

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

KIMMTRAK 100 mikrogrammaa/0,5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,5 millilitran injektioampulli sisältää 100 mikrogrammaa tebentafuspiä, mikä vastaa ennen laimennusta pitoisuutta 200 mikrog/ml.

Tebentafuspi on fuusioproteiini, jota tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia coli* -soluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos yhden annoksen injektioampullissa.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

KIMMTRAK on tarkoitettu annettavaksi monoterapiana ihmisen leukosyyttiantigeeni (HLA)-A\*02:01 -positiivisille aikuispotilaille, joilla on leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen uvean melanooma.

### 4.2 Annostus ja antotapa

KIMMTRAK on annettava sellaisen lääkärin ohjauksessa ja valvonnassa, jolla on kokemusta syöpälääkkeiden käytöstä ja joka on varautunut sytokiinioireyhtymän hoitamiseen ympäristössä, jossa on välittömästi saatavilla täydet elvytysvälineet. Sairaalahoittoa suositellaan ainakin kolmen ensimmäisen KIMMTRAK-infusion ajaksi (ks. kohta 4.4).

KIMMTRAK-hoitoa saavilla potilailla on oltava HLA-A\*02:01-genotyyppi, joka on todettu validoidulla HLA-genotyyppimäärityksellä.

#### Annostus

Suosittelut KIMMTRAK-annokset ovat 20 mikrogrammaa päivänä 1, 30 mikrogrammaa päivänä 8, 68 mikrogrammaa päivänä 15 ja tämän jälkeen 68 mikrogrammaa kerran viikossa (ks. kohta 6.6). KIMMTRAK-hoitoa tulee jatkaa niin kauan, kuin potilas saa siitä kliinistä hyötyä, eikä esiinny toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä (ks. kohta 5.1).

#### *Esilääkitys*

Sytokiinioireyhtymään liittyvän hypotension vaaran minimoimiseksi ennen KIMMTRAK-infuusion antamista potilaalle on annettava nesteitä laskimoon kliinisen arvion ja potilaan nestetilän mukaan.

Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt lisämunuaisen vajaatoimintaa systeemisten kortikosteroidien yhteydessä, on harkittava kortikosteroidiannoksen muuttamista hypotensoriskin hallitsemiseksi.

#### *Annoksen muuttaminen*

KIMMTRAK-annosmuutoksia ei suositella. KIMMTRAK-hoito on keskeytettävä tai lopetettava taulukossa 1 ja taulukossa 2 kuvattujen haittavaikutusten hoitamista varten.

Mikäli sytokiinioireyhtymää epäillään, oireet on tunnistettava ja hoidettava viipymättä taulukon 1 suositusten mukaisesti. Ks. taulukosta 2 akuuttien ihoreaktioiden hoito-ohjeet.

#### **Taulukko 1: Sytokiinioireyhtymän luokittelu ja hoito-ohjeet**

<b>Sytokiinioireyhtymän luokka*</b>	<b>Hoito</b>
<p><b>Luokka 1</b> Lämpötila <math>\geq 38\text{ °C}</math></p> <p>Ei hypotensiota tai hypoksiaa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jatka hoitoa ja anna oireenmukaista hoitoa. Seuraa sytokiinioireyhtymän vaikeutumisen varalta.</li> </ul>
<p><b>Luokka 2</b> Lämpötila <math>\geq 38\text{ °C}</math></p> <p>Nesteisiin reagoiva hypotensio, joka ei edellytä vasopressorihoitoa.</p> <p>Happivaatimus sisältää matalan virtauksen nenäkanylin (hapen anto <math>\leq 6\text{ l/min}</math>) tai ohipuhalluksen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jatka hoitoa ja anna boluksena nesteitä laskimoon ja happea matalan virtauksen nenäkanyyllillä tai ohipuhalluksena tarpeen mukaan.</li> <li>Jos hypotensio ja hypoksia eivät parane 3 tunnin sisällä tai jos sytokiinioireyhtymä pahenee, on annettava suuri annos kortikosteroideja laskimoon (esim. 2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaavaa).</li> <li>Jatkuvassa (kesto 2–3 tuntia) tai toistuvassa (luokan <math>\geq 2</math> sytokiinioireyhtymän esiintyminen useamman kuin yhden annoksen yhteydessä) luokan 2 sytokiinioireyhtymässä on annettava kortikosteroideja esilääkityksenä (esim. deksametasonia 4 mg tai vastaavaa) vähintään 30 minuuttia ennen seuraavaa annosta.</li> </ul>

Sytokiinioireyhtymän luokka*	Hoito
<p><b>Luokka 3</b> Lämpötila <math>\geq 38</math> °C</p> <p>Edellyttää vasopressoria joko vasopressiinin kanssa tai ilman sitä.</p> <p>Edellyttää korkean virtauksen nenäkanyyliä (hopen anto <math>&gt; 6</math> l/min), kasvomaskia tai varaajapussillista maskia tai venturimaskia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keskeytä KIMMTRAK-hoito, kunnes sytokiinioireyhtymä ja jälkitaudit ovat parantuneet.</li> <li>• Anna suuri annos kortikosteroideja laskimoon (esim. 2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaavaa).</li> <li>• Anna tosilitsumabia tarpeen mukaan. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Potilaan paino <math>\leq 30</math> kg: 12 mg/kg laskimoon 1 tunnin kuluessa</li> <li>- Potilaan paino <math>\geq 30</math> kg: 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin kuluessa (enimmäisannos 800 mg)</li> </ul> </li> <li>• Jatka KIMMTRAK-hoitoa samalla annostasolla (ts. älä nosta annosta, jos luokan 3 sytokiinioireyhtymä ilmenee ensimmäisen annoksen noston yhteydessä; jatka annoksen nostoa, kun potilas sietää annoksen)</li> <li>• Luokan 3 sytokiinioireyhtymässä anna kortikosteroideja (esim. deksametasoni 4 mg tai vastaavaa) esilääkityksenä vähintään 30 minuuttia ennen seuraavaa annosta.</li> </ul>
<p><b>Luokka 4</b> Lämpötila <math>\geq 38</math> °C</p> <p>Edellyttää useita vasopressoreita (pois lukien vasopressiini)</p> <p>Edellyttää ylipainetta (esim. CPAP, BiPAP, intubaatio ja mekaaninen ventilaatio).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopeta KIMMTRAK-hoito kokonaan.</li> <li>• Anna kortikosteroideja laskimoon (esim. 2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaavaa)</li> </ul>

\* Perustuu American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) yhdistettyyn luokitukseen sytokiinioireyhtymän kriteereistä (Lee et.al 2019).

**Taulukko 2: Akuuttien ihoreaktioiden suositeltu hoito ja annosmuutokset**

<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Vaikeus<sup>a</sup></b>	<b>Hoito</b>
Akuutit ihoreaktiot (ks. kohta 4.4)	Luokka 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keskeytä KIMMTRAK-hoito, kunnes luokka <math>\leq 1</math> tai lähtötasolla.</li> <li>• Anna kutinaa vähentävää lääkehoitoa (esim. väsyttämätöntä pitkävaikutteista antihistamiinia)</li> <li>• Anna topikaalista kortikosteroidihoitoa oireiseen ihottumaan, joka ei reagoi kutinanestohoitoon.</li> <li>• Jos oireet jatkuvat, anna systeemisiä steroideja.</li> <li>• Jatka KIMMTRAK-annostuksen nostoa, jos nykyinen annos on alle 68 mikrog, tai jatka samalla annostasolla, jos annoksen nosto on tehty</li> </ul>
	Luokka 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keskeytä KIMMTRAK-hoito, kunnes luokka <math>\leq 1</math> tai lähtötasolla.</li> <li>• Anna topikaalista kortikosteroidihoitoa ja oraalista kortikosteroidihoitoa</li> <li>• Jos oraaliset steroidit eivät tuota vastetta jatkuvaan reaktioon, on harkittava kortikosteroidien antamista laskimoon (esim. 2 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia tai vastaavaa)</li> <li>• Jatka KIMMTRAK-hoitoa samalla annostasolla (ts. älä nosta annosta, jos luokan 3 ihoreaktioita ilmeni ensimmäisen annoksen noston yhteydessä; jatka annoksen nostoa, kun annos on siedettävä)</li> </ul>
	Luokka 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopeta KIMMTRAK-hoito pysyvästi</li> <li>• Anna kortikosteroidihoitoa laskimoon (esim. 2 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia tai vastaavaa)</li> </ul>

<sup>a</sup> Perustuu National Cancer Instituten haittavaikutusten yleisiin terminologiakriteereihin (CTCAE), versioon 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

### Erityisryhmät

### *Pediatriset potilaat*

KIMMTRAK-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### *Iäkkäät*

Iäkkäiden potilaiden ( $\geq 65$ -vuotiaat) annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Turvallisuutta ja tehoa koskevien analyysien perusteella lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei ole tarpeen muuttaa. Annossuosituksia ei voida antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska farmakokineettisiä tietoja ei ole; siksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on hoidettava varoen ja seurattava huolellisesti (ks. kohta 5.2).

### *Potilaat, joilla on sydänsairaus*

KIMMTRAK-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut merkittävä sydänsairaus. Potilaita, joilla on sydänsairaus, pidentynyt QT-aika tai sydämen vajaatoiminnan riskitekijöitä, on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

### Antotapa

KIMMTRAK annetaan laskimoon. Suositeltu infuusion kesto on 15–20 minuuttia.

