

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

- ▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KIMMTRAK 100 microgrammi/0,5 mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 0,5 mL contiene 100 microgrammi di tebentafusp, che corrispondono a una concentrazione, prima della diluizione, di 200 mcg/mL.

Tebentafusp è una proteina di fusione prodotta attraverso la tecnologia del DNA ricombinante in cellule di *Escherichia coli*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione limpida, da incolore a leggermente giallognola, in flaconcino monodose.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

KIMMTRAK è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti positivi per l'agente leucocitario umano HLA-A*02:01 con melanoma uveale non resecabile o metastatico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

KIMMTRAK deve essere somministrato sotto la guida e la supervisione di un medico con esperienza nell'uso di agenti antitumorali e preparato a gestire la sindrome da rilascio di citochine in un ambiente in cui siano immediatamente disponibili apparecchiature complete per la rianimazione. È raccomandato il ricovero ospedaliero almeno in occasione delle prime tre infusioni di KIMMTRAK (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti trattati con KIMMTRAK devono presentare genotipo HLA-A*02:01 determinato tramite un qualsiasi saggio di genotipizzazione HLA validato.

Posologia

La dose raccomandata di KIMMTRAK è di 20 microgrammi il giorno 1, 30 microgrammi il giorno 8, 68 microgrammi il giorno 15 e, successivamente, 68 microgrammi una volta a settimana (vedere paragrafo 6.6). Il trattamento con KIMMTRAK deve essere continuato fino a quando il paziente ne trae beneficio clinico, e in assenza di tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 5.1).

Premedicazione

Per minimizzare il rischio di ipotensione associato alla sindrome da rilascio di citochine (CRS), è necessario somministrare fluidi per via endovenosa prima dell'avvio dell'infusione di KIMMTRAK, sulla base della valutazione clinica e dello stato volêmico del paziente.

Nei pazienti con insufficienza surrenalica preesistente in terapia di mantenimento con corticosteroidi sistemici, deve essere considerato un aggiustamento della dose di corticosteroidi per gestire il rischio di ipotensione.

Aggiustamenti della dose

Non sono raccomandate riduzioni della dose di KIMMTRAK. Il trattamento con KIMMTRAK deve essere sospeso o interrotto per gestire le reazioni avverse come descritto nella Tabella 1 e nella Tabella 2.

In caso di sospetta CRS, i sintomi devono essere identificati e gestiti tempestivamente, secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 1. Vedere Tabella 2 per le linee guida sulla gestione delle reazioni cutanee acute.

Tabella 1. Attribuzione del grado della CRS e indicazioni per la gestione

Grado della CRS*	Gestione
Grado 1 Temperatura ≥ 38 °C Assenza di ipotensione o ipossia	<ul style="list-style-type: none">• Continuare il trattamento e fornire un supporto sintomatico. Monitorare per individuare un aggravamento della CRS.
Grado 2 Temperatura ≥ 38 °C Ipotensione responsiva ai fluidi e che non richiede vasopressori Necessità di supplemento di ossigeno tramite cannula nasale a basso flusso (ossigeno erogato ≤ 6 L/min) o in modalità blow-by	<ul style="list-style-type: none">• Continuare il trattamento e somministrare fluidi in bolo per via endovenosa e ossigeno tramite cannula nasale a basso flusso o in modalità blow-by, secondo necessità.• In caso di mancato miglioramento dell'ipotensione e dell'ipossia entro 3 ore, o in caso di peggioramento della CRS, somministrare corticosteroidi ad alte dosi per via endovenosa (ad es. 2 mg/kg/die di metilprednisolone o equivalente).• In caso di CRS di grado 2 persistente (della durata di 2-3 ore) o ricorrente (comparsa di CRS di grado ≥ 2 con più di una dose), somministrare una premedicazione con corticosteroidi (ad es. 4 mg di desametasone o equivalente) almeno 30 minuti prima della dose successiva.

Grado della CRS*	Gestione
<p>Grado 3 Temperatura ≥ 38 °C</p> <p>Necessità di somministrare un vasopressore, con o senza vasopressina</p> <p>Necessità di cannula nasale ad alto flusso (ossigeno erogato >6 L/min), maschera facciale, maschera non rebreather o maschera di Venturi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere KIMMTRAK fino a risoluzione della CRS e delle sequele. • Somministrare corticosteroidi ad alte dosi per via endovenosa (ad es. 2 mg/kg/die di metilprednisolone o equivalente). • Somministrare tocilizumab secondo necessità <ul style="list-style-type: none"> - Peso del paziente ≤ 30 kg: 12 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora - Peso del paziente ≥ 30 kg: 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (dose massima: 800 mg). • Riprendere KIMMTRAK allo stesso livello di dose (vale a dire, non aumentare la dose se la CRS di grado 3 è insorta durante l'incremento iniziale della dose; riprendere l'incremento solo quando il dosaggio sarà tollerato). • In caso di CRS di grado 3, somministrare una premedicazione con corticosteroidi (ad es. 4 mg di desametasone o equivalente) almeno 30 minuti prima della dose successiva.
<p>Grado 4 Temperatura ≥ 38 °C</p> <p>Necessità di più vasopressori (esclusa la vasopressina)</p> <p>Necessità di ventilazione a pressione positiva (ad es. CPAP, BiPAP, intubazione e ventilazione meccanica).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere definitivamente KIMMTRAK. • Somministrare corticosteroidi per via endovenosa (ad es. 2 mg/kg/die di metilprednisolone o equivalente).

