

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

KIMMTRAK 100 mikrogramm/0,5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mikrogramm tebentafuszpot tartalmaz 0,5 ml-es injekciós üvegenként, ami 200 mikrogramm/ml-es koncentrációnak felel meg hígítás előtt.

A tebentafuszp *Escherichia coli*-sejtekben rekombináns DNS-technológiával előállított fúziós protein.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás oldat egyadagos injekciós üvegben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A KIMMTRAK monoterápiaként javallott felnőtt betegek kezelésére humán leukocyta antigén (HLA)-A*02:01-pozitív, nem reszekálható vagy metastaticus uvealis melanómában.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A KIMMTRAK-ot a daganatellenes szerek alkalmazásában jártas, a citokinfelszabadulási szindróma kezelésére felkészült orvos irányítása és felügyelete mellett kell alkalmazni, olyan környezetben, ahol az újraélesztéshez szükséges teljes felszereltség azonnal rendelkezésre áll. A KIMMTRAK legalább első három infúzióját ajánlott kórházban fekvő betegnél alkalmazni (lásd 4.4 pont).

A KIMMTRAK-kal kezelt betegeknek HLA-A*02:01 genotípusúnak kell lenniük. Ez bármely validált HLA genotipizáló assay-vel meghatározható.

Adagolás

A KIMMTRAK ajánlott dózisa 20 mikrogramm az 1. napon, 30 mikrogramm a 8. napon, 68 mikrogramm a 15. napon, ezt követően pedig hetente egyszer 68 mikrogramm (lásd 6.6 pont). A KIMMTRAK-kezelést addig kell folytatni, amíg a betegnek klinikai előnye származik belőle és nincsenek elfogadhatatlan toxicitások (lásd 5.1 pont).

Premedikáció

A citokinfelszabadulási szindrómával (cytokine release syndrome, CRS) járó hypotensio kockázatának minimalizálása érdekében intravénás folyadékbevitelre van szükség a KIMMTRAK infúzió elkezdése előtt a klinikai kép és a beteg volumenstátusza alapján.

Szisztémás kortikoszteroid mellékvesekéreg-elégtelenségben adott fenntartó dózisa mellett mérlegelni kell a kortikoszteroid dózisának módosítását a hypotensio kockázatának csökkentése érdekében.

Dózismódosítás

A KIMMTRAK dózisának csökkentése nem ajánlott. A mellékhatások kezelésére a KIMMTRAK-kezelést meg kell szakítani vagy abba kell hagyni az 1. táblázatban és a 2. táblázatban leírt módon.

Ha felmerül a CRS gyanúja, a tüneteket az 1. táblázatban szereplő ajánlások szerint kell azonosítani és megfelelően kezelni. Az akut bőrreakciók kezelési irányelveivel kapcsolatban lásd a 2. táblázatot.

1. táblázat: A CRS osztályozása és kezelési irányelvei

A CRS osztályozása*	Kezelés
1. fokú Testhőmérséklet ≥ 38 °C Nincs hypotensio vagy hypoxia	<ul style="list-style-type: none">A kezelést folytatni kell és tüneti támogatást kell biztosítani. Monitorozni kell a CRS súlyosságának fokozódását.
2. fokú Testhőmérséklet ≥ 38 °C Folyadékbevitelre reagáló hypotensio, nem igényel vazopresszort Oxigénigényes állapot, alacsony áramlású orrszondát (≤ 6 l/perc oxigénleadás) vagy „blow-by” technikát igényel	<ul style="list-style-type: none">A kezelést folytatni kell és intravénásan folyadékot kell beadni bólusban, és szükség szerint oxigént kell adni alacsony áramlású orrszondán át vagy „blow-by” technikával.Ha a hypotensio és a hypoxia nem javul 3 órán belül vagy a CRS rosszabbodik, nagy dózisú intravénás kortikoszteroidot kell alkalmazni (pl. napi 2 mg/ttkg metilprednizolont vagy azzal egyenértékű szert).Tartós (2-3 óráig tartó) vagy kiújuló (több mint egy dózissnál kialakuló, ≥ 2. fokú CRS esetén) a következő dózis beadása előtt legalább 30 perccel kortikoszteroid premedikációt (pl. 4 mg dexametazont vagy azzal egyenértékű szert) kell alkalmazni.

<p>3. fokú Testhőmérséklet $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$</p> <p>Vazopresszor szükséges vazopresszinnel vagy a nélkül</p> <p>Magas áramlású orrszonda (> 6 l/perces oxigénleadás), arcmaszka vagy visszalégzést gátló maszk vagy Venturi-maszk szükséges</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le kell állítani a KIMMTRAK alkalmazását, amíg a CRS és annak szövődményei meg nem szűnnek. • Intravénás kortikoszteroidot kell alkalmazni nagy dózisban (pl. napi 2 mg/ttkg metilprednizolont vagy azzal egyenértékű szert). • Tocilizumabot kell adni szükség szerint: <ul style="list-style-type: none"> - a beteg testtömege ≤ 30 kg: 12 mg/ttkg intravénásan 1 óra alatt - a beteg testtömege ≥ 30 kg: 8 mg/ttkg intravénásan 1 óra alatt (maximális adag 800 mg) • Folytatni ugyanazon dózisszinten kell a KIMMTRAK-kezelést (azaz nem szabad emelni, ha az első dózisemelésnél 3. fokú CRS fordult elő; ha a beteg tolerálja a dózist, folytatni kell a dózisemelést). • 3. fokú CRS esetén a következő dózis beadása előtt legalább 30 perccel kortikoszteroid premedikációt (pl. 4 mg dexametazont vagy azzal egyenértékű szert) kell alkalmazni.
<p>4. fokú Testhőmérséklet $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$</p> <p>Többféle vazopresszor (kivéve a vazopresszint) szükséges Pozitív nyomású lélegeztetést igényel (pl. CPAP, BiPAP, intubatio vagy gépi lélegeztetés).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Végleg le kell állítani a KIMMTRAK-ot. • Intravénás kortikoszteroidot kell alkalmazni (pl. napi 2 mg/ttkg metilprednizolont vagy azzal egyenértékű szert).

* Az Amerikai Transzplantációs és Sejtterápiás Társaság (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) CRS-osztályozó konszenzuskritériumai alapján (Lee et al., 2019).

2. táblázat: Az akut bőrreakciók ajánlott kezelése és a dózismódosítások

Mellékhatások	Súlyosság ^a	Kezelés
Akut bőrreakciók (lásd 4.4 pont)	2. fokú	<ul style="list-style-type: none"> • Meg kell szakítani a KIMMTRAK alkalmazását addig, amíg a tünetek \leq 1. fokúvá vagy a kiindulási szintre enyhülnek. • Viszketés elleni kezelést kell alkalmazni (pl. nem szedatív, hosszú hatású antihisztamint) • Topicalis kortikoszteroidot kell alkalmazni a bőrtünetekre, ha azok nem reagálnak a viszketés elleni kezelésre. • Tartós tünetek esetén szisztémás szteroidokat kell alkalmazni. • Folytatható a KIMMTRAK-kezelés a dózis emelésével, ha a korábbi dózis <68 mikrogramm, volt vagy ha a dózisemelés megtörtént, akkor ugyanazt a dózist kell alkalmazni.
	3. fokú	<ul style="list-style-type: none"> • Le kell állítani a KIMMTRAK alkalmazását, amíg a tünetek \leq 1. fokúvá vagy a kiindulási szintre enyhülnek. • Topicalis és orális kortikoszteroidokat kell alkalmazni • Orális kortikoszteroidokra nem reagáló, tartós reakciók esetén meg kell fontolni az intravénás kortikoszteroidok (pl. 2 mg/ttkg/nap metilprednizolon vagy azzal egyenértékű szer) alkalmazását • Folytatható a KIMMTRAK-kezelés ugyanazon dózissal (azaz nem szabad emelni a dózisszinten, ha 3. fokú bőrreakciók jelentkeztek a kezdeti dózisszintemelések során. Folytatható emelt dózissal, ha a beteg tolerálja a dózist.)

	4. fokú	<ul style="list-style-type: none"> • Véglegesen le kell állítani a KIMMTRAK-ot. • Intravénás kortikoszteroidokat kell alkalmazni (pl. 2 mg/ttkg/nap metilprednizolon vagy azzal egyenértékű szer)
--	---------	---

^a A Nemzeti Rákkutató Intézet Nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 4.03 verziója (NCI CTCAE v4.03) alapján.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A KIMMTRAK biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

Idős (≥ 65 éves) betegeknél nem szükséges dózismódosítás.

Vesekárosodás

Biztonságossági és hatásossági elemzések alapján nem szükséges dózismódosítás enyhe vagy mérsékelt veseműködési zavarban szenvedő betegeknél. A súlyos vesekárosodással élő betegnek számára nem tettek ajánlást a dózisa vonatkozóan a farmakokinetikai adatok hiánya miatt, ezért a súlyos vesekárosodással élő betegeknél a dózis megállapítását óvatosan és szoros monitorozás mellett kell végrehajtani (lásd 5.2 pont).