KIMMTRAK on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä, joka sisältää ihmisen albumiinia laskimoinfuusiota varten. Jokainen KIMMTRAK-injektiopullo on tarkoitettu käytettäväksi vain yhtenä annoksena. KIMMTRAK-injektiopulloa ei saa ravistaa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ja antamisesta.

### *Ensimmäiset kolme hoitoannosta*

Ensimmäiset kolme KIMMTRAK-annosta on annettava sairaalassa, jossa pystytään seuraamaan potilasta sytokiiniioireyhtymän merkkien ja oireiden varalta yön yli ja vähintään 16 tunnin ajan. Elintoimintoja on seurattava ennen annoksen antamista ja vähintään 4 tunnin välein, kunnes oireet häviävät. Seuranta on tehtävä useammin tai sairaalahoitoa pidennettävä, jos se on kliinisesti tarpeen.

Mikäli potilaalla ilmenee luokan 3 tai 4 hypotensiota jonkin ensimmäisen kolmen KIMMTRAK-infuusion aikana, potilaita on seurattava tunnin välein vähintään 4 tunnin ajan avohoidossa seuraavien kolmen infuusion yhteydessä.

### *Seuraavat hoitoannokset*

Kun potilas sietää 68 mikrogramman annostason (ts. lääketieteellistä hoitoa edellyttävää luokan  $\geq 2$  hypotensiota ei ilmene), seuraavat annokset voidaan antaa asianmukaisella poliklinikalla. Potilaita on seurattava vähintään 60 minuutin ajan kunkin infuusion jälkeen. Kun potilas on saanut poliklinikalla KIMMTRAK-infuusioita vähintään kolme kuukautta eikä hänellä ole ollut yli kaksi viikkoa kestäneitä hoidon keskeytyksiä, poliklinikkaseuranta infuusion jälkeen voidaan lyhentää seuraavien annosten yhteydessä vähimmillään 30 minuuttiin.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Sytokiinioireyhtymä

Useimmilla potilailla ilmeni sytokiinioireyhtymä tebentafuspi-infuusion jälkeen. Sytokiinioireyhtymän diagnoosi perustui useimmiten kuumeeseen, jota seurasi hypotensio ja harvemmin hypoksia. Muita sytokiinioireyhtymän yhteydessä yleisesti havaittuja oireita olivat vilunväristykset, pahoinvointi, oksentelu, väsymys ja päänsärky.

Suurimmassa osassa tapauksista sytokiinioireyhtymä alkoi infuusion antopäivänä, ja paranemisajan mediaani oli 2 vuorokautta. Kuumetta havaittiin lähes kaikissa sytokiinioireyhtymätapauksissa ja näillä potilailla ruumiinlämmön nousua esiintyi yleensä ensimmäisten 8 tunnin aikana tebentafuspi-infuusion jälkeen. Sytokiinioireyhtymä johti harvoin (1,2 %) hoidon lopettamiseen.

Potilaita on seurattava sytokiinioireyhtymän merkkien tai oireiden varalta vähintään 16 tuntia ensimmäisten kolmen tebentafuspi-infuusion jälkeen sairaalaympäristössä, jossa on välittömästi saatavilla lääkevalmisteita ja elvytyslaitteita sytokiinioireyhtymän hoitoon. Mikäli sytokiinioireyhtymä todetaan, on aloitettava viipymättä tukihoito esimerkiksi kuumelääkkeillä, laskimoon annettavilla nesteillä, tosilitsumabilla tai kortikosteroideilla, jotta vältetään sen paheneminen vaikeaksi tai hengenvaaralliseksi. Seuranta on jatkettava paranemiseen asti.

Seuraavien annosten yhteydessä potilaita on seurattava tarkasti hoidon jälkeen, jotta sytokiinioireyhtymän merkit ja oireet voidaan tunnistaa varhaisessa vaiheessa (ks. kohta 4.2, Antotapa). Potilailla, joilla on muita samanaikaisia sairauksia, esim. kardiovaskulaarisia sairauksia, voi olla suurentunut riski saada sytokiinioireyhtymään liittyviä jälkitauteja.

Tebentafuspihoitoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on kliinisesti merkittävä sydänsairaus (ks. kohta 5.1). Sytokiinioireyhtymän jatkumisesta ja vaikeudesta riippuen tebentafuspihoito on keskeytettävä tai lopetettava (ks. kohta 4.2, taulukko 1).

### Akuutit ihoreaktiot

Tebentafuspi-infuusion yhteydessä on raportoitu akuutteja ihoreaktioita, jotka saattavat perustua valmisteen vaikutustapaan ja gp100:n ekspressioon ihon normaaleissa melanosyyteissä. Akuutit ihoreaktiot sisälsivät pääasiassa ihottumaa, kutinaa, punoitusta ja ihon turvotusta (ks. kohta 4.8).

Akuutteja ihoreaktioita ilmeni tyypillisesti kunkin ensimmäisen kolmen tebentafuspi-infuusion jälkeen, ja niiden vaikeus ja esiintymistiheys alenivat ajan myötä. Suurin osa oireista parani ilman systeemistä kortikosteroidia tai pitkäkestoisia jälkitauteja.

Akuutteja ihoreaktioita voidaan hoitaa antihistamiinilla ja topikaalisilla kortikosteroideilla. Jos oireet ovat jatkuvia tai vaikeita, systeemisiä steroideja on harkittava. Ihoreaktioiden merkkien ja oireiden hoito voi edellyttää seuraavien tebentafuspihoitojen väliaikaista lykkäämistä (ks. kohta 4.2, taulukko 2).

### Sydänsairaudet

Sydäntapahtumia, kuten sinustakykardiaa ja rytmihäiriöitä, on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet tebentafuspihoitoa (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on aiemmin todettu sydän- ja verisuonisairaus, voi olla suurentunut sytokiinioireyhtymään liittyvien jälkitautilien vaara ja heitä on seurattava huolellisesti. Kaikki potilaat, joiden merkit ja oireet viittaavat sydäntapahtumiin, on arvioitava ja hoidettava viipymättä. Lisäksi asianmukaista hoitoa on annettava taustalla olevaan oireita pahentavaan sytokiinioireyhtymään.

QT-ajan pitenemistä on raportoitu tebentafuspihoidon jälkeen (ks. kohta 4.8). Tebentafuspihoitoa on annettava varoen potilaille, joilla on ollut tai jotka ovat alttiita QT-ajan pitenemiselle, ja potilaille, jotka käyttävät tunnetusti QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita.

EKG on otettava kaikista potilaista ennen tebentafuspihoitoa ja ensimmäisten kolmen hoitoviikon aikana ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Jos QTcF on yli 500 ms tai suurenee  $\geq 60$  ms lähtötasoarvosta, tebentafuspihoito on keskeytettävä ja taustalla olevia pahentavia tekijöitä, kuten elektrolyyttipoikkeamia, on hoidettava. Tebentafuspihoitoa on jatkettava, kun QTcF-aika palautuu alle 500 ms:iin tai on  $< 60$  ms lähtötasoarvosta. Sydäntapahtuman ja siihen liittyvän sytokiinioireyhtymän jatkumisesta ja vaikeudesta riippuen tebentafuspihoito on keskeytettävä tai lopetettava (ks. kohta 4.2, taulukko 1).

### Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 1 viikon ajan tebentafuspihoidon viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Virallisia lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty tebentafuspilla.

Tebentafuspihoidon aloitus aiheuttaa ohimenevää sytokiinien vapautumista, mikä voi suppressoida CYP450-entsyymejä. Suurin lääkkeiden välisen yhteisvaikutuksen vaara on ensimmäisten 24 tunnin aikana ensimmäisten kolmen tebentafuspiannoksen jälkeen potilailla, jotka saavat samanaikaisesti CYP450:n substraatteja, ja näistä erityisesti sellaisia, joiden terapeuttinen leveys on kapea. Näitä potilaita on seurattava toksisuuden (esim. varfariini) tai lääkepitoisuuksien (esim. siklosporiini) varalta. Samanaikaisen lääkityksen annosta on muutettava tarpeen mukaan.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä tebentafuspihoidon aikana ja 1 viikon ajan viimeisen tebentafuspiannoksen jälkeen.

### Raskaus

Tebentafuspin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Tebentafuspilla ei ole tehty lisääntymistä koskevia eläinkokeita (ks. kohta 5.3).

KIMMTRAK-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, on tarkastettava raskauden varalta ennen tebentafuspihoidon aloittamista.

### Imetys

Tebentafuspin/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole riittävästi tietoa. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava tebentafuspihoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys



Tebentafuspia koskevia hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.3). Tebentafuspin vaikutusta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei tunneta.

#### 4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tebentafuspilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmät KIMMTRAK-hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat sytokiinioireyhtymä (88 %), ihottuma (85 %), kuume (79 %), kutina (72 %), väsymys (66 %), pahoinvointi (56 %), vilunväristykset (55 %), vatsakipu (49 %), turvotus (49 %), hypo-/hyperpigmentaatio (48 %), hypotensio (43 %), ihon kuivuminen (35 %), päänsärky (32 %) ja oksentelu (34 %).

Haittavaikutukset johtivat pysyvään KIMMTRAK-hoidon lopettamiseen 4 %:lla potilaista. Yleisin KIMMTRAK-hoidon lopettamiseen johtanut haittavaikutus oli sytokiinioireyhtymä.