* Sulla base dei criteri unificati dell'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) per l'attribuzione del grado della CRS (Lee et. al 2019).

Tabella 2. Raccomandazioni sulla gestione e sulla modifica della dose in caso di reazioni cutanee acute

Reazioni avverse	Gravità^a	Gestione
Reazioni cutanee acute (vedere paragrafo 4.4)	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere KIMMTRAK fino a miglioramento al grado ≤ 1 o ritorno ai valori basali. • Somministrare un regime antiprurito (ad es. antistaminico non sedativo a lunga durata d'azione) • Somministrare un trattamento con corticosteroidi topici in caso di eruzione cutanea sintomatica non responsiva a un regime antiprurito. • In caso di sintomi persistenti, somministrare steroidi sistemici. • Riprendere l'incremento della dose di KIMMTRAK se la dose attuale è inferiore a 68 mcg, o riprendere allo stesso livello di dose se l'incremento della dose è stato ultimato
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere KIMMTRAK fino a miglioramento al grado ≤ 1 o ritorno ai valori basali. • Somministrare corticosteroidi topici e orali • In caso di reazioni persistenti che non rispondono agli steroidi orali, prendere in considerazione la somministrazione di corticosteroidi per via endovenosa (ad es. 2 mg/kg/die di metilprednisolone o equivalente) • Riprendere KIMMTRAK allo stesso livello di dose (vale a dire non aumentare la dose se le reazioni cutanee di grado 3 sono insorte durante l'incremento iniziale della dose; riprendere l'incremento quando il dosaggio sarà tollerato)
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere definitivamente KIMMTRAK • Somministrare corticosteroidi per via endovenosa (ad es. 2 mg/kg/die di metilprednisolone o equivalente)

^a Sulla base dei criteri del National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versione 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di KIMMTRAK nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni).

Compromissione renale

Sulla base delle analisi di sicurezza ed efficacia, non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata. Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la dose per i pazienti con compromissione renale severa a causa della mancanza di dati farmacocinetici; la titolazione nei pazienti con compromissione renale severa deve quindi avvenire con cautela e sotto stretto monitoraggio (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con anamnesi di malattie cardiache

KIMMTRAK non è stato studiato in pazienti con malattie cardiache significative in anamnesi. I pazienti con malattie cardiache, prolungamento dell'intervallo QT e fattori di rischio di insufficienza cardiaca devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

KIMMTRAK è per uso endovenoso. La durata raccomandata dell'infusione è compresa tra 15 e 20 minuti.

KIMMTRAK richiede la diluizione con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) contenente albumina umana per infusione endovenosa. Ciascun flaconcino di KIMMTRAK è esclusivamente monodose. Non agitare il flaconcino di KIMMTRAK.

Per le istruzioni sulla diluizione e sulla somministrazione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

Prime tre dosi del trattamento

Le prime tre dosi di KIMMTRAK devono essere somministrate in una struttura ospedaliera con monitoraggio notturno degli eventuali segni e sintomi di CRS per almeno 16 ore. I parametri vitali devono essere monitorati prima della somministrazione e almeno ogni 4 ore fino alla risoluzione dei sintomi. Se clinicamente indicato, il monitoraggio dovrà essere più frequente e il ricovero ospedaliero prolungato.

Se i pazienti manifestano ipotensione di grado 3 o 4 durante una qualsiasi delle prime tre infusioni di KIMMTRAK, devono essere monitorati ogni ora per almeno 4 ore in un contesto ambulatoriale per le tre infusioni successive.

Dosi successive del trattamento

Qualora il livello di dose di 68 mcg sia tollerato (vale a dire in assenza di ipotensione di grado ≥ 2 che necessiti di intervento medico), le dosi successive possono essere somministrate in un contesto di assistenza ambulatoriale adatto. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 60 minuti dopo ogni infusione. Per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento ambulatoriale con

KIMMTRAK per almeno 3 mesi senza interruzioni superiori a 2 settimane, il monitoraggio ambulatoriale dopo l'infusione può essere ridotto a un minimo di 30 minuti per le dosi successive.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

La maggior parte dei pazienti ha sviluppato CRS in seguito all'infusione di tebentafusp. Nella maggior parte dei casi, la diagnosi di CRS è stata formulata in base al riscontro di ipertensione seguita da ipotensione e, raramente, da ipossia. Altri sintomi osservati frequentemente in associazione alla CRS sono stati brividi, nausea, vomito, stanchezza e cefalea.