Pozitív cardialis anamnézisű betegek

A KIMMTRAK-ot még nem vizsgálták olyan betegeknél, akik anamnézisében jelentős szívbetegség szerepel. A szívbetegséggel, QT-megnyúlással élő betegeket, valamint azokat, akiknél a szívelégtelenség kockázati tényezői fennállnak, szorosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

A KIMMTRAK intravénásan alkalmazandó. Az infúzió beadásának ajánlott időtartama 15-20 perc.

A KIMMTRAK-ot az intravénás infúzióhoz 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal kell hígítani, amely humán albumint tartalmaz. Minden KIMMTRAK injekciós üveg csak egyszeri alkalmazásra szolgál. Nem szabad felrázni a KIMMTRAK injekciós üvegét.

A gyógyszer hígítására és beadására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Első három dózis

A KIMMTRAK első három dózisát kórházban kell beadni, hogy az éjszaka folyamán is – legalább 16 órán keresztül – monitorozni lehessen a CRS jeleit és tüneteit. A vitális paramétereket monitorozni kell a dózis beadása előtt, majd legalább 4 óránként, a tünetek megszűnéséig. Ha klinikailag indokolt, még gyakoribb ellenőrzés vagy a hospitalizáció meghosszabbítása szükséges.

Ha az első három KIMMTRAK infúzió alatt bármikor 3. vagy 4. fokú hypotensio lép fel a betegnél, akkor a beteget a következő három infúzió alkalmával, járóbeteg-szakellátás keretében belül kell monitorozni, alkalmanként 4 órán keresztül legalábbóránként.

A következő kezelési adagok

Amennyiben a beteg a 68 mikrogrammos dózisszintet is tolerálja (azaz nem lép fel orvosi beavatkozást igénylő ≥ 2 . fokú hypotensio), akkor a további adagok megfelelő járóbeteg-szakellátás keretében is beadhatók. Minden infúzió után legalább 60 percig kell a beteget megfigyelni. A járóbeteg-szakellátás keretében beadott infúziót követő megfigyelés időtartama a további adagoknál legalább 30 percre csökkenthető azoknál a betegeknél, akiket ilyen módon már legalább 3 hónapja kezelnek KIMMTRAK infúzióval és a kezelésüket legfeljebb 2 hétre szakították meg.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS)

A tebentafuszp-infúziók után a legtöbb betegnél kialakult CRS. A CRS diagnózisa leggyakrabban a lázon és az azt követő hypotensión, illetve néha a hypoxián alapult. További gyakori CRS-tünet volt a hidegrázás, a hányinger, a hányás, a kimerültség és a fejfájás.

Az esetek többségében a CRS az infúzió napján kezdődött és 2 nap alatt (medián érték) szűnt meg. Majdnem minden CRS-esetnél megfigyeltek lázat, és ezeknél a betegeknél a testhőmérséklet emelkedése általában a tebentafuszp-infúzió beadása utáni első 8 órában jelentkezett. A CRS ritkán (1,2%) vezetett a kezelés abbahagyásához.

A tebentafuszp első három, kórházban beadott infúzióját követően a beteget legalább 16 órán keresztül kell monitorozni a CRS jeleinek és tüneteinek megfigyelése céljából, olyan körülmények között, ahol azonnal rendelkezésre állnak a megfelelő gyógyszerek és az újraélesztő felszerelés a CRS kezelésére. CRS jelentkezése esetén azonnal meg kell kezdeni a szupportív kezelést, beleértve a lázcsillapítókat, az intravénás folyadékpótlást, a tocilizumabot vagy a kortikoszteroidokat, hogy a súlyos vagy életet veszélyeztető események elkerülhetők legyenek, a monitorozást pedig a tünetek megszűnéséig kell folytatni.

A következő adagoknál a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a kezelés után a CRS jeleinek vagy tüneteinek korai felismerése érdekében (lásd 4.2 pont: Adagolás és alkalmazás). A társbetegségekkel – beleértve a cardiovascularis betegségeket – élő betegek fokozott kockázatnak lehetnek kitéve a CRS-sel összefüggésbe hozott szövődmények tekintetében.

A tebentafuszp-kezelést nem vizsgálták klinikailag jelentős szívbetegségekben szenvedő betegeknél (lásd 5.1 pont). A CRS tartósságától és súlyosságától függően meg kell szakítani vagy le kell állítani a tebentafuszp-kezelést (lásd 4.2 pont, 1. táblázat).

Akut bőrreakciók

A tebentafuszp-infúziók alkalmazásakor akut bőrreakciókról számoltak be, ami a hatásmechanizmusán és a gp100-expresszióan alapulhat a bőrbeli, ép működésű melanocytáknál. Az akut bőrreakciók közé elsősorban a kiütés, a viszketés, az erythema és a cutan oedema tartozik (lásd 4.8 pont).

Az akut bőrreakciók jellemzően az első három tebantafuszp-infúzió mindegyike után előfordultak, és idővel csökkent a súlyosságuk és az előfordulási gyakoriságuk. A tünetek többsége szisztémás kortikoszteroidok alkalmazása nélkül, illetve hosszú távú szövődmények nélkül oldódott.

Az akut bőrreakciók kezelhetők antihisztaminnal és topicalis kortikoszteroidokkal. Tartós vagy súlyos tünetek esetén meg kell fontolni szisztémás kortikoszteroidok adását. A bőrreakciók jeleinek és tüneteinek kezelése a további tebantafuszp-kezelések átmeneti késleltetését teheti szükségessé (lásd 4.2 pont, 2. táblázat).

Szívbetegség

A tebantafuszp-kezelésben részesült betegeknek megfigyeltek olyan kardiológiai eseményeket, mint a sinus tachycardia és az arrhythmia (lásd 4.8 pont). A kezelés előtt már fennálló kardiovaszkuláris kórképpel élő betegek fokozott kockázatnak vannak kitéve a CRS-sel összefüggésben kialakuló szövődmények tekintetében, ezért az ilyen betegeket szorosan monitorozni kell. Meg kell vizsgálni és azonnal kezelni kell minden beteget, akinél kardiológiai esemény jelei vagy tünetei észlelhetők. Továbbá megfelelő kezelésben kell részesíteni azokat, akiknél a fennálló CRS az egyik kiváltó tényező.

Beszámoltak a tebantafuszp-kezelést követően kialakuló QT-megnyúlásról (lásd 4.8 pont). A tebantafuszp-kezelést óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknek, akik kórtörténetében QT-megnyúlás vagy arra hajlamosító tényező szerepel, valamint azoknál, akik QT-megnyúlást okozó gyógyszereket szednek.

Minden betegnél EKG-t kell készíteni a kezelés első 3 hetében, a tebantafuszp-kezelés előtt és után, valamint később is, amikor az klinikailag indokolt. Meg kell szakítani a tebantafuszp-kezelést, ha a QT-intervallum Fridericia képlete szerint korrigált ideje (QTcF) meghaladja az 500 milliszekundumot, továbbá a kiindulási értékhez képest ≥ 60 milliszekundum, és a háttérben álló, állapotot kiváltó tényezőket kezelni kell, beleértve az elektrolitzavarokat is. A tebantafuszp-kezelést akkor kell folytatni, ha a QTcF < 500 milliszekundumra javul vagy meghosszabodás kevesebb mint 60 milliszekundum a kiindulási értékhez képest. A tebantafuszp-kezelést – a kardiológiai esemény tartósságától és súlyosságától függően, valamint bármely mással összefüggő CRS esetén (lásd 4.2 pont, 1. táblázat) – meg kell szakítani vagy le kell állítani.

Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a tebantafuszp-kezelés utolsó dózisát követően legalább 1 hétig (lásd 4.6 pont).

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A tebantafuszppal formális interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A tebantafuszp-kezelés elkezdése olyan citokinek átmeneti felszabadítását okozza, amelyek gátolhatják a CYP450-enzimeket. A legmagasabb veszély gyógyszerkölsönhatások kialakulására a tebantafuszp első három adagjának első 24 órájában van az egyidejűleg CYP450-szubsztrátokat kapó betegeknek, különösen a szűk terápiás indexű készítményeknek. Ezeknél a betegeknek monitorozni kell a toxicitást (pl. warfarin esetén) vagy a gyógyszer-koncentrációkat (pl. ciklosporin esetén). Szükség szerint módosítani kell az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek adagját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a tebentafuszp-kezelés alatt és a tebentafuszp utolsó dózisát követően legalább 1 hétig.

Terhesség

A tebentafuszp terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A tebentafuszppal nem végeztek reprodukciós állatkísérleteket (lásd 5.3 pont).

A tebentafuszp alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A tebentafuszp-kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes nőbetegnél ellenőrizni kell, hogy nem terhes-e.