Haittavaikutuksia, jotka johtivat vähintään yhteen annon keskeyttämiseen, ilmeni 26 %:lla KIMMTRAK-hoitoa (viikoittain annettuna) saaneista potilaista, ja väliin jääneiden annosten mediaani oli yksi.. Haittavaikutuksia, jotka johtivat annon keskeyttämiseen  $\geq 2$  %:lla potilaista, olivat väsymys (3 %, luokka 1–3), kuume (2,7 %, luokka 1–3), alaniiniaminotransferaasiarvon nousu (2,4 %, luokka 1–4), aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu (2,4 %, luokka 1–3), vatsakipu (2,1 %, luokka 1–3) ja lipaasiarvon nousu (2,1 %, luokka 1–3).

Haittavaikutuksia, jotka johtivat vähintään yhteen annoksen muokkaukseen, ilmeni 4,2 %:lla KIMMTRAK-hoitoa saaneista potilaista. Haittavaikutukset, jotka edellyttivät annoksen muuttamista  $\geq 1$  %:lla potilaista, olivat sytokiinioireyhtymä (1,9 %, luokka 1–3) ja hypotensio (1,1 %, luokka 2–4).

##### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 on yhteenveto haittavaikutuksista, joita ilmeni 378 metastaatista uvean melanoomaa sairastaneella potilaalla kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (IMCgp100-102 ja IMCgp100-202). Potilaat saivat suositellun KIMMTRAK-annoksen 20 mikrogrammaa päivänä 1, 30 mikrogrammaa päivänä 8, 68 mikrogrammaa päivänä 15 ja sen jälkeen 68 mikrogrammaa kerran viikossa.

Haittavaikutuksen esiintymistiheys on ilmoitettu MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaisesti. Haittavaikutusten esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen mukaan alenevassa järjestyksessä

**Taulukko 3: KIMMTRAK-monoterapiaa saaneiden potilaiden haittavaikutukset**

	<b>Haittavaikutukset</b>
<b>Infektiot</b>	
Yleinen	Nasofaryngiitti
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Hyvin yleinen	Sytokiinioireyhtymä <sup>1</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Hyvin yleinen	Ruokahaluttomuus, hypomagnesemia, hyponatremia, hypokalsemia, hypokalemia
Melko harvinainen	Tuumorilyysioireyhtymä
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Hyvin yleinen	Unettomuus

Yleinen	Ahdistus
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	Päänsärky <sup>2</sup> , heitehuimaus, parestesia
Yleinen	Makuhäiriö
<b>Sydän</b>	
Hyvin yleinen	Takykardia <sup>2</sup>
Yleinen	Rytmihäiriö <sup>2</sup> , eteisvärinä <sup>2</sup>
Melko harvinainen	Angina pectoris <sup>2</sup> , sydämen vajaatoiminta <sup>2</sup>
<b>Verisuonisto</b>	
Hyvin yleinen	Hypotensio <sup>2</sup> , punoitus, hypertensio
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Hyvin yleinen	Yskä, hengenahdistus
Yleinen	Orofaryngeaalinen kipu, hypoksia <sup>2</sup>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi <sup>2</sup> , oksentelu <sup>2</sup> , ripuli, vatsakipu, ummetus, dyspepsia
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Hyvin yleinen	Ihottuma, kutina, ihon kuivuminen, hypo-/hyperpigmentaatio <sup>4</sup> , punoitus
Yleinen	Hiustenlähtö, yöhikoilu
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleinen	Nivelkipu, selkäkipu, lihaskipu, raajakipu
Yleinen	Lihasspasmi
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen	Kuume <sup>2</sup> , väsymys <sup>3</sup> , vilunväristykset <sup>2</sup> , ödeema <sup>5</sup> , influenssan kaltainen sairaus
<b>Tutkimukset</b>	
Hyvin yleinen	Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, alaniiniaminotransferaasiarvon nousu, veren bilirubiiniarvon nousu, lipaasiarvon nousu, anemia, lymfosyttimäärän lasku, veren fosfaattipitoisuuden lasku, veren kreatiniiniarvon nousu
Yleinen	Amylaasiarvon nousu, gammaglutamyylitransferaasiarvon nousu, valkosolun määrän nousu, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen, veren glukoosiarvon nousu
Melko harvinainen	QT-ajan piteneminen EKG:ssä

<sup>1</sup> Sytokiinioireyhtymän toteaminen perustui ASTCT:n yhdistettyyn luokitukseen sytokiinioireyhtymän kriteereistä (Lee et.al 2019). Todettu sytokiinioireyhtymä tutkijan raportoiman sytokiinioireyhtymän sijaan.

<sup>2</sup> Osa tapahtumista saattaa liittyä sytokiinioireyhtymään, tai ne voivat olla erillisiä raportoituja tapahtumia.

<sup>3</sup> Sisältää väsymyksen ja astenian.

<sup>4</sup> Sisältää hankinnaisen hiusten harmaantumisen, pisamat, silmäripsien värimuutokset, silmäripsien hypopigmentaation, hiusten värin muutokset, pigmenttiläiskät, pigmentaatio-oireyhtymän, verkkokalvon depigmentaation, ihon depigmentaation, ihon värimuutokset, ihon hyperpigmentaation, ihon hypopigmentaation, vanhuuden pisamat, vitiligon.

<sup>5</sup> Sisältää silmäedeeman, silmän turpoamisen, silmäluomien ödeeman, periorbitaalisen turvotuksen, periorbitaalisen ödeeman, silmäluomien turpoamisen, nieluturvotuksen, huuliedeeman, huulen turpoamisen, kasvojen ödeeman, yleistyneen ödeeman, paikallisen ödeeman, ödeeman, perifeerisen ödeeman, perifeerisen turvotuksen, turvotuksen, karvojen turpoamisen.

### *Sytokiinioireyhtymä*

Kliinisessä tutkimuksessa IMCgp100-202 sytokiinioireyhtymää (todettuna ASTCT:n yhdistetyn luokituksen 2019 mukaan) ilmeni 89 %:lla KIMMTRAK-hoitoa saaneista potilaista. Sytokiinioireyhtymän kokonaisesiintymistiheys sisälsi 12 % luokan 1, 76 % luokan 2 ja 0,8 % luokan 3 tapauksia. Yleisimpiä sytokiinioireyhtymän yhteydessä havaittuja oireita olivat vilunväristykset, pahoinvointi, oksentelu, väsymys, hypotensio ja päänsärky. Sytokiinioireyhtymän yhteydessä mahdollisesti havaittavia luokan 3 tapahtumia ovat takykardia, hypoksia, angina pectoris, eteislepatus ja vasemman kammion toimintahäiriö.

Suurin osa (84 %) sytokiinioireyhtymäepisodeista alkoi infuusion antopäivänä. Mediaaniaika sytokiinioireyhtymän parantumiseen oli 2 vuorokautta.

Sytokiinioireyhtymä johti harvoin (1,2 %) hoidon lopettamiseen. Kaikki sytokiinioireyhtymän oireet olivat ohimeneviä ja niitä hoidettiin pääasiassa antamalla nesteitä laskimoon, kuumelääkkeillä tai yksittäisillä kortikosteroidiannoksilla. Kaksi potilasta (0,8 %) sai tosilitsumabia.

Lisätietoa sytokiinioireyhtymän kliinisestä hoidosta, ks. kohta 4.2, taulukko 1.

### *Akuutit ihoreaktiot*

Tutkimuksessa IMCgp100-202 akuutteja ihoreaktioita esiintyi 91 %:lla KIMMTRAK-hoitoa saaneista potilaista. Näitä olivat minkä tahansa vaikeusasteen ihottuma (83 %), kutina (69 %), eryteema (25 %) ja ihon ödeema (27 %). Useimpien ihoreaktioiden luokka oli 1 (28 %) tai 2 (44 %), ja jotkin KIMMTRAK-hoitoa saaneista potilaista saivat luokan 3 (21 %) reaktioita. Ihottumapotilailla ilmeni yleisesti ihottumaa (55 %), makulopapulaarista ihottumaa (31 %) ja ihon kuoriutumista (21 %). Haittavaikutuksena luokan 3 ihottumaa raportoitiin 5 %:lla potilaista, ja niitä olivat ihottuma (2,4 %) ja makulopapulaarinen ihottuma (1,6 %).

Akuutteja ihoreaktioita ilmeni tyypillisesti ensimmäisten kolmen KIMMTRAK-infuusion jälkeen ja luokan  $\geq 3$  reaktioiden esiintymistiheys laski annoksen mukaan (annos 1: 17 %, annos 2: 10 %, annos 3: 8 %, annos 4: 3 %). Mediaaniaika akuuttien ihoreaktioiden alkamiseen oli 1 vuorokausi KIMMTRAK-hoitoa saaneilla potilailla ja mediaaniaika paranemiseen luokkaan  $\leq 1$  oli 6 vuorokautta.

Lisätietoa akuuttien ihoreaktioiden kliinisestä hoidosta, ks. kohta 4.2, taulukko 2.

### *Kohonneet maksaentsyymiarvot*

Tutkimuksessa IMCgp100-202, jossa 95 %:lla potilaista oli aiempi maksametastaasi, ja 65 %:lla KIMMTRAK-hoitoa saaneista potilaista ALAT-/ASAT-arvo nousi luokkaan  $\geq 1$ . Bilirubiiniarvojen nousua on raportoitu 27 %:lla potilaista, ja näihin liittyi ensisijaisesti maksametastaasin koon kasvu. Suurin osa luokan 3 tai 4 ALAT-/ASAT-arvojen nousuista ilmeni yleensä ensimmäisten kolmen KIMMTRAK-infuusion aikana. Suurin osa luokan 3 tai 4 ALAT-/ASAT-arvojen nousuista parani luokkaan  $\leq 1$  seitsemän vuorokauden sisällä.

