischio di sviluppare una infezione sistemica. I pazienti non devono presentare alcuna evidenza di infezione sistemica e qualsiasi infezione identificata deve essere sotto controllo prima dell'inizio della terapia.

Anomalie negli esami di laboratorio

Sono state segnalate anomalie elettrolitiche nei pazienti che hanno ricevuto Unituxin. Gli elettroliti devono essere monitorati giornalmente durante la terapia con Unituxin.

Sindrome emolitico uremica atipica

È stata segnalata sindrome emolitico uremica in assenza di infezione documentata e che porta a insufficienza renale, anomalie elettrolitiche, anemia e ipertensione. Devono essere intraprese misure di supporto compreso il controllo dello stato di idratazione, delle anomalie elettrolitiche, dell'ipertensione e dell'anemia.

Assunzione di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose. Questo significa che è essenzialmente "privo di sodio".