Szoptatás

A tebentafuszp, illetve a tebentafuszp metabolitjainak humán anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A tebentafuszp alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Nem végeztek termékenységi vizsgálatokat a tebentafuszppal (lásd 5.3 pont). A tebentafuszp férfi és női termékenységre kifejtett hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tebentafuszp nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalója

A KIMMTRAK-kal kezelt betegek körében tapasztalt leggyakoribb mellékhatások az alábbiak voltak: citokinfelszabadulási szindróma (88%), bőrkiütés (85%), láz (79%), viszketés (72%), kimerültség (66%), hányinger (56%), hidegrázás (55%), hasi fájdalom (49%), oedema (49%), hypo-/hyperpigmentatio (48%), hypotensio (43%), bőrszárazság (35%), fejfájás (32%) és hányás (34%). A mellékhatások a KIMMTRAK-ot kapó betegek 4%-ánál vezettek a kezelés végleges leállításához. A KIMMTRAK leállításához vezető leggyakoribb mellékhatás a citokinfelszabadulási szindróma volt.

Legalább egy dóziskihagyását szükségessé tevő mellékhatás a KIMMTRAK-kal (hetente adva) kezelt betegek 26%-ánál fordult elő, és 1 dózis (medián érték) kihagyásához vezetett. A betegek $\geq 2\%$ -ánál dóziskihagyást szükségessé tevő mellékhatások az alábbiak voltak: kimerültség (3%; 1-3. fokú), láz (2,7%; 1-3. fokú), emelkedett glutamát-piruvát transzamináz- (GPT) szint (2,4%; 1-4. fokú), emelkedett glutamát-oxalacetát transzamináz- (GOT) szint (2,4%; 1-3. fokú), abdominalis fájdalom (2,1%; 1-3. fokú) és emelkedett lipázszint (2,1%; 1-3. fokú).

A legalább egy dózismódosításhoz vezető mellékhatások a betegek 4,2%-ánál fordultak elő a KIMMTRAK-kal kezelt csoportban. A betegek $\geq 1\%$ -ánál dózismódosítást igénylő mellékhatások az alábbiak voltak: citokinfelszabadulási szindróma (1,9%; 1-3. fokú) és hypotensio (1,1%; 2-4. fokú).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat összefoglalja a KIMMTRAK-ot az ajánlott adagolási rendben (az 1. napon 20 mikrogramm, a 8. napon 30 mikrogramm és a 15. napon 68 mikrogramm, majd ezt követően hetente 68 mikrogramm) kapó, 378 metasztatikus uvealis melanomával élő betegeknél előforduló mellékhatásokat, amelyek két klinikai vizsgálatból származnak (IMCgp100-102 and IMCgp100-202).

A mellékhatások gyakorisága a MedDRA szervrendszeri kategória (System Organ Class, SOC) szerint van felsorolva preferált kifejezésekkel. A mellékhatások előfordulási gyakoriságainak meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint adtuk meg.

3. táblázat: A KIMMTRAK-monoterápiával kezelt betegek körében tapasztalt mellékhatások

	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Gyakori	Nasopharyngitis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Citokinfelszabadulási szindróma ¹
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Csökkent étvágy, hypomagnesaemia, hyponatraemia, hypocalcaemia, hypokalaemia
Nem gyakori	Tumorlízis-szindróma
Pszichiátriai kórképek	
Nagyon gyakori	Álmatlanság
Gyakori	Szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Fejfájás ² , szédülés, paraesthesia
Gyakori	Ízérvészavar
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nagyon gyakori	Tachycardia ²
Gyakori	Arrhythmia ² , pitvarfibrilláció ²
Nem gyakori	Angina pectoris ² , szívelégtelenség ²
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hypotonia ² , kipirulás, hypertonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Köhögés, dyspnoe
Gyakori	Oropharyngealis fájdalom, hypoxia ²
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hányinger ² , hányás ² , hasmenés, hasi fájdalom, székrekedés, dyspepsia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Bőrkiütés, viszketés, bőrszárazság, hypo-/hyperpigmentatio ⁴ , erythema
Gyakori	Alopecia, éjszakai izzadás
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Arthralgia, hátfájás, myalgia, végtagfájdalom
Gyakori	Izomgörcs
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Láz ² , kimerültség ³ , hidegrázás ² , oedema ⁵ , influenzaszerű tünetek
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	

Nagyon gyakori	Emelkedett GOT-szint, emelkedett GPT-szint, emelkedett bilirubinszint a vérben, emelkedett lipázszint, anémia, csökkent lymphocytaszám, csökkent foszfátszint a vérben, emelkedett kreatininszint a vérben
Gyakori	Emelkedett amilázszint, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint, emelkedett fehérvérsejtszám, emelkedett alkalikus-foszfátáz-szint a vérben, emelkedett vércukorszint
Nem gyakori	Megnyúlt QT-idő az elektrokardiogramon

¹A CRS felmérése az ASTCT (Amerikai Transzplantációs és Sejtterápiás Társaság) CRS-osztályozó konszenzus kritériumai alapján történt (Lee et al., 2019). A megítélt CRS-t a vizsgáló által jelentett CRS helyett adják meg.

²Egyes események összefüggésben lehetnek a CRS-sel vagy lehetnek elszigetelten jelentett esetek is.

³Ide tartozik a kimerültség és az asthenia is.

⁴Ide tartozik a szerzett achromotrichia, szeplő, szempilla-elszíneződés, szempilla-hypopigmentatio hajszínváltozások, májfolt, pigmentációs rendellenességek, a retina pigmenthiánya, a bőr pigmenthiánya, a bőr elszíneződése, a bőr hyperpigmentációja, a bőr hypopigmentációja, napfény hatására kialakuló lentigo, vitiligo.

⁵Ide tartozik a szemödema, szemduzzanat, szemhéjoedema, periorbitalis duzzanat, periorbitalis oedema, a szemhéj duzzanata, pharyngealis oedema, ajakoedema, ajakduzzanat, arcoedema, generalizált oedema, lokalizált oedema, oedema, perifériás oedema, perifériás duzzanat, duzzanat, arcduzzanat.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS)

Az IMCgp100-202 klinikai vizsgálatban a citokinfelszabadulási szindróma (az ASTCT 2019-es konszenzus osztályozása alapján megítélve) a KIMMTRAK-kal kezelt betegek 89%-ánál fordult elő. A CRS teljes előfordulási gyakoriságai: 12%-ban 1. fokú, 76%-ban 2. fokú és 0,8%-ban 3. fokú események. A CRS-nél leggyakrabban megfigyelt tünetek közé tartozott a hidegrázás, hányinger, hányás, kimerültség, hypotensio és fejfájás. A CRS-sel összefüggésben megfigyelhető 3. fokú események többek között a tachycardia, hypoxia, angina pectoris, pitvarlebegés és balkamra-diszfunkció lehetnek.

A CRS-epizódok többsége (84%) az infúzió napján kezdődött. A CRS megszűnésének medián ideje 2 nap volt. A CRS ritkán (1,2%) vezetett a kezelés leállításához. Minden CRS-tünet reverzibilis volt, és főként intravénás folyadékpótlással, lázcsillapítókkal vagy kortikoszteroid egyetlen dóziséval kezelték. Két beteg (0,8%) kapott tocilizumabot.

A CRS klinikai kezelését lásd a 4.2 pontban az 1. táblázatban.

Akut bőrreakciók

Az IMCgp100-202 vizsgálatban az akut bőrreakció a KIMMTRAK-kal kezelt betegek 91%-ánál fordult elő, beleértve bármely fokú bőrkiütést (83%), viszketést (69%), erythemát (25%) és cutan oedemát is (27%). A legtöbb bőrreakció 1. fokú (28%) vagy 2. fokú (44%) volt, és néhány KIMMTRAK-kal kezelt beteg 3. fokú eseményt (21%) tapasztalt. Azok körében, akiknél fellépett bőrelváltozás, gyakran észleltek bőrkiütést (55%), maculo-papularis bőrkiütést (31%) és bőrhámlást (21%). A betegek 5%-ánál számoltak be 3. fokú mellékhatásként bőrelváltozásról, ide tartozott a bőrkiütés (2,4%) és a maculo-papularis bőrkiütés (1,6%).

Akut bőrreakciók jellemzően az első három KIMMTRAK-infúzió mindegyike után előfordultak, a ≥ 3 . fokú reakciók pedig csökkenő gyakorisággal jelentkeztek (1. adag: 17%, 2. adag: 10%, 3. adag: 8%, 4. adag: 3%). Az akut bőrreakciók kialakulásának medián ideje 1 nap volt a KIMMTRAK-kal kezelt betegeknél, a ≤ 1 . fokú javulásig eltelt medián idő pedig 6 nap volt.

Az akut bőrreakciók klinikai kezelését lásd a 4.2 pontban, a 2. táblázatban.

Megemelkedett májenzimszintek

Az IMCgp100-202 vizsgálatban, ahol a betegek 95%-ának korábban is fennálló májmetasztázisa volt, a ≥ 1 . fokozatú GOT/GPT-emelkedés a KIMMTRAK-kal kezelt betegek 65%-ánál volt megfigyelhető. A bilirubinszint emelkedéséről a betegek 27%-ánál számoltak be, és ezek elsősorban a májmetasztázisok méretének növekedésével álltak összefüggésben. A 3. vagy 4. fokozatú GOT/GPT-emelkedések többsége általában az első 3 KIMMTRAK infúzió során fordult elő. A 3. vagy 4. fokozatú GOT/GPT-emelkedést tapasztaló betegek többségénél az eltérés 7 napon belül ≤ 1 . fokúra javult.