### *Immunogeenisuus*

Hoidon aikana ilmeneviä tebentafuspin lääkevasta-aineita havaittiin 33 %:lla tutkimukseen IMCgp100-102 ja 29 %:lla tutkimukseen IMCgp100-202 osallistuneista potilaista, jotka saivat mitä tahansa tebentafuspiannosta. Lääkevasta-aineiden muodostumisen mediaani alkamisaika oli 6–9 viikkoa tebentafuspihoidon aloittamisen jälkeen.

Näyttöä lääkevasta-aineiden vaikutuksesta tebentafuspin turvallisuuteen tai tehoon ei ollut, vaikkakin niitä potilaita, joille kehittyi suurempi tiitteri lääkevasta-aineita oli vain vähän, mikä estää tiukat johtopäätökset lääkevasta-aineiden kliinisestä vaikutuksesta.

## *Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen*

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Tebentafuspin yliannostuksesta ei ole olemassa tietoa. Yliannostustapauksissa potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta, ja oireenmukainen hoito on aloitettava viipymättä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: ei vielä määritetty

#### Vaikutusmekanismi

Tebentafuspi on bispesifinen fuusioproteiini, joka koostuu T-solureseptorista (TCR; kohdistuva domeeni) yhdistettynä CD3:een kohdistuvaan vasta-ainefragmenttiin (differentiaatioklusteri 3; efektoridomeeni). TCR-pää sitoutuu suurella affiniteetilla gp100-peptidiin, jota on ihmisen leukosyyttiantigeenin A\*02:01 (HLA-A\*02:01) uvean melanooman kasvainsolujen pinnalla, ja efektoridomeeni sitoutuu polyklonaalisen T-solun CD3-reseptoriin.

Immunologinen synapsi muodostuu, kun tebentafuspin kohdistuva TCR-domeeni sitoutuu uvean melanooman soluihin ja CD3-efektoridomeeni sitoutuu polyklonaalisiin T-soluihin. Tämä immunologinen synapsi aiheuttaa polyklonaalisten T-solujen uudelleensuuntautumisen ja aktivoitumisen niiden alkuperäisestä TCR-spesifisyydestä riippumatta. Tebentafuspiaktivoidut polyklonaaliset T-solut vapauttavat tulehdussytokiineja ja sytolyttisiä proteiineja, mikä johtaa uvean melanooman kasvainsolujen suoraan lyysiin.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Tebentafuspihoidon jälkeen havaittiin ohimenevää ja kliinisesti merkityksetöntä lymfosyyttimäärän laskua veressä. Lymfosyytit vähenivät ensimmäisten kolmen annoksen jälkeisinä päivinä ja palasivat lähtötasolle ennen seuraavia annoksia.

Tebentafuspihoidon jälkeen ohimenevää proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien seerumitason kohoamista havaittiin näytteissä, jotka otettiin ensimmäisten kolmen annoksen jälkeen. Suurimmat pitoisuudet havaittiin 8–24 tuntia tebentafuspihoidon jälkeen, ja pitoisuudet palasivat lähtötasolle ennen seuraavia annoksia.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Tutkimus IMCgp100-202: Aiemmin hoitamaton metastattinen uvean melanooma*

Tutkimus IMCgp100-202 oli satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, johon otettiin HLA-A\*02:01-positiivisia metastattista uvean melanoomaa sairastavia potilaita, jotka eivät olleet saaneet systeemistä hoitoa. Potilaat eivät olleet voineet saada aiempaa systeemistä hoitoa tai paikallista (maksaan suunnattua) hoitoa metastattiseen uvean melanoomaan, lukuun ottamatta aiempaa oligometastaattisen sairauden kirurgista resektiota. Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta oireisen tai hoitamattoman aivometastaasin, oireisen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, Friderician kaavalla

korjatun QT-ajan (QTcF) > 470 ms tai synnynnäisen pitkän QT-ajan oireyhtymän, akuutin sydänlihaskivon tai alle 6 kuukautta aiemmin ilmenneen epästabiliin angina pectoriksen vuoksi.

Potilaat satunnaistettiin (2:1) saamaan tebentafuspiä viikoittain laskimoinfuusiona suositellun annostusohjelman mukaan (ks. kohta 4.2) tai tutkijan päättämää hoitoa (pembrolitsumabi, ipilimumabi tai dakarbatsiini) kyseisten valmisteiden hyväksytyjä annoksia sairauden etenemiseen tai ei-hyväksyttävissä olevan toksisuuden ilmaantumiseen asti.

Potilaat voivat saada tebentafuspiä, pembrolitsumabia tai ipilimumabia sairauden etenemisen jälkeen, jos potilaat olivat kliinisesti vakaita, saivat kliinistä hyötyä hoidosta ja jos heillä ei ilmennyt merkkejä ei-hyväksyttävissä olevasta toksisuudesta tutkijan arvon perusteella. Hoidon keskeytys enintään kahdeksi peräkkäiseksi viikoksi oli sallittua. Satunnaistus ositettiin laktaattidehydrogenaasin(LDH) tason perusteella, mikä on tunnettu leikkaukseen soveltumattoman tai metastaattisen uvean melanooman ennustekijä.

Ensisijainen tehon vastemuuttuja oli elossaoloaika (OS) kaikilla potilailla, jotka satunnaistettiin tutkimukseen. Kasvaimia arvioitiin 12 viikon välein. Muita toissijaisia tehon vastemuuttujia olivat tutkijan arvioima etenemistä elossaoloaika (PFS). Yhteensä 378 potilasta satunnaistettiin; 252 tebentafuspihoitoa saavaan ryhmään ja 126 tutkijan valitsemaan hoitoryhmään (pembrolitsumabi: 82 %; ipilimumabi: 12 %; tai dakarbatsiini: 6 %). Mediaani-ikä oli 64 vuotta (vaihteluväli 23–92 vuotta); 49,5 % potilaista oli ≥ 65-vuotiaita, 87 % oli valkoihoisia, 50 % oli naisia. Lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (72 %) tai 1 (20,4 %) tai 2 (0,3 %), 36 %:lla oli kohonnut LDH-taso ja 95 %:lla oli maksametastaasi.

Tässä IMCgp100-202-tutkimuksessa 43 % potilaista sai tebentafuspihoitoa hoidon aikana todetun sairauden etenemisen jälkeen, eikä uusia turvallisuussignaaleja tunnistettu. Tebentafuspihoidon mediaanikesto sairauden etenemisen jälkeen oli 8 viikkoa. Kaikista tutkimuksen aikana annetuista tebentafuspi-infusioista 21,5 % annettiin sairauden etenemisen jälkeen.

Ensisijaisen tehoa koskevan analyysin valmistumisen jälkeen potilaat tutkijan valitseman hoidon haarasta saivat siirtyä saamaan tebentafuspihoitoa. Seurannan mediaanikesto oli 22,4 kuukautta, jolloin päivitetty elossaoloaika (OS) suosi edelleen tebentafuspihoitoa (HR = 0,58; 95 %:n CI: 0,44; 0,77). Analyysihetkellä 16 potilasta oli siirtynyt saamaan tebentafuspihoitoa.

Tehoa koskevien tulosten yhteenveto on esitetty taulukossa 4 ja kuvassa 1.

**Taulukko 4: Tehoa koskevat tulokset tutkimuksessa IMCgp100-202**

<b>Ensisijainen ja toissijaiset päätetapahtumat</b>	<b>KIMMTRAK (N = 252)</b>	<b>Tutkijan valitsema hoito (N = 126)</b>
<b>Elossaoloaika (OS)<sup>1</sup></b>		
Kuolemien määrä	87 (34,5 %)	63 (50 %)
Mediaani (kuukausina; 95 %:n CI)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
HR (95 %:n CI) <sup>2,4</sup>	0,51 (0,37; 0,71)	
Ositettu log-rank p-arvo <sup>2</sup>	p = < 0,0001	
<b>Etenemismvapaa elossaoloaika (PFS)<sup>3,4</sup></b>		
Potilasmäärä (%), jolla tapahtuma	198 (78,6 %)	97 (77 %)
Mediaani (kuukausina; 95 %:n CI)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (95 %:n CI) <sup>4</sup>	0,73 (0,58; 0,94)	
Ositettu log-rank p-arvo <sup>2</sup>	p = 0,0139	
<b>Objektiivinen vasteosuus (ORR)<sup>6</sup></b>		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95 %:n CI	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Täydellinen vaste (CR)	1 (0,4)	0
Osittainen vaste (PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Vakaa sairaus (SD) <sup>5</sup>	52 (20,6)	16 (12,7)
<b>Vasteen mediaanikesto</b>		
Kuukausia (95 %:n CI)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7; --)

CI = luottamusväli, HR = riskisuhde

<sup>1</sup> Ennalta määritetyssä välianalyysissä havaittiin 150 elossaoloaikaan liittyvää tapahtumaa ja tehon julistamisen p-arvoraja (0,006) määritettiin Lan-Demetsin alfakorjausfunktiolla O'Brien Fleming -tyyppisellä rajalla.

<sup>2</sup> Kaksipuolinen p-arvo perustui LDH:lla ositettuun log rank -testiin.

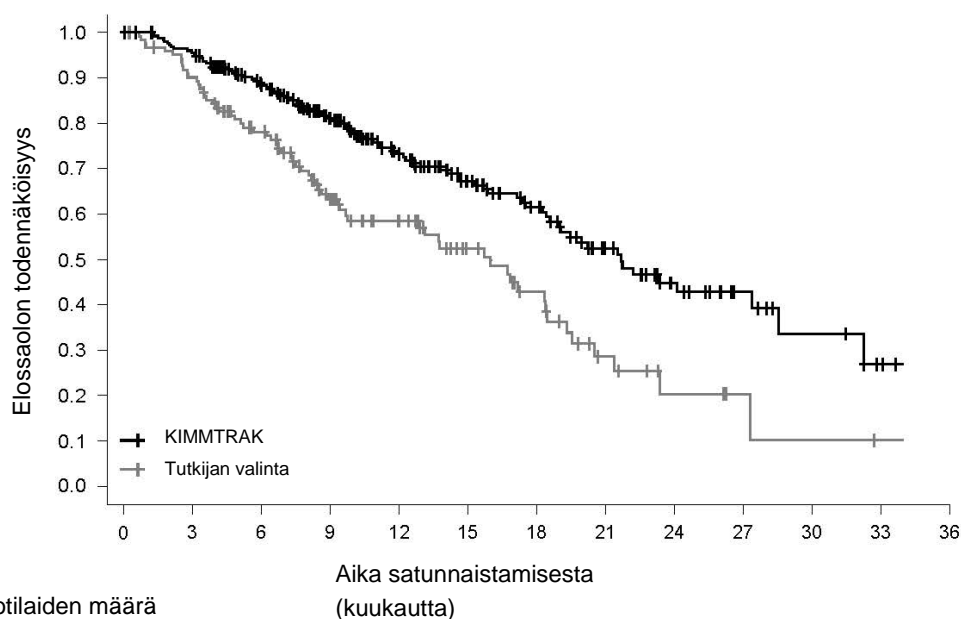
<sup>3</sup> Tutkijan arvioimana RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti.

<sup>4</sup> Riskisuhde on suhteellisesta riskimallista, joka on ositettu LDH-tason perusteella.

<sup>5</sup> Perustuu  $\geq 24$  viikkoon.

<sup>6</sup> Päivitetty sen perusteella, että kaikilla potilailla oli mahdollisuus ainakin kolmeen radiologiseen arvioon

**Kuva 1: Kaplan-Meier-käyrät elossaoloajasta tutkimuksessa IMCgp100-202**



*Tutkimus IMCgp100-102: Aiemmin hoidettu metastaattinen uvean melanooma*

Tutkimus IMCgp100-102 oli avoin faasin 2 monikeskustutkimus, johon osallistui 127 potilasta. Potilaita hoidettiin kohdassa 4.2 suositellulla annostusohjelmalla. Potilaiden täytyi olla HLA-A\*02:01-positiivisia. Potilaat olivat soveltuvia tutkimukseen, jos heidän sairautensa oli edennyt ainakin yhden tai useamman joko maksaan suunnatun tai systeemisen hoitolinjan, kuten metastaattisessa sairaudessa immuuniaktivaation vapauttajahoidon, jälkeen. Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta kliinisesti merkittävän sydänsairauden, tai oireellisen tai hoitamattoman aivometastaasin vuoksi.

Merkittäviä tehoa koskevia vastemuuttujia olivat vahvistettu ORR erillisen keskitetyn arviointilautakunnan arvioimana Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1 -kriteerien mukaan. Toissijaisia tehon koskevia vastemuuttujia olivat PFS, DCR, DOR ja OS.

Mediaani-ikä oli 61 vuotta, 50 % oli naisia, 99 % oli valkoihoisia, ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (70 %) tai 1 (30 %) ja 96 %:lla potilaista oli maksametastaasi. Aiemmat hoidot sisälsivät immunoterapiaa (73 % potilaista), kuten immuuniaktivaation vapauttajaa (PD-1/PD-L1; 65 %; CTLA-4; 31 %) ja maksaan kohdistuvaa hoitoa 45%. Yhteenveto tutkimuksen IMCgp100-102 tehoa koskevista tuloksista on esitetty taulukossa 5.

**Taulukko 5: Tehoa koskevat tulokset tutkimuksessa IMCgp100-102**

Ensisijainen ja toissijaiset päätetapahtumat	KIMMTRAK (N = 127)
<b>Vahvistettu objektiivinen vasteosuus</b>	6 (4,7 %)
(95 %:n CI)	(1,8 %; 10 %)
Täydellinen vaste (CR)	0
Osittainen vaste (PR)	6 (4,7 %)
Vakaa sairaus (SD) <sup>2</sup>	23 (18,1 %)
<b>Vasteen mediaanikesto</b>	
Kuukausia (95 %:n CI)	8,7 (5,6; 24,5)

<sup>1</sup> Erillisen keskustarkastelulautakunnan arvioimana RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti.

<sup>2</sup> Perustuu  $\geq 24$  viikkoon.

*Pediatriset potilaat*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset KIMMTRAK-valmisteen käytöstä okulaarisen melanooman hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Tebentafuspin farmakokinetiikka vaikuttaa lineaariselta ja annosvasteiselta annosvälillä 20–68 mikrog. Metastaattista uvean melanoomaa sairastavien potilaiden viikoittaisen laskimoinfuusion jälkeen plasman huippupitoisuus ( $C_{max}$ ), 4,2–13,7 ng/ml, saavutettiin välittömästi infuusion lopussa ( $T = 0,5$  tuntia). Kertymistä ei havaittu viikoittaisessa annostuksessa tavoitelluilla terapeuttisilla annoksilla.

### Jakautuminen

Tebentafuspi ei jakautunut merkittävästi, ja sen jakautumistilavuus oli verrattavissa veren määrään (5,25 l).

### Biotransformaatio

Tebentafuspin metaboliareittiä ei ole kuvattu. Kuten muut proteiinivalmisteet, tebentafuspin odotetaan hajoavan pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi katabolisia reittejä.

### Eliminaatio

Tebentafuspin erittymistä ei ole täysin kuvattu. Sen glomerulusten suodatuskoon kynnyksarvon lähellä olevan molekyylikoon perusteella pieniä tebentafuspimääriä voi erittyä virtsaan.

Metastaattista uvean melanoomaa sairastavien potilaiden tebentafuspi-infuusion jälkeen arvioitu systeeminen puhdistuma oli 4,29 l/vrk, ja terminaalinen puoliintumisaika 6–8 tuntia.

### Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että painolla (43–163 kg), sukupuolella, rodulla tai iällä (23–91 vuotta) ei ollut merkittävää vaikutusta tebentafuspin puhdistumaan.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tebentafuspillalla ei ole tehty virallisia farmakokineettisiä tutkimuksia potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Vaikutusta turvallisuus- tai tehoparametreihin ei havaittu potilailla, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma [CrCL] 60–89 ml/min) tai keskivaikea (CrCL 30–59 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, ja annoksen muuttamista ei suositella. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneista potilaista (< 5 %) on niukasti tietoa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCL alle 30 ml/min) sairastavista potilaista tietoja ei ole.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Tebentafuspillalla ei ole tehty virallisia farmakokineettisiä tutkimuksia potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan lähtötilanteessa todetut tai hoidon aikaiset ALAT-/ASAT-arvojen nousut eivät vaikuttaneet tebentafuspin farmakokinetiikkaan. Annoksen muuttamista ALAT-/ASAT-tasojen perusteella ei suositella.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta



Tebentafuspi on ihmiselle spesifi proteiini, eikä ole olemassa relevanttia eläinlajeja, jolla tebentafuspin ei-kliinistä toksikologiaa voitaisiin testata.

Tebentafuspilla ei ole tehty karsinogeenisuus-, genotoksisuus- tai kehitys- ja lisääntymistoksisuustutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sitruunahappomonohydraatti (E330)

Dinatriumvetyfosfaatti (E339)

Mannitoli (E421)

Trehaloosi

Polysorbaatti 20 (E432)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kestoaika**

#### Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

#### Avaamisen jälkeen

Mikrobiologiselta kannalta avattu lääkevalmiste on laimennettava ja annettava infuusiona välittömästi.

#### Infuusionesteen, liuoksen valmistamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä ja kuljeta jäädytettynä (2–8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Tyypin I lasinen injektiopullo, jossa on bromobutylikumitulppa ja alumiininen/muovinen repäisykorkki, sisältää 0,5 ml konsentraattia.

Pakkauskoko 1 injektiopullo.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## Yleiset varotoimet

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava infuusioneste, käyttämällä asianmukaista aseptista tekniikkaa koko lääkevalmisteen käsittelyn ajan.

Aseptista tekniikkaa on käytettävä annostusliuosten laimennuksen ja valmistelun aikana.

Suljetun järjestelmän siirtolaitteita ei saa käyttää KIMMTRAK-infuusionesteen annoksen valmisteluun.

Parenteraaliset lääkevalmisteet ja infuusiopussit on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antamista, mikäli liuos ja säiliö sen mahdollistavat.

## Käyttökuntoon saattaminen

KIMMTRAK on laimennettava ennen sen antamista laskimoon.