Immunogenitás

A kezelésre kialakuló, tebentafuszp elleni antitestek (anti-drug antibodies, ADA) a tebentafuszpot kapó betegek 33%-ánál voltak kimutathatók az IMCgp100-102 vizsgálatban, illetve 29%-ánál az IMCgp100-202 vizsgálatban, minden dózist figyelembe véve. Az ADA kialakulásának medián ideje 6-9 hét volt a tebentafuszp-kezelés kezdete után.

Nem volt bizonyíték arra, hogy az ADA hatást gyakorol a tebentafuszp biztonságosságára és hatásosságára, de alacsony azon betegek száma, akiknél magasabb lett az ADA titere, ami kizárja a klinikai hatásra vonatkozó egyértelmű következtetés levonását.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A tebentafuszp túladagolásával kapcsolatban nincsenek adatok. Túladagolás esetén a betegeket szorosan monitorozni kell az esetleges mellékhatások jeleinek vagy tüneteinek kialakulása szempontjából, és azonnal meg kell kezdeni a megfelelő tüneti kezelést.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antineoplasztikus anyagok, egyéb antineoplasztikus anyagok, ATC kód: **még nincs meghatározva**

Hatásmechanizmus

A tebentafuszp egy bispecifikus fúziós fehérje; egy T-sejt-receptorból (T cell receptor, TCR; célzó domén) áll, amit egy antitestfragmenst célzó CD3-mal (cluster of differentiation 3; effektor domén) fuzionáltak. A TCR-vég nagy affinitással kötődik egy humán leukocita antigén-A*02:01 (HLA-A*02:01) által bemutatott gp100-as peptidhez az uveal melanoma tumorsejtek sejtfelszínén, az effektor domén pedig a poliklonális T-sejt CD3-receptorához kapcsolódik.

Amikor a tebentafuszp célzó TCR doménje az uveal melanoma sejtekhez kapcsolódik, az effektor CD3 domén pedig a poliklonális T-sejtekhez kapcsolódik, immunszinapszis alakul ki. Ez az immunszinapszis a poliklonális T-sejtek átirányítását és aktivációját eredményezi, a natív TCR-specifitásától függetlenül. A tebentafuszp által aktivált poliklonális T-sejtek gyulladáso-

citokineket és citolitikus fehérjéket szabadítanak fel, amelyek az uvealis melanoma tumorsejtek közvetlen lízisét okozzák.

Farmakodinámiás hatások

A tebentafuszp-kezelés után a vérben átmeneti és klinikailag nem szignifikáns lymphocytaszám-csökkenést figyeltek meg. A lymphocytaszám az első 3 adag utáni napon csökkent, és a következő adagok előtt visszatért a kiindulási értékre.

A tebentafuszp-kezelés után a proinflammatorikus citokinek és kemokinek szérumszintjének átmeneti növekedését figyeltek meg az első három adag után levett mintáknál. A csúskoncentrációt a tebentafuszp-kezelés után 8-24 órával figyelték meg, és a koncentrációk a következő adagok előtt visszatértek a kiindulási szintre.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

IMCgp100-202 vizsgálat: Korábban nem kezelt metasztatikus uvealis melanoma

Az IMCgp100-202 vizsgálat egy randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálat volt, amelybe HLA-A*02:01-pozitív metasztatikus uvealis melanómában szenvedő betegeket vontak be, akik korábban nem kaptak szisztémás kezelést. A betegek nem kaphattak korábbi szisztémás kezelést vagy lokalizált (májat célzó) kezelést a metasztatikus uvealis melanómára, kivéve az oligometasztatikus betegség korábbi műtéti reszekálását. Kizárták az alábbiakkal rendelkező betegeket: tünetes vagy kezeletlen agyi metasztázis, tünetes pangásos szívelégtelenség, a Fridericia-képlettel korrigált QT-intervallum (QTcF) > 470 ms vagy veleszületett hosszú QT-szindróma, akut myocardialis infarctus vagy instabil angina pectoris a kezelés kezdetét megelőző kevesebb mint 6 hónapban.

A betegeket randomizálták (2:1) az ajánlott betegadagolási séma szerinti, heti tebentafuszp intravénás infúziós kezelésre (lásd 4.2 pont) vagy a vizsgáló által választott kezelésre (pembrolizumab, ipilimumab vagy dakarbazin) a szerek engedélyezett adagjában egészen a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig.

A betegek a betegség progresszióján túl is kaphattak tebentafuszp-, pembrolizumab- vagy ipilimumab-kezelést, ha a betegek klinikailag stabilak voltak, klinikai előnyük származott belőle és a vizsgáló megítélése szerint elfogadhatatlan toxicitás jelét nem mutatták. A kezelések közötti szünet legfeljebb 2 egymást követő hét lehetett. A randomizációt a laktát-dehidrogenáz- (LDH-) státusz szerint rétegezték, ami egy ismert prognosztikus tényezője a nem reszekálható vagy metasztatikus uvealis melanómának.

Az elsődleges hatásossági kimenetel a teljes túlélés (overall survival, OS) volt minden vizsgálatba randomizált betegnél. A tumorértékelésekre 12 hetente került sor. További hatásossági kimenetel volt a vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS). Összesen 378 beteget randomizáltak; 252 főt a tebentafuszppal kezelt csoportba és 126-ot a vizsgáló választása szerint kezelt csoportba (pembrolizumab: 82%, ipilimumab: 12% vagy dakarbazin: 6%). A medián életkor 64 év volt (tartomány: 23–92 év); közülük a betegek 49,5%-a \geq 65 éves, 87%-a fehér bőrű, 50%-a nő volt. A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (72%) vagy 1 (20,4%) vagy 2 (0,3%) volt, 36%-uknak emelkedett volt az LDL-szintje, 95%-uknak pedig májmetasztázisa volt.

Ebben a vizsgálatban (IMCgp100-202) a betegek 43%-a kapott kezelést a tebentafuszp-kezelés utáni progresszió túl, és nem azonosítottak új biztonságossági szignált. A progresszió túli tebentafuszp-kezelés medián időtartama 8 hét volt. A vizsgálat során az összes tebentafuszp-infúzióknak a 21,5%-át adták be a progresszió után.

Az elsődleges hatásossági elemzés befejeztével a vizsgáló választása szerint kezelt betegek engedélyt kaptak a tebentafuszp-kezelésre történő áttérésre. A 22,4 hónapos medián időtartamú utánkövetés alapján a frissített OS továbbra is a tebentafuszppal kezelt csoportnak kedvezett (HR=0,58; 95%-os CI: 0,44; 0,77). Az elemzés idején 16 beteg tért át a tebentafuszp-kezelésre.

A hatásossági eredményeket a 4. táblázat és az 1. ábra foglalja össze.

4. táblázat: Az IMCgp100-202 vizsgálat hatásossági eredményei

Elsődleges és másodlagos végpontok	KIMMTRAK (N = 252)	Vizsgáló által választott kezelés (N = 126)
Teljes túlélés (OS)¹		
Halálesetek száma	87 (34,5%)	63 (50%)
Medián hónapok (95%-os CI)	21,7 (18,6–28,6)	16,0 (9,7–18,4)
HR (95%-os CI) ^{2,4}	0,51 (0,37–0,71)	
Rétegzett logaritmkus rangpróba, p-érték ²	p = < 0,0001	
Progressziómentes túlélés (PFS)^{3,4}		
Eseményeket észlelő betegek száma (%)	198 (78,6%)	97 (77%)
Medián hónapok (95%-os CI)	3,3 (3,0–5,0)	2,9 (2,8–3,0)
HR (95%-os CI) ⁴	0,73 (0,58–0,94)	
Rétegzett logaritmkus rangpróba, p-érték ²	p = 0,0139	
Objektív válaszarány (ORR)⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95%-os CI	6,9–14,8	1,8–10,1
Teljes terápiás válasz (CR)	1 (0,4)	0
Részleges terápiás válasz (PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Stabil betegség (SD) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Terápiás válasz időtartama (medián)		
Hónap (95%-os CI)	9,9 (5,6–22,1)	9,7 (2,7 – --)

CI = konfidenciaintervallum, HR = hazard arány

¹ Egy előre meghatározott időközi elemzésig 150 OS eseményt figyeltek meg, és a hatásosság megállapítására szolgáló p-határértéket (0,006) Lan–DeMets alpha spending függvényvel és O’Brien–Fleming-típusú határértékkel határozták meg.

² Kétoldalas p-érték logaritmkus rangpróba alapján, az LDH-érték szerint rétegezve.

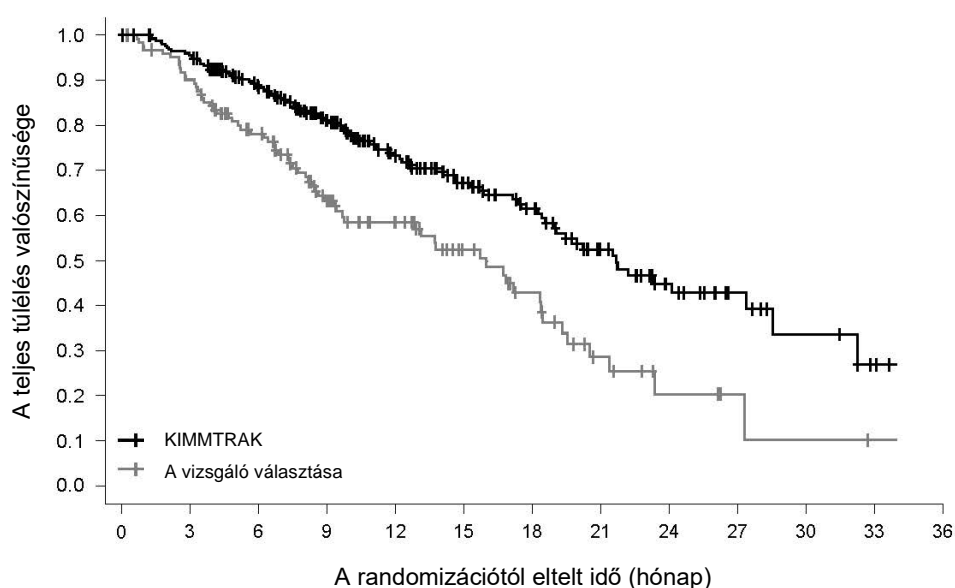
³ A vizsgáló értékelése szerint, a RECIST v1.1 kritériumok alkalmazásával.

⁴ A kockázati arány arányos kockázati modellből származik, LDH-státusz szerint rétegezve

⁵ \geq 24 hét alapján.

⁶ Frissítve az alapján, hogy minden betegnek lehetősége nyílik legalább 3 radiológiai értékelésre.

1. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi az IMCgp100-202 vizsgálatban



A veszélyeztetett betegek száma

KIMMTRAK	252	242	221	197	167	132	109	90	71	59	44	33	22	17	9	6	5	0
A vizsgáló választása	126	116	100	86	69	48	43	34	27	20	12	7	4	4	1	1	1	0

IMCgp100-102 vizsgálat: Korábban már kezelt metasztatikus uvealis melanoma

Az IMCgp100-102 vizsgálat egy nyílt, II. fázisú, multicentrikus vizsgálat volt, melyet 127 beteg bevonásával végeztek, akiket a 4.2 pontban ajánlott adagolási séma szerint kezeltek. A betegeknek HLA-A*02:01-pozitívnak kellett lenniük. A betegek akkor voltak alkalmasak, ha korábban legalább 1 vagy több vonalbeli kezelést végeztek metasztatikus környezetben a májat célozva vagy szisztémásan (köztük immunellenőrzőpont-gátlókkal), de betegségprogressziót tapasztaltak. A klinikailag jelentős szívbetegségben szenvedő, valamint a tünetes vagy kezeletlen agyi metasztázissal élő betegeket kizárták.

A fő hatásossági kimeneteli mutatók közé tartozott a megerősített ORR, független központi értékeléssel (Independent Central Review, ICR) felmérve, a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, válaszerőtelési kritériumok szolid tumorok esetén) 1.1 verziója alkalmazásával. A másodlagos kimeneteli mutatók közé tartozott a PFS, DCR, DOR és OS.

A medián életkor 61 év volt, 50%-uk nő, 99%-uk fehér bőrű volt, az ECOG-teljesítménypontszám 0 (70%) vagy 1 (30%) volt, és a betegek 96%-ának májmetasztázisa volt. A korábbi kezeléseik közé tartozott az immunterápia (a betegek 73%-ánál), beleértve az immunellenőrzőpont-gátlókat (PD-1/PD-L1: 65%, CTLA-4: 31%) és a máj célzott kezelése (45%). Az IMCgp100-102 vizsgálat hatásossági eredményeit az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat: Az IMCgp100-102 vizsgálat hatásossági eredményei

Elsődleges és másodlagos végpontok	KIMMTRAK (N = 127)
Megerősített objektív terápiás válaszarány¹	6 (4,7%)
(95%-os CI)	(1,8% – 10%)
Teljes válasz (CR)	0
Részleges válasz (PR)	6 (4,7%)
Stabil betegség (SD) ²	23 (18,1%)
Terápiás válasz időtartama (medián)	
Hónap (95%-os CI)	8,7 (5,6–24,5)

¹ Független központi értékeléssel értékelve, a RECIST v1.1 kritériumok alkalmazásával.

² ≥ 24 hét alapján.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a KIMMTRAK vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az ocularis melanoma kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A tebentafuszp farmakokinetikája lineárisnak tűnik, és a 20 µg – 68 µg dózistartományban dózisarányos. A metasztatikus uvealis melanomás betegeknél heti intravénás infúziót követően, az infúzió végén (T = 0,5 óra) azonnal elérték a 4,2 ng/ml és 13,7 ng/ml közötti maximális plazmakoncentrációt (C_{max}). Nem volt megfigyelhető akkumuláció a heti adagolási sémánál a terápiás céldózisoknál.

Eloszlás

A tebentafuszp nem mutatott nagymértékű eloszlást, és az eloszlási térfogat összemérhető volt a vértérfogattal (5,25 l).

Biotranszformáció

A tebentafuszp metabolikus útvonalát nem jellemezték. Más terápiásprotein-készítményekhez hasonlóan a tebentafuszp várhatóan kis peptidekre és aminosavakra esik szét katabolikus útvonalakon.

Elimináció

A tebentafuszp kiválasztása nem jellemezték teljesen. Molekulamérete alapján, ami közel áll a glomerulusfiltrációs méretkizárási határértékhez, a tebentafuszp kis mennyiségben választódhat ki a vizeletbe.

A tebentafuszp metasztatikus uvealis melanomás betegeknél történő beadása után a becsült szisztémás clearance 4,29 l/nap volt 6-8 óra terminális felezési idővel.

Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai elemzés szerint nem volt jelentős hatása a testtömegnek (43–163 kg), a nemnek, a rasszbeli hovatartozásnak és az életkornak (23–91 év) a tebentafuszp clearance-ére.

Vesekárosodás

A tebentafuszpval nem végeztek formális farmakokinetikai vizsgálatokat a vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Az enyhe (kreatinin-clearance [CrCL] tartomány: 60-89 ml/perc) vagy mérsékelt (kreatinin-clearance tartomány: 30-59 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél a biztonságosság vagy hatásosság paramétereit nem befolyásolta, és dózismódosítás sem javasolt. A mérsékelt vesekárosodásban szenvedő betegektől származó (< 5%) adatok korlátozottan állnak rendelkezésre, a súlyos vesekárosodásban (CrCL < 30 ml/perc) szenvedő betegekre vonatkozóan pedig nem áll rendelkezésre információ.

Májkárosodás

A tebentafuszpval nem végeztek formális farmakokinetikai vizsgálatokat a májkárosodásban szenvedő betegeknél. A populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatták, hogy a kiindulási és a kezelés

alatti GOT/GPT-emelkedések nem befolyásolták a tebentafuszp farmakokinetikáját. Az GOT/GPT-szint alapján nem javasolt a dózismódosítás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A tebentafuszp egy emberre specifikus protein, és nincsenek olyan releváns állatfajok, amelyekben a tebentafuszp nem-klinikai toxikológiája vizsgálható lenne.

A tebentafuszpval nem végeztek karcinogenitási, genotoxicitási, illetve fejlődésre és reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Citromsav-monohidrát (E 330)
Dinátrium-hidrogén-foszfát (E 339)
Mannit (E 421)
Trehalóz
Poliszorbát 20 (E 432)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Felbontás után

Mikrobiológiai szempontból felbontást követően a gyógyszert fel kell hígítani és azonnal be kell adni.

Az infúziós oldat elkészítése után

2–8°C-on a felhasználásra kész oldat 24 órás kémiai és fizikai stabilitását igazolták.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész oldat tárolási időtartamáért és állapotéért a felhasználó felel.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2°C – 8°C) tárolandó és szállítandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,5 ml koncentrátumot tartalmazó, I. típusú üvegből készült injekciós üveg brómbutil gumidugóval és alumínium/műanyag lepattintható kupakkal.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Általános óvintézkedések

Az oldatos infúziót egészségügyi szakembernek kell elkészítenie a gyógyszer kezelése alatt végig megfelelő aszeptikus technikát alkalmazva.

A beadandó oldatok hígításához és elkészítéséhez használjon aszeptikus technikát.

A zárt rendszerű szállítóeszközök nem használhatók a KIMMTRAK oldatos infúzió adagjának elkészítéséhez.