Tarkista, että seuraavat välineet ovat saatavilla ennen KIMMTRAK-valmisteen valmistelemista antamista varten:

- 1 ml:n steriilit ruiskut, jossa on kahden desimaalin tarkkuudella oleva asteikko.
- Steriilit neulat.
- Ihmisen albumiini; käytä pitoisuutta paikallisen saatavuuden mukaan. Paikallisia pitoisuuksia ovat mm. 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- 100 ml:n infuusiopussi, jossa on 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste, liuosta:
  - Infuusiopussin on oltava valmistettu polyolefiineista (PO) (kuten polyeteenistä [PE] ja polypropyleenistä [PP]) tai polyvinyylidikloridista (PVC).
- Steriili, pyrogeeniton vähän proteiinia sitova 0,2 mikronin linjasuodattimella varustettu infuusiosarja lopullisen infuusiopussin sisällön antamiseen.

## Laimentaminen ja antaminen

Lopullisen KIMMTRAK-annoksen valmistelu edellyttää kaksivaiheista prosessia:

### **Vaihe 1: Valmistele infuusiopussi**

Valmistele infuusiopussi aseptista tekniikkaa käyttämällä seuraavasti:

- a. Käytä 1 ml:n ruiskua ja steriiliä neulaa ja ota laskettu määrä ihmisen albumiinia ruiskuun (ks. taulukko 6 alla), ja lisää se 100 ml:n infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste liuosta, jotta saat ihmisen albumiinin lopulliseksi pitoisuudeksi 225–275 mikrog/ml.

### **Taulukko 6: Esimerkkejä ihmisen albumiinipitoisuudesta ja hyväksyttävät ottomäärät**

Ihmisen albumiinin pitoisuus	Hyväksyttävä määrä lisättäväksi 100 ml:n infuusiopussiin, jotta ihmisen albumiinin pitoisuus on välillä 225–275 mikrog/ ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (0,57–0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (0,45–0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (0,12–0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (0,09–0,11 ml)

- b. Sekoita laimennettu liuos varovasti seuraavien ohjeiden mukaan:
  - i. Kääntelee infuusiopussia niin, että aukko on pussin yläosassa, ja napauta syöttöletkun sivua sen varmistamiseksi, että letkuun jäänyt liuos vapautuu pussissa olevaan liuokseen.
  - ii. Sekoita varovasti pyörittämällä pussia pitkäikäisyyssuunnassa 360 astetta käännetystä asennosta ainakin viisi kertaa. ÄLÄ ravista infuusiopussia.
  - iii. Toista vaiheet (i) ja (ii) vielä kolme kertaa.

### **Vaihe 2: KIMMTRAK-infuusioneste, liuoksen käyttökuntoon saattaminen**

- c. Ota 1 ml:n ruiskulla ja steriilillä neulalla tarvittavaan annokseen perustuva määrä (esitetty jäljempänä taulukossa 7) KIMMTRAK 100 mikrog / 0,5 ml -valmistetta, ja lisää se valmisteltuun 100 ml:n infuusiopussiin, jossa on natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuosta, sekä ihmisen albumiinia.
- d. ÄLÄ huuhtelee neulaa ja ruiskua siirron yhteydessä. Hävitä injektiopullossa oleva käyttämätön KIMMTRAK-valmiste paikallisten vaatimusten mukaisesti. Älä valmista enempää kuin yksi annos injektiopullosta.

**Taulukko 7: Infuusiopussiin lisättävät KIMMTRAK-määrät**

Hoitopäivä	KIMMTRAK-annos (mikrog)	KIMMTRAK-määrä (ml)
Päivä 1	20	0,10
Päivä 8	30	0,15
Päivä 15 ja viikoittain sen jälkeen	68	0,34

- e. Sekoita infuusiopussi noudattamalla vaiheessa 1b esitettyä ohjetta.

#### Annostelu

- Annostele KIMMTRAK vain infuusiona laskimoon.
- Anna infuusio välittömästi 15–20 minuutin kuluessa omalla laskimoyhteydellä. Käytä steriiliä, pyrogeenitonta vähän proteiinia sitovaa 0,2 mikronin linjasuodattimella varustettua infuusiosarjaa. Anna KIMMTRAK-infuusiopussin koko sisältö potilaalle.
- Kun KIMMTRAK-infuusio päättyy, huuhtelee infuusioletku riittävällä määrällä steriiliä natriumkloridi-injektionestettä 9 mg/ml (0,9 %), sen varmistamiseksi, että koko infuusiopussin sisältö on annettu. Älä anna KIMMTRAK-valmistetta laskimoon nopeana infuusiona tai boluksena. Älä sekoita KIMMTRAK-valmistetta muiden lääkkeiden kanssa tai anna muita lääkkeitä saman laskimolinjan kautta.

#### Valmistetun infuusiopussin säilytys

- KIMMTRAK ei sisällä säilöntäainetta. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen valmistetun infuusiopussin sisältö on annettava 4 tunnin kuluessa, mikä sisältää myös infuusion keston. Tämän 4 tunnin ajanjakson aikana KIMMTRAK-infuusiopussin tulee pysyä alle 30 °C:n lämpötilassa.
- Jos KIMMTRAK-infuusiopussia ei käytetä välittömästi, säilytä sitä käyttökuntoon saattamisen jälkeen jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 24 tunnin ajan, mikä sisältää myös infuusiopussin huoneenlämpöön tasautumisen ajan sekä infuusion keston.
- Kun KIMMTRAK-infuusiopussi on poistettu jääkaapista, sitä ei saa laittaa takaisin jääkaappiin. Hävitä käyttämätön KIMMTRAK-liuos suositellun säilytysajan jälkeen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Immunocore Ireland Limited  
Unit 1, Sky Business Centre  
Dublin 17, D17 FY82  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1630/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

AGC Biologics A/S  
Vandtaarnsvej 83B,  
DK-2860 Soeborg, Kööpenhamina  
Tanska

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

ProPharma Group The Netherlands B.V.,  
Schipholweg 73  
2316 ZL Leiden  
Alankomaat

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen KIMMTRAK-valmisteen myynnin aloittamista kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusohjelman, mukaan lukien viestintävälineet, jakelukeinot ja muut yksityiskohdat, sisällöstä ja muodosta kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Koulutusohjelman tavoitteena on korostaa seurantaprosessia ja helpottaa sytokiinioireyhtymän nopeaa diagnosointia ja hoitoa sen vaikeuden lievittämiseksi.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa KIMMTRAK-valmistetta myydään, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailla, joiden odotetaan määräävän tai käyttävän KIMMTRAK-valmistetta, on pääsy seuraaviin koulutusmateriaaleihin tai että heille toimitetaan ne:

- lääkärin koulutusmateriaali
- potilaan tietopaketti

**Lääkärin koulutusmateriaali:**

- valmisteyhteenveto
- hoito-opas terveydenhuollon ammattilaisille

**Hoito-opas terveydenhuollon ammattilaisille:**

- yksityiskohtaista tietoa siitä, kuinka seurata potilaita ensimmäisten kolmen infuusion yhteydessä ja seuraavien infuusioiden yhteydessä.
- yksityiskohtaista tietoa sytokiinioireyhtymään liittyvän hypotensioriskin minimoimisesta
- sytokiinioireyhtymän oireiden kuvaus, mukaan lukien vaikeusasteet, esiintymistiheys, aika alkamiseen, sekä oireiden hoito ja paraneminen, KIMMTRAK-valmistetta saaneilla potilailla
- yksityiskohtaista tietoa sytokiinioireyhtymän hoitamisesta vaikeusasteen mukaan, mukaan lukien suositus antaa kortikosteroideja esilääkityksenä luokan 2 sytokiinioireyhtymään, joka on jatkuva tai toistuva, tai luokan 3 sytokiinioireyhtymään
- kuvaus EKG-tutkimusten aikataulusta ja vaadittavista hoitotoimenpiteistä EKG-tulosten perusteella
- suositus seurata huolellisesti potilaita, joilla on sydänsairaus, pidentynyt QT-aika tai sydämen vajaatoiminnan riskitekijöitä
- tietoa tärkeydestä kertoa potilaille sytokiinioireyhtymän vaarasta ja tarpeesta ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos potilaalle kehittyy sytokiinioireyhtymän oireita
- tietoa haittavaikutuksista ilmoittamisen tärkeydestä sekä ohjeet haittavaikutusten ilmoittamista varten.

**Potilaan tietopaketti:**

- Pakkausseloste
- Potilaan opas

**Potilaan opas:**

- tietoa KIMMTRAK-valmisteeseen liittyvästä sytokiinioireyhtymän vaarasta sekä oireiden kuvaus
- tietoa siitä, että on tärkeää ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos potilaalle kehittyy sytokiinioireyhtymän oireita
- yksityiskohtaista tietoa odotettavissa olevasta seuranta-aikataulusta
- tietoa haittavaikutuksista ilmoittamisen tärkeydestä sekä ohjeet haittavaikutusten ilmoittamista varten.