A parenterális gyógyszereket és infúziós zsákokat beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell részecskék és elszíneződés jelenléte miatt, ha az oldat és a tartály ezt lehetővé teszi.

Előkészítés

A KIMMTRAK-ot az intravénás beadás előtt fel kell hígítani.

A KIMMTRAK beadásra történő előkészítéséhez győződjön meg arról, hogy az alábbi kellékek rendelkezésre állnak:

- 1 ml-es steril fecskendők 2 tizedes beosztással.
- Steril tűk.
- Humán albumin; használja a helyileg elérhető koncentrációban. A helyi koncentrációk többek között az alábbiak lehetnek: 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250g/l).
- 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldatot tartalmazó 100 ml-es infúziós zsák:
 - Az infúziós zsák anyaga egy poliolefin (PO) (mint például polietilén [PE] vagy polipropilén [PP]) vagy poli(vinil-klorid) (PVC) legyen.
- Steril, nem pirogén, alacsony fehérjekötő képességű, 0,2 mikronos beépített szűrőt tartalmazó infúziós készlet a végső infúziós zsák tartalmának beadásához.

Hígítás és beadás

A végső KIMMTRAK-dózis elkészítéséhez 2 lépcsős eljárás szükséges:

1. lépés: Az infúziós zsák előkészítése

Aszeptikus technika segítségével készítse elő az infúziós zsákot az alábbiak szerint:

- a. 1 ml-es fecskendő és steril tű segítségével szívja fel a humán albumin kiszámított térfogatát a fecskendőbe (lásd alább a 6. táblázatot), és adja hozzá a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldatot tartalmazó 100 ml-es infúziós zsákhoz, hogy 225 µg/ml és 275 µg/ml közötti koncentrációjú humán albumint kapjon.

6. táblázat: Példák a humán albumin koncentrációira és elfogadható felszívott térfogatokra

Humán albumin koncentrációja	Elfogadható térfogattartomány a 100 ml-es infúziós zsákhoz történő adáshoz, 225 µg/ml és 275 µg/ml közötti humán albumin koncentrációhoz
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml – 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml – 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml – 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml – 0,11 ml)

- b. Óvatosan homogenizálja a hígított oldatot az alábbi lépések elvégzésével:

- i. Fordítsa meg az infúziós zsákokat, hogy a bemeneti nyílás a zsák tetejére kerüljön, és kopogtassa meg a nyílás csövezetének oldalát, hogy gondoskodjon a maradék oldat kijutásáról a nagy mennyiségű oldatba.
- ii. Keverje össze úgy, hogy hosszanti irányban 360 fokban óvatosan megforgatja a zsákokat a megfordított helyzetben legalább 5-ször. **NE rázza az infúziós zsákokat!**
- iii. Az (i) és (ii) lépést még háromszor ismételje meg.

2. lépés: A KIMMTRAK oldatos infúzió előkészítése

- c. Egy 1 ml-es fecskendővel és steril tűvel szívja fel a szükséges térfogatú 100 mikrogramm/0,5 ml KIMMTRAK-ot a szükséges adag szerint (lásd alább a 7. táblázatot), és adja hozzá az előkészített 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot és humán albumint tartalmazó 100 ml-es infúziós zsákhoz.
- d. Átvitelkor NE öblítse át a tűt és a fecskendőt. A helyi előírások szerint dobja ki a megmaradt KIMMTRAK-ot tartalmazó injekciós üveget. Ne készítsen egy adagnál többet az injekciós üvegből.

7. táblázat: Az infúziós zsákhoz adandó KIMMTRAK-térfogatok

A kezelés napja	A KIMMTRAK dózisa (µg)	A KIMMTRAK térfogata (ml)
1. nap	20	0,10
8. nap	30	0,15
15. nap, majd azt követően hetente	68	0,34

- e. Keverje össze az infúziós zsákokat az 1.b. lépésben ismertetett eljárás követésével.

Beadás

- Kizárólag intravénás infúzióban adja be a KIMMTRAK-ot.
- Azonnal adja be az infúziót 15-20 perc alatt egy dedikált intravénás szereléssel. Steril, nem pirogén, alacsony fehérjekötő képességű, 0,2 mikronos beépített szűrőt tartalmazó infúziós készletet kell használni. Adja be a KIMMTRAK infúziós zsák teljes tartalmát a betegnek.
- A KIMMTRAK infúzió beadása után mossa át az infúziós szerelést megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) steril nátrium-klorid injekciós oldattal, hogy biztosítsa az infúziós zsák teljes tartalmának a beadását. Ne adja be a KIMMTRAK-ot intravénás löketben vagy bólusban. Ne keverje a KIMMTRAK-ot más gyógyszerekkel, és ne adjon be más gyógyszereket ugyanazzal az intravénás szereléssel.

Az elkészített infúziós zsák tárolása

- A KIMMTRAK nem tartalmaz tartósítószeret. Az elkészített infúziós zsákokat az elkészítést követő 4 órán belül be kell adni, ebbe beleszámít az infúziós beadási ideje is. A 4 órás időablak alatt a KIMMTRAK infúziós zsákokat 30 °C alatt kell tárolni.
- Ha nem használja fel azonnal, tárolja a KIMMTRAK infúziós zsákokat hűtőszekrényben 2 °C és 8 °C között az elkészítést követően legfeljebb 24 óráig, ebbe beleszámít az infúziós zsák szobahőmérsékletre történő melegeedésének ideje és az infúzió beadási ideje is.
- Ha kivette a hűtőszekrényből, a KIMMTRAK infúziós zsák nem hűthető le ismét. Az ajánlott tárolási idő után semmisítse meg a fel nem használt KIMMTRAK oldatot.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Immunocore Ireland Limited
Unit 1, Sky Business Centre

Dublin 17, D17 FY82
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1630/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

AGC Biologics A/S
Vandtaarnsvej 83B,
DK-2860 Soeborg, Copenhagen
Dánia

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A KIMMTRAK egyes tagállamokban történő bevezetése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) meg kell állapodnia az illetékes állami hatósággal az oktatási program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs közeget, a terjesztés módjait, valamint a program minden egyéb aspektusát is.

Az oktatási program célja a monitorozó eljárás kiemelése és a citokinfelszabadulási szindróma (CRS) gyors diagnosztizálásának és kezelésének elősegítése a súlyosság csökkentése érdekében.

A MAH-nak gondoskodnia kell arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol a KIMMTRAK-ot forgalmazzák, minden egészségügyi szakember és beteg, aki várhatóan rendelni vagy használni fogja a KIMMTRAK-ot, hozzáférhessen az alábbi oktatóanyagokhoz/megkapja azokat:

- orvosi oktatóanyag;
- betegtájékoztató csomag.

Orvosi oktatóanyag:

- alkalmazási előírás;
- kezelési útmutató az egészségügyi szakemberek számára.

Kezelési útmutató az egészségügyi szakemberek számára:

- bővebb információ azzal kapcsolatban, hogyan lehet monitorozni a betegeket az első három és a további infúziók során;
- bővebb információ azzal kapcsolatban, hogy hogyan minimalizálható a CRS-sel összefüggő hypotensio kockázata;
- a CRS tüneteinek ismertetése, beleértve a súlyosságot, gyakoriságot, kialakulásig eltelt időt, kezelést és enyhülést a KIMMTRAK-kal kezelt betegeknél;
- a CRS kezelésére vonatkozó információk a súlyossági fok alapján, beleértve az ajánlást arra vonatkozóan, hogy kortikoszteroid premedikációt kell alkalmazni a tartós vagy kiújuló 2. fokú, illetve bármilyen 3. fokú CRS esetén;
- bővebb információ az EKG ütemezéséről és az EKG-lelet alapján szükséges kezeléssel;
- ajánlás a szívbetegséggel, megnyúlt QT-idővel és a szívelégtelenség kockázati tényezőivel élő betegek szoros megfigyelésére
- információk annak fontosságáról, hogy tájékoztatni kell a betegeket a CRS kockázatáról, valamint, hogy ha kialakulnak a CRS tünete, azonnal értesíteniük kell a kezelőorvost vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert;
- információk annak fontosságáról, hogy a mellékhatásokat jelenteni kell, valamint a jelentés részletei.