**LIITE III**

**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

KIMMTRAK 100 mikrogrammaa/0,5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
tebentafuspi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 0,5 millilitran injektiopullo sisältää 100 mikrogrammaa tebentafuspia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sitruunahappomonohydraatti (E330), dinatriumvetyfosfaatti (E339), mannitoli (E421), trehaloosi, polysorbaatti 20 (E432) sekä injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätieto pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon laimennuksen jälkeen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä ja kuljeta jäädytettynä (2–8 °C)  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Immunocore Ireland Limited  
Unit 1, Sky Business Centre  
Dublin 17, D17 FY82  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1630/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

KIMMTRAK 100 mikrog/0,5 ml steriili konsentraatti  
tebentafuspi  
Laskimoon laimentamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### KIMMTRAK 100 mikrogrammaa/0,5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten tebentafuspi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä KIMMTRAK on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan KIMMTRAK-valmistetta
3. Miten KIMMTRAK-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. KIMMTRAK-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä KIMMTRAK on ja mihin sitä käytetään**

KIMMTRAK sisältää vaikuttavana aineena **tebentafuspi**. Tebentafuspi on syöpälääke, joka on valmistettu kahdesta yhteen liitetystä proteiinista. Yksi näistä proteiineista tunnistaa antigeenin (kohdeproteiinin) nimeltä gp100 ja kiinnittyy siihen. Gp100-proteiinia löytyy suurina määrinä uvean melanooman syöpäsoluista. Toinen proteiini tunnistaa proteiinin nimeltä CD3 ja kiinnittyy siihen. CD3-proteiinia löytyy tietyistä elimistön immuunijärjestelmän soluista. Sitoutumalla gp100- ja CD3-proteiineihin KIMMTRAK aktivoi immuunijärjestelmäsi tunnistamaan ja tuhoamaan syöpäsolut.

KIMMTRAK-valmistetta käytetään aikuisille, joilla on harvinainen silmäsyöpä, jota kutsutaan **uvean melanoomaksi**. Läkettä käytetään, kun uvean melanooma on kasvanut paikallisesta hoidosta huolimatta tai kun se on levinnyt muualle elimistöön.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan KIMMTRAK-valmistetta**

**Älä käytä** KIMMTRAK-valmistetta, jos olet **allerginen** tebentafuspille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos et ole varma, oletko allerginen jollekin lääkkeen aineelle, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan KIMMTRAK-valmistetta.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa terveydentilastasi ennen kuin sinulle annetaan KIMMTRAK-valmistetta, erityisesti jos sinulla on seuraavia:

- sydänvaivoja, kuten muutos sydämen sähköisessä toiminnassa (QT-ajan pidentyminen)

Lääkäri saattaa teettää sinulle ennen hoidon aloittamista verikokeen HLA-genotyypin määrittämistä varten selvittääkseen, sopiiko KIMMTRAK-valmiste sinulle.

Kerro lääkärille ennen kuin saat KIMMTRAK-valmistetta, jos käytät kortikosteroidilääkitystä lisämunuaisen vajaatoiminnan hoitamiseen (kutsutaan myös Addisonin taudiksi). Lääkärin täytyy ehkä muuttaa kortikosteroidiannosta KIMMTRAK-hoidon ajaksi.

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle tai hakeudu ensiapuun, jos sinulla on jotakin seuraavista haittavaikutuksista hoidon aikana tai hoidon jälkeen:

- kuume, heitehuimaus, huterata olo. Nämä voivat olla vakavan tilan, **sytokiinioireyhtymän**, oireita. Muita sytokiinioireyhtymän oireita ovat hengitysvaikeudet, pahoinvointi, oksentelu, väsymys, lihaskipu, nivelkipu, turvotus, matala verenpaine, nopea sydämensyke ja päänsärky.
- kutiava iho, ihottuma, paha nokkosihottuma (kutiavat paukamat ihon alla), ihon kuoriutuminen tai hilseily, kehon ja/tai silmänympärysihon turvotus, jotka voivat olla **ihoreaktioiden** oireita.
- sydänvaivat, kuten nopea tai epäsäännöllinen syke tai muutos sydämen sähköisessä toiminnassa, mikä voi aiheuttaa vakavan epäsäännöllisen sykkeen, joka ilmenee sydämentykytyksinä, hengenahdistuksena, pyöräytyksenä tai rintakipuna.

Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa sinua näiden reaktioiden merkkien ja oireiden varalta jokaisen annoksen aikana ja sen jälkeen. Jos sinulla ilmenee vaikeita oireita, hoito saatetaan väliaikaisesti keskeyttää ja aloittaa uudelleen, kun olosi on parempi.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille. Tämä johtuu siitä, että lääkkeen vaikutuksista tässä ikäryhmässä on niukasti tietoa.

### **Muut lääkevalmisteet ja KIMMTRAK**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

#### Raskaus

KIMMTRAK-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellet sinä ja lääkärisi ole sitä mieltä, että tämän lääkkeen ottamisen hyöty on mahdollista riskiä suurempi. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri tai sairaanhoitaja tekee sinulle raskaustestin ennen KIMMTRAK-hoidon aloittamista. Jos tulet raskaaksi KIMMTRAK-hoidon aikana, ilmoita siitä viipymättä lääkärille tai sairaanhoitajalle.

#### Ehkäisy

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä, jotta et tule raskaaksi KIMMTRAK-hoidon aikana ja vähintään 1 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa sopivimmasta ehkäisy menetelmästä.

#### Imetys

Rintaruokinta on lopetettava KIMMTRAK-hoidon ajaksi. Ei tiedetä, erittyykö KIMMTRAK-valmiste rintamaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

KIMMTRAK ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Jos tunnet olosi huonoksi, kun sinua hoidetaan tällä lääkkeellä, älä aja tai käytä koneita, kunnes tunnet olosi paremmaksi.

### **KIMMTRAK sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten KIMMTRAK-valmistetta annetaan**

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle tätä lääkettä sairaalassa tai poliklinikalla.

Sinulle saatetaan antaa nesteitä infuusiona (tiputuksena) ennen jokaista KIMMTRAK-infuusiota. Tämä auttaa estämään sytokiinioireyhtymän aiheuttamaa matalaa verenpainetta (ks. kohdat 2 ja 4).

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle KIMMTRAK-valmisteeseen infuusiona (tiputuksena) laskimoon 15–20 minuutin kuluessa. Sinulle annetaan KIMMTRAK-infuusio **kerran viikossa** niin kauan, kuin lääkärin mielestä hoidosta on sinulle hyötyä.

Suosittelut KIMMTRAK-annokset ovat:

- Päivä 1: 20 mikrogrammaa
  - Päivä 8: 30 mikrogrammaa
  - Päivä 15: 68 mikrogrammaa
- Kerran viikossa sen jälkeen: 68 mikrogrammaa

Ensimmäiset kolme annosta annetaan sinulle sairaalassa. Sinua seurataan hoidon aikana ja **vähintään 16 tunnin ajan** jokaisen annoksen jälkeen haittavaikutusten varalta.

Jos ensimmäiset kolme annosta eivät aiheuta vakavia tai vaikeasti hallittavia haittavaikutuksia, seuraavat annokset voidaan antaa poliklinikalla. Sinua seurataan hoidon aikana ja vähintään 60 minuutin ajan jokaisen annoksen jälkeen haittavaikutusten varalta. Jos olet saanut KIMMTRAK-hoitoa poliklinikalla vähintään 3 kuukauden ajan ilman kahta viikkoa pidempää hoitotaukoa, seuranta voidaan lyhentää kunkin annoksen jälkeen vähimmillään 30 minuuttiin.

**Jos sinulta jää väliin seuraava KIMMTRAK-annoksen antokerta**, siirrä aikaasi ottamalla mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle tai hakeudu ensiapuun, jos sinulla on jokin seuraavista hyvin yleisistä haittavaikutuksista hoidon aikana tai hoidon jälkeen:

- kuume, pyöritys, huimaus. Nämä voivat olla vakavan tilan, sytokiinioireyhtymän, oireita. Muita sytokiinioireyhtymän oireita ovat hengitysvaikeudet, pahoinvointi, oksentelu, väsymys, lihaskipu, nivelkipu, turvotus, matala verenpaine, nopea sydämensyke ja päänsärky. Näitä oireita esiintyy useimmiten ensimmäisten kolmen infuusion jälkeen.
- kutiava iho, ihottuma, paha nokkosihottuma (kutiavat paukamat ihon alla), ihon kuoriutuminen tai hilseily, kehon ja/tai silmänympärysihon turvotus, jotka voivat olla ihoreaktioiden oireita. Näitä oireita ilmenee useimmiten ensimmäisten kolmen infuusion jälkeen.
- sydänvaivat, kuten nopea tai epäsäännöllinen syke tai muutos sydämen sähköisessä toiminnassa, mikä voi aiheuttaa vakavan epäsäännöllisen sykkeen, joka ilmenee sydämentykytyksinä, hengenahdistuksena, pyöräytyksenä tai rintakipuna.

#### Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos havaitset joitakin seuraavista haittavaikutuksista:

**Hyvin yleiset haittavaikutukset** (voi esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- Ruokahaluttomuus
- Kihelmöinti, pistely tai tunnottomuus jossain kehon osassa
- Yskä
- Ripuli
- Ummetus
- Ruoansulatusvaivat



- Vatsakipu
- Vilunväristykset
- Nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- Flunssan kaltaiset oireet
- Unettomuus
- Ihon kuumotus
- Korkea verenpaine
- Ihon kuivuminen
- Ihon värimuutokset
- Ihon punoitus
- Matala fosfaattitaso veressä
- Matala magnesiumtaso veressä
- Matala natriumtaso veressä
- Matala kalsiumtaso veressä
- Matala kaliumtaso veressä
- Matala hemoglobiinipitoisuus veressä
- Maksaentsyymien kohonnut pitoisuus veressä, mikä voi olla merkki maksaongelmista
- Bilirubiinin kohonnut pitoisuus veressä, mikä voi olla merkki maksaongelmista
- Haimaentsyymien, lipaasin, kohonnut taso veressä, mikä voi olla merkki haimaongelmista
- Valkosolujen alhainen määrä veressä
- Selkä-, käsivarsi- tai alaraajakipu.