Betegtájékoztató csomag:

- Betegtájékoztató
- Útmutató a betegeknek

Útmutató a betegeknek:

- a KIMMTRAK-kezeléssel összefüggő CRS kockázatára vonatkozó információk a tünetek leírásával;
- információk annak fontosságáról, hogy azonnal a kezelőorvoshoz vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberhez kell fordulni, ha a betegnél kialakulnak a CRS tünetei;
- bővebb információk azzal kapcsolatban, hogy mire számíthat a beteg a monitorozási ütemtervvel kapcsolatban;
- információk annak fontosságáról, hogy a mellékhatásokat jelenteni kell, valamint a jelentés részletei.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

KIMMTRAK 100 mikrogramm/0,5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
tebentafuszp

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mikrogramm tebentafuszpot tartalmaz 0,5 ml-es injekciós üveg enként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Citromsav-monohidrát (E 330), dinátrium-hidrogén-foszfát (E 339), mannit (E 421), trehalóz,
poliszorbát 20 (E 432) és injekcióhoz való víz. A további információkat lásd a betegájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a külső dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1630/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

KIMMTRAK 100 µg/0,5 ml steril koncentrátum
tebentafuszp
Hígítás után iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉFRE VONATKOZTATVA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

KIMMTRAK 100 mikrogramm/0,5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz tebentafuszp

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a KIMMTRAK és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a KIMMTRAK alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni KIMMTRAK-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a KIMMTRAK-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a KIMMTRAK és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A KIMMTRAK **tebentafuszp** nevű hatóanyagot tartalmaz. A tebentafuszp egy daganatellenes gyógyszer, amely két különböző, egyesített fehérjéből áll. Az egyik ilyen fehérje felismeri a „gp100” nevű antigént (célfehérje) és hozzátapad. A gp100 szintje magas az uveális melanómás daganatos sejtekben. A másik fehérje felismeri a CD3 nevű fehérjét és hozzátapad. A CD3 a szervezet immunrendszerének bizonyos sejtjeiben található. A KIMMTRAK a gp100 és a CD3 fehérjéhez kötődve aktiválja az immunrendszert a daganatos sejtek felismeréséhez és elpusztításához.

A KIMMTRAK a szem egy nagyon ritka daganatos betegségében, az úgynevezett „**uveális melanómában**” szenvedő betegek kezelésére használatos. A gyógyszert akkor használják, amikor az uveális melanóma a helyi kezelés ellenére is növekedett, vagy ha áttért a test más részeire.

2. Tudnivalók a KIMMTRAK alkalmazása előtt

Ne alkalmazhatják Önnél a KIMMTRAK-ot, ha Ön **allergiás** a tebentafuszpra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha nem biztos benne, hogy allergiás-e bármely összetevőre, a KIMMTRAK alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A KIMMTRAK alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a meglévő betegségeiről, kifejezetten akkor, ha az alábbiak bármelyike fennáll:

- szívproblémák, beleértve a szív elektromos aktivitásának elváltozásait (megnyúlt QT-szakasz)

Orvosa kezelése előtt vérvizsgálatot végezhet úgynevezett HLA-genotipizálás céljából, ami annak megállapítására szolgál, hogy a KIMMTRAK alkalmas-e az Ön számára.

A KIMMTRAK beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha kortikoszteroid gyógyszert szed a mellékvesekéreg-elégtelenség (más néven „Addison-kór”) kezelésére. Lehet, hogy orvosának módosítania kell a kortikoszteroid adagját a KIMMTRAK-kal történő kezelés során.

Ha a kezelése alatt vagy után az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, vagy sürgősen forduljon orvoshoz:

- láz, szédülés, ájulásérzet. Ezek a **citokinfelszabadulási szindróma** nevű súlyos állapot tünetei lehetnek. A citokinfelszabadulási szindróma további tünete lehet a nehézlégzés, hányinger, hányás, kimerültség, izomfájdalom, ízületi fájdalom, duzzanat, alacsony vérnyomás, szapora szívverés és fejfájás.
- bőrviszketés, bőrkiütés, súlyos csalánkiütés (a bőr alatt megjelenő, viszkető duzzanatok), hámló vagy pikkelyes bőr, illetve a test és/vagy a szem körüli bőr duzzanata, melyek a **bőrreakciók** tünetei lehetnek.
- szívproblémák, mint például a gyors vagy rendszertelen szívverés, illetve a szív elektromos aktivitásának megváltozása, amely szívdobogásérzethez, légszomjhoz, ájulásérzethez és szédüléshez, valamint mellkasi fájdalom képében megjelenő, súlyos, rendszertelen szívritmushoz vezethet.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az adagolás alatt és azt követően is figyelemmel fogja kísérni Önnél ezen reakciók jeleinek és tüneteinek esetleges megjelenését. Ha súlyos probléma jelentkezik, kezelését ideiglenesen leállíthatják, majd újraindíthatják, amikor jobban érzi magát.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer 18 év alatti gyermekek számára nem javasolt. Ennek az az oka, hogy korlátozott adat áll rendelkezésre annak hatásosságáról ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a KIMMTRAK

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

A KIMMTRAK nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve ha Ön és orvosa egyetértenek abban, hogy a gyógyszer alkalmazásának előnye meghaladja a lehetséges kockázatokat. Ha Ön fogamzóképes nő, orvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember a KIMMTRAK-kezelés előtt terhességi tesztet csináltat Önnel. Ha a KIMMTRAK-kezelés alatt teherbe esik, erről haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Fogamzásgátlás

Ha Ön fogamzóképes korú nő, a KIMMTRAK-kezelés alatt és az utolsó dózis után legalább 1 hétig hatásos fogamzásgátlást kell alkalmaznia a teherbeesés megelőzése érdekében. A legmegfelelőbb fogamzásgátló módszereket beszélje meg kezelőorvosával.

Szoptatás

A KIMMTRAK-kezelés alatt nem javasolt a szoptatás. Nem ismert, hogy a KIMMTRAK átjut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A KIMMTRAK valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a gyógyszerrel történő kezelés alatt nem érzi jól magát, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg jobban nem érzi magát.

A KIMMTRAK nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni KIMMTRAK-ot?

A gyógyszert orvos vagy ápoló fogja beadni kórházban vagy járóbeteg-ellátó intézetben.

Minden KIMMTRAK infúzió előtt folyadékbevitelben részesülhet infúzió formájában a citokinfelszabadulási szindróma (lásd 2. és 4. pont) miatt kialakuló alacsony vérnyomás megelőzésére.

Orvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember a KIMMTRAK-ot vénás infúzió formájában adja be Önnek, 15-20 perc alatt. **Hetente egyszer** fog kapni KIMMTRAK-ot mindaddig, amíg orvosa szerint a kezelés előnyös az Ön számára.

A KIMMTRAK ajánlott adagja:

- 1. nap: 20 mikrogramm
- 8. nap: 30 mikrogramm
- 15. nap: 68 mikrogramm
- Ezt követően hetente egyszer: 68 mikrogramm

Az első három adagot kórházban kapja meg. A kezelés alatt, valamint minden adag után **legalább 16 óráig** figyelni fogják Önnél az esetlegesen kialakuló mellékhatásokat.

Ha az első három adag nem okoz súlyos vagy kezelhetetlen mellékhatásokat, a következő adagokat járóbetegként is megkaphatja. A kezelés alatt, valamint minden adag után legalább 60 percig figyelni fogják Önnél az esetlegesen kialakuló mellékhatásokat. Ha Ön járóbeteg-ellátás keretében kapja a KIMMTRAK-kezelést már legalább 3 hónapja, és 2 hétnél hosszabb megszakítás nem volt a kezelésben, akkor a megfigyelés időtartama 30 percre csökkenthető minden adag után.

Ha kihagy egy megbeszélte időpontot, amikor a következő KIMMTRAK adagot kapná, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, hogy átütemezzék azt.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha a kezelése alatt vagy után az alábbi nagyon gyakori mellékhatások bármelyikét tapasztalja, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, vagy sürgősen forduljon orvoshoz:

- Láz, szédülés, ájulásérzet. Ezek a „citokinfelszabadulási szindróma” nevű súlyos betegség tünetei lehetnek. A citokinfelszabadulási szindróma további tünetei a nehézlégzés, hányinger, hányás, kimerültség, izomfájdalom, ízületi fájdalom, duzzanat, alacsony vérnyomás, szapora szívverés és fejfájás. Ezek a tünetek leggyakrabban az első három infúzió után fordulnak elő.
- Bőrviszketés, bőrkiütés, súlyos csalánkiütés (a bőr alatt megjelenő, viszkető duzzanatok), hámló vagy pikkelyes bőr, a test és/vagy a szem körüli bőr duzzanata, melyek a bőrreakciók tünetei lehetnek. Ezek a tünetek leggyakrabban az első három infúzió után fordulnak elő.
- Szívproblémák, mint például a gyors vagy rendszertelen szívverés, illetve a szív elektromos aktivitásának megváltozása, amely szívdobogásérzet, légszomj, ájulásérzet és szédülés, valamint mellkasi fájdalom képében megjelenő, súlyos, rendszertelen szívritmushoz vezethet.