**Yleiset hättävaiikutukset** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- Nenän ja kurkun infektiot
- Suu- ja kurkkukipu
- Hiustenlähtö
- Yöhikoilu
- Ahdistuneisuus
- Makuaistin muutokset
- Muuttunut tai epäsäännöllinen syke
- Hengenahdistus
- Lihaskrampit
- Haimaentsyymien, amylaasin, kohonnut taso veressä
- Kohonnut kreatiniinitaso veressä, mikä voi olla merkki munuaisongelmista
- Maksaentsyymien, gammaglutamyyli transferaasin, kohonnut taso veressä
- Valkosolujen kohonnut taso veressä
- Maksaentsyymien kohonnut taso veressä
- Alkalisen fosfaatin kohonnut taso veressä
- Kohonnut glukoositaso veressä.

**Melko harvinaiset hättävaiikutukset** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- Kohonnut kalium-, fosfaatti- ja virtsahappotasotaso veressä, mikä on merkki syöpäsolujen kuolemista
- Epämukava tunne rinnassa tai rintakipu, mikä voi olla merkki sydänongelmista
- Sydämen vajaatoiminta (hengenahdistus, epämukava tunne rinnassa, säärtien ja nilkkojen turvotus)
- Muutokset sydämen sähköisessä toiminnassa, mikä voi johtaa vakavaan epäsäännölliseen sykkeeseen

**Hättävaiikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset hättävaiikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävaiikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättävaiikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. KIMMTRAK-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän Käyt. viim. jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot on säilytettävä 2–8 °C:n lämpötilassa.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Jos valmistettua infuusiota ei käytetä heti, sitä voi säilyttää enintään 4 tuntia alle 30 °C:ssa tai 24 tuntia 2–8 °C:ssa laskettuna valmistelu-/laimennushetkestä antamisen loppuun asti.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä (ts. hiukkasia, värimuutoksia).

Käyttämätöntä lääkevalmistetta ei saa säilyttää uudelleenkäyttöä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä KIMMTRAK sisältää**

- Vaikuttava aine on tebentafuspi. Yksi 0,5 millilitran injektiopullo konsentraattia sisältää 100 mikrogrammaa tebentafuspiä.
- Muut aineet ovat sitruunahappomonohydraatti (E 330), dinatriumvetyfosfaatti (E 339), mannitoli (E 421), trehaloosi, polysorbaatti 20 (E 432) sekä injektioneiteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

KIMMTRAK-infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti), on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos yhden annoksen injektiopullossa.

Pakkauskoko on 1 lasinen injektiopullo pakkausta kohti.

### **Myyntiluvan haltija**

Immunocore Ireland Limited  
Unit 1, Sky Business Centre  
Dublin 17, D17 FY82  
Irlanti

### **Valmistaja**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstraße 2  
33790 Halle/Westfalen  
Saksa

### **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla: <http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

-----

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

**Tärkeää:** Lue valmisteyhteenveto ennen käyttöä.

Yleiset varotoimet

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava infuusioneste käyttämällä asianmukaista aseptista tekniikkaa koko lääkevalmisteen käsittelyn ajan.

Suljetun järjestelmän siirtolaitteita ei saa käyttää KIMMTRAK-infuusionesteen annoksen valmistelussa.

Parenteraaliset lääkevalmisteet ja infuusiopussit on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antamista, mikäli liuos ja säiliö sen mahdollistavat.

Käyttökuntoon saattaminen

KIMMTRAK on laimennettava ennen sen antamista laskimoon. Jokainen KIMMTRAK-injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön. KIMMTRAK-injektiopulloa EI SAA ravistaa.

Tarkista, että seuraavat välineet ovat saatavilla ennen KIMMTRAK-valmisteen valmistelemista antamista varten:

- 1 ml:n steriilit ruiskut, jossa on kahden desimaalin tarkkuudella oleva asteikko.
- Steriilit neulat.
- Ihmisen albumiini; käytä pitoisuutta paikallisen saatavuuden mukaan. Paikallisia pitoisuuksia ovat mm. 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- 100 ml:n infuusiopussi, jossa on 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste, liuosta:
  - Infuusiopussin on oltava valmistettu polyolefiineista (PO) (kuten polyeteenistä [PE] ja polypropyleenistä [PP]) tai polyvinyylkloridista (PVC).
- Steriili, pyrogeeniton vähän proteiinia sitova 0,2 mikronin linjasuodattimella varustettu infuusiosarja lopullisen infuusiopussin sisällön antamiseen.

Laimentaminen ja antaminen

Lopullisen KIMMTRAK-annoksen valmistelu edellyttää kaksivaiheista prosessia:

**Vaihe 1: Valmistele infuusiopussi**

Valmistele infuusiopussi aseptista tekniikkaa käyttämällä seuraavasti:

- a. Käytä 1 ml:n ruiskua ja steriiliä neulaa ja ota laskettu määrä ihmisen albumiinia ruiskuun (ks. taulukko 1 alla), ja lisää se 100 ml:n infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste, liuosta, jotta saat ihmisen albumiinin lopulliseksi pitoisuudeksi 225–275 mikrog/ml.

**Taulukko 1: Esimerkkejä ihmisen albumiinipitoisuudesta ja hyväksyttävät ottomäärät**

Ihmisen albumiinin pitoisuus	Hyväksyttävä määrä lisättäväksi 100 ml:n infuusiopussiin, jotta ihmisen albumiinin pitoisuus on välillä 225–275 mikrog/ ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (0,57–0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (0,45–0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (0,12–0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (0,09–0,11 ml)

- b. Sekoita laimennettu liuos varovasti seuraavien ohjeiden mukaan:

- i. Kääntelee infuusiopussia niin, että aukko on pussin yläosassa, ja napauta syöttöletkun sivua sen varmistamiseksi, että letkuun jäänyt liuos vapautuu pussissa olevaan liuokseen.
- ii. Sekoita varovasti pyörittämällä pussia pitkittäissuunnassa 360 astetta käännetyistä asennosta ainakin viisi kertaa. ÄLÄ ravista infuusiopussia.
- iii. Toista vaiheet (i) ja (ii) vielä kolme kertaa.

## Vaihe 2: KIMMTRAK-infuusioneste, liuoksen käyttökuntoon saattaminen

- c. Ota 1 ml:n ruiskulla ja steriilillä neulalla tarvittavaan annokseen perustuva määrä (esitetty jäljempänä taulukossa 2) KIMMTRAK 100 mikrog / 0,5 ml -valmistetta, ja lisää se valmisteltuun 100 ml:n infuusiopussiin, jossa on natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuosta, sekä ihmisen albumiinia.
- d. ÄLÄ huuhtelee neulaa ja ruiskua siirron yhteydessä. Hävitä injektiopullossa oleva käyttämätön KIMMTRAK-valmiste paikallisten vaatimusten mukaisesti. Älä valmista enempää kuin yksi annos injektiopullosta.

## Taulukko 2: Infuusiopussiin lisättävät KIMMTRAK-määrät

Hoitopäivä	KIMMTRAK-annos (mikrog)	KIMMTRAK-määrä (ml)
Päivä 1	20	0,10
Päivä 8	30	0,15
Päivä 15 ja viikoittain sen jälkeen	68	0,34

- e. Sekoita infuusiopussi noudattamalla vaiheessa 1b esitettyä ohjetta.

### Annostelu

- Anna KIMMTRAK vain infuusiona laskimoon.
- Anna infuusio välittömästi 15–20 minuutin kuluessa omalla laskimoyhteydellä. Käytä steriiliä, pyrogeenitonta vähän proteiinia sitovaa 0,2 mikronin linjasuodattimella varustettua infuusiosarjaa. Anna KIMMTRAK-infuusiopussin koko sisältö potilaalle.
- Kun KIMMTRAK-infuusio päättyy, huuhtelee infuusioletku riittävällä määrällä steriiliä natriumkloridi-injektionestettä 9 mg/ml (0,9 %), sen varmistamiseksi, että koko infuusiopussin sisältö on annettu. Älä anna KIMMTRAK-valmistetta laskimoon nopeana infuusiona tai boluksena. Älä sekoita KIMMTRAK-valmistetta muiden lääkkeiden kanssa tai anna muita lääkkeitä saman laskimolinjan kautta.

### Valmistetun infuusiopussin säilytys

- KIMMTRAK ei sisällä säilöntäainetta. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen valmistetun infuusiopussin sisältö on annettava 4 tunnin kuluessa, mikä sisältää myös infuusion keston. Tämän 4 tunnin ajanjakson aikana KIMMTRAK-infuusiopussin tulee pysyä alle 30 °C:n lämpötilassa.
- Jos KIMMTRAK-infuusiopussia ei käytetä välittömästi, säilytä sitä käyttökuntoon saattamisen jälkeen jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 24 tunnin ajan, mikä sisältää myös infuusiopussin huoneenlämpöön tasautumisen ajan sekä infuusion keston.
- Kun KIMMTRAK-infuusiopussi on poistettu jääkaapista, sitä ei saa laittaa takaisin jääkaappiin. Hävitä käyttämätön KIMMTRAK-liuos suositellun säilytysajan jälkeen.