Egyéb mellékhatások:

Értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből 1-nél többet érinthet)

- Étvágytalanság
- Szúrás, bizsergés vagy zsibbadás a test bármely részén
- Köhögés
- Hasmenés
- Székrekedés
- Emésztési zavar
- Hasi fájdalom
- Hidegrázás
- Alvászavar (álmatlanság)
- Influenzaszerű tünetek
- Alvási képtelenség
- A bőr kipirulása
- Magas vérnyomás
- Bőrszárazság
- Bőrelszíneződések
- Bőrpír
- Csökkent foszfátszint a vérben
- Csökkent magnéziumszint a vérben
- Csökkent nátriumszint a vérben
- Csökkent kalciumszint a vérben
- Csökkent káliumszint a vérben
- Csökkent hemoglobinszint a vérben
- Emelkedett májenzimszint a vérben, ami a májproblémák jele lehet
- Emelkedett bilirubinszint a vérben, ami a májproblémák jele lehet
- A lipáz nevű hasnyálmirigy-enzim emelkedett szintje a vérben, ami a hasnyálmirigy-problémák jele lehet
- Csökkent fehérvérsejtszám a vérben
- Hátfájás, kar- vagy lábfájdalom

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- Az orr és a torok fertőzése
- Fájdalom a szájüregben és a torokban
- Hajhullás
- Fokozott éjszakai izzadás
- Szorongás
- Az ízérzékelés megváltozása
- Megváltozott vagy szabálytalan pulzus
- Légszomj
- Izomgörcsök
- Az amiláz nevű hasnyálmirigy-enzim emelkedett szintje a vérben
- Emelkedett kreatininszint a vérben, ami a veseproblémák jele lehet
- A gamma-glutamil-transzferáz nevű májenzim emelkedett szintje a vérben
- Emelkedett fehérvérsejtszám a vérben
- Emelkedett májenzimszint a vérben
- Emelkedett az alkalikus foszfatáz szintje a vérben
- Emelkedett vércukorszint

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- Emelkedett kálium-, foszfát- és húgysavszint a vérben, ami a daganatos sejtek pusztulásának a jele

- Mellkasi kellemetlen érzés vagy fájdalom, ami a szívproblémák jele lehet
- Szívelégtelenség (légszomj, mellkasi kellemetlen érzés, a lábak és a bokák bedagadása)
- A szív elektromos aktivitásának megváltozása, ami súlyos, rendszertelen szívritmushoz vezethet.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a KIMMTRAK-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A bontatlan injekciós üvegek 2 °C – 8 °C-on tárolandók.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a külső dobozában.

Ha nem használja fel azonnal, az elkészített infúzió 30 °C alatt legfeljebb 4 órán át tárolható, vagy 2 °C – 8 °C-on az előkészítés/hígítás időpontjától számítva a beadás végéig 24 órán át hűtőszekrényben tárolható.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a bomlás látható jeleit észleli (azaz szemcséket, elszíneződést).

Ne tárolja a fel nem használt gyógyszereket az újbóli felhasználás érdekében. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a KIMMTRAK?

- A hatóanyag a tebentafuszp. Egy 0,5 ml-es injekciós üveg koncentrátum 100 mikrogramm tebentafuszpot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: citromsav-monohidrát (E 330), dinátrium-hidrogén-foszfát (E 339), mannit (E 421), trehalóz, poliszorbát 20 (E 432) és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont).

Milyen a KIMMTRAK külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A KIMMTRAK koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás oldat egyadagos injekciós üvegben.

Kiszerezés: 1 injekciós üveg dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Németország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Fontos: Alkalmazás előtt olvassa el az Alkalmazási előírást.

Általános óvintézkedések

Az oldatos infúziót egészségügyi szakembernek kell elkészítenie a gyógyszer kezelése alatt végig megfelelő aseptikus technikát alkalmazva.

A KIMMTRAK oldatos infúzió dózisának előkészítésekor tilos a zárt rendszerű gyógyszerátviteli eszközök (closed system transfer device, CSTD) használata.

A parenterális gyógyszereket és infúziós zsákokat beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell részecskék és elszíneződés jelenléte miatt, ha az oldat és a tartály ezt lehetővé teszi.

Előkészítés

A KIMMTRAK-ot az intravénás beadás előtt fel kell hígítani. Minden KIMMTRAK injekciós üveg kizárólag egyszer használatos. A KIMMTRAK injekciós üvegét NEM SZABAD rázni.

A KIMMTRAK beadásra történő előkészítéséhez győződjön meg arról, hogy az alábbi kellékek rendelkezésre állnak:

- 1 ml-es steril fecskendők 2 tizedes beosztással.
- Steril tűk.
- Humán albumin; használja a helyileg elérhető koncentrációban. A helyi koncentrációk többek között az alábbiak lehetnek: 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250g/l).
- 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldatot tartalmazó 100 ml-es infúziós zsák.
 - Az infúziós zsák anyaga egy poliolefin (PO) (mint például polietilén [PE] vagy polipropilén [PP]) vagy poli(vinil-klorid) (PVC) legyen.
- Steril, nem pirogén, alacsony fehérjekötő képességű, 0,2 mikronos beépített szűrőt tartalmazó infúziós készlet a végső infúziós zsák tartalmának beadásához.

Hígítás és beadás

A végső KIMMTRAK dózis elkészítéséhez 2 lépcsős eljárás szükséges:

1. lépés: Az infúziós zsák előkészítése

Aszeptikus technika segítségével készítse elő az infúziós zsákat az alábbiak szerint:

- a. 1 ml-es fecskendő és steril tű segítségével szívja fel a humán albumin kiszámított térfogatát a fecskendőbe (lásd alább az 1. táblázatot), és adja hozzá a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldatot tartalmazó 100 ml-es infúziós zsákhoz, hogy 225 µg/ml és 275 µg/ml közötti koncentrációjú humán albumint kapjon.

1. táblázat: Példák a humán albumin koncentrációira és elfogadható felszívott térfogatokra

Humán albumin koncentrációja	Elfogadható térfogattartomány a 100 ml-es infúziós zsákhoz történő adáshoz, 225 µg/ml és 275 µg/ml közötti humán albumin koncentrációhoz
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml – 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml – 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml – 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml – 0,11 ml)

- b. Óvatosan homogenizálja a hígított oldatot az alábbi lépések elvégzésével:
 - i. Fordítsa meg az infúziós zsákat, hogy a bemeneti nyílás a zsák tetejére kerüljön, és kopogtassa meg a nyílás csővezetének oldalát, hogy gondoskodjon a maradék oldat kijutásáról a nagy mennyiségű oldatba.
 - ii. Keverje össze úgy, hogy hosszanti irányban 360 fokban óvatosan megforgatja a zsákat a megfordított helyzetben legalább 5-ször. NE rázza az infúziós zsákat.
 - iii. Az (i) és (ii) lépést még háromszor ismétlje meg.

2. lépés: A KIMMTRAK oldatos infúzió előkészítése

- c. Egy 1 ml-es fecskendővel és steril tűvel szívja fel a szükséges térfogatú 100 mikrogramm/0,5 ml KIMMTRAK-ot a szükséges adag szerint (lásd alább a 2. táblázatot), és adja hozzá az előkészített 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot és humán albumint tartalmazó 100 ml-es infúziós zsákhoz.
- d. Átvitelkor NE öblítse át a tűt és a fecskendőt. A helyi előírások szerint dobja ki a megmaradt KIMMTRAK-ot tartalmazó injekciós üveget. Ne készítsen egy adagnál többet az injekciós üvegből.

2. táblázat: Az infúziós zsákhoz adandó KIMMTRAK-térfogatok

A kezelés napja	A KIMMTRAK dózisa (µg)	A KIMMTRAK térfogata (ml)
1. nap	20	0,10
8. nap	30	0,15
15. nap, majd azt követően hetente	68	0,34

- e. Keverje össze az infúziós zsákat az 1.b. lépésben ismertetett eljárás követésével.

Beadás

- Kizárólag intravénás infúzióban adja be a KIMMTRAK-ot.
- Azonnal adja be az infúziót 15-20 perc alatt egy dedikált intravénás szerelékkel. Steril, nem pirogén, alacsony fehérjekötő képességű, 0,2 mikronos beépített szűrőt tartalmazó infúziós készletet kell használni. Adja be a KIMMTRAK infúziós zsák teljes tartalmát a betegnek.
- A KIMMTRAK infúzió beadása után mossa át az infúziós szereléket megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) steril nátrium-klorid injekciós oldattal, hogy biztosítsa az infúziós zsák teljes tartalmának a beadását. Ne adja be a KIMMTRAK-ot intravénás löketben vagy bólusban. Ne keverje a KIMMTRAK-ot más gyógyszerekkel, és ne adjon be más gyógyszereket ugyanazzal az intravénás szerelékkel.

Az elkészített infúziós zsák tárolása

- A KIMMTRAK nem tartalmaz tartósítószer. Az elkészített infúziós zsákat az elkészítést követő 4 órán belül be kell adni, ebbe beleszámít az infúziós beadási ideje is. A 4 órás időablak alatt a KIMMTRAK infúziós zsákat 30 °C alatt kell tárolni
- Ha nem használja fel azonnal, tárolja a KIMMTRAK infúziós zsákat hűtőszekrényben 2 °C és 8 °C között az elkészítést követően legfeljebb 24 óráig, ebbe beleszámít az infúziós zsák szobahőmérsékletre történő melegedésének ideje és az infúzió beadási ideje is.
- Ha kivette a hűtőszekrényből, a KIMMTRAK infúziós zsák nem hűthető le ismét. Az ajánlott tárolási idő után semmisítse meg a fel nem használt KIMMTRAK oldatot.