Nella maggior parte dei casi, la CRS è insorta lo stesso giorno dell'infusione, con un tempo mediano di risoluzione di 2 giorni. In quasi tutti i casi di CRS è stata osservata ipertensione e, nei pazienti interessati, l'aumento della temperatura corporea si è verificato generalmente nelle prime 8 ore successive all'infusione di tebentafusp. L'insorgenza di CRS ha determinato raramente (1,2%) l'interruzione definitiva del trattamento.

I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di CRS per almeno 16 ore dopo le prime tre infusioni di tebentafusp in un contesto ospedaliero che deve disporre di accesso immediato a medicinali e attrezzature per la rianimazione per gestire la CRS. Se si osserva CRS, deve essere tempestivamente avviato un trattamento con cure di supporto che preveda la somministrazione di antipiretici, fluidi per via endovenosa, tocilizumab o corticosteroidi per impedire che la condizione possa evolvere in eventi gravi o potenzialmente letali; il monitoraggio dovrà proseguire fino alla risoluzione.

Alle dosi successive, i pazienti devono essere monitorati attentamente dopo il trattamento al fine di identificare precocemente eventuali segni e sintomi di CRS (vedere paragrafo 4.2, Modo di somministrazione). I pazienti con comorbidità, tra cui patologie cardiovascolari, possono presentare un rischio maggiore di sequele associate alla CRS.

Il trattamento con tebentafusp non è stato studiato in pazienti con malattia cardiaca clinicamente significativa (vedere paragrafo 5.1). In base alla persistenza e alla gravità della CRS, sarà necessario sospendere o interrompere il trattamento con tebentafusp (vedere paragrafo 4.2, Tabella 1).

Reazioni cutanee acute

In seguito all'infusione di tebentafusp sono state riferite reazioni cutanee acute che possono dipendere dal meccanismo d'azione del medicinale e dall'espressione di gp100 nei melanociti normali della cute. Le reazioni cutanee acute comprendevano principalmente eruzione cutanea, prurito, eritema ed edema cutaneo (vedere paragrafo 4.8).

L'insorgenza di reazioni cutanee acute è generalmente avvenuta in seguito a ciascuna delle prime tre infusioni di tebentafusp. La loro gravità e frequenza sono diminuite nel tempo. La maggior parte dei sintomi si è risolta senza somministrazione di corticosteroidi sistemici e senza sequele a lungo termine.

Le reazioni cutanee acute possono essere gestite con antistaminici e corticosteroidi topici. In caso di sintomi gravi o persistenti, occorre valutare la somministrazione di steroidi per via sistemica. Per gestire i segni e i sintomi delle reazioni cutanee può essere necessario un rinvio temporaneo dei trattamenti successivi con tebentafusp (vedere paragrafo 4.2, Tabella 2).

Malattie cardiache

Eventi cardiaci come tachicardia sinusale e aritmia sono stati osservati in pazienti che hanno ricevuto un trattamento con tebentafusp (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con disturbi cardiovascolari preesistenti possono presentare un rischio maggiore di sequele associate alla CRS e devono essere monitorati attentamente. I pazienti con segni o sintomi coerenti con eventi cardiaci devono essere valutati e trattati immediatamente. Inoltre, deve essere somministrato un trattamento appropriato per l'eventuale CRS sottostante che funge da fattore scatenante.

Casi di prolungamento dell'intervallo QT sono stati segnalati in seguito al trattamento con tebentafusp (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con tebentafusp deve essere somministrato con cautela ai pazienti con anamnesi di o predisposizione al prolungamento dell'intervallo QT e ai pazienti che assumono medicinali noti per prolungare l'intervallo QT.

Durante le prime 3 settimane di terapia e successivamente come clinicamente indicato, tutti i pazienti devono sottoporsi a un elettrocardiogramma (ECG) prima e dopo il trattamento con tebentafusp. Se l'intervallo QTcF supera 500 msec o aumenta di ≥ 60 msec rispetto al valore basale, il trattamento con tebentafusp deve essere sospeso e i pazienti devono essere trattati per gli eventuali fattori scatenanti sottostanti, incluse anomalie elettrolitiche. Il trattamento con tebentafusp deve essere ripreso quando l'intervallo QTcF migliora a < 500 msec o è < 60 msec rispetto al valore basale. In base alla persistenza e alla gravità dell'evento cardiaco e dell'eventuale CRS associata, sarà necessario sospendere o interrompere il trattamento con tebentafusp (vedere paragrafo 4.2, Tabella 1).

Contracezione

Le donne potenzialmente fertili devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con tebentafusp e per almeno 1 settimana dopo la somministrazione dell'ultima dose del trattamento con tebentafusp (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione farmacologica con tebentafusp.

L'avvio della terapia con tebentafusp causa un rilascio transitorio di citochine che può comportare una soppressione degli enzimi del CYP450. Il rischio di interazione farmacologica è massimo nelle prime 24 ore successive alle prime tre dosi di tebentafusp in pazienti trattati in concomitanza con substrati del CYP450, in particolare quelli con ristretto indice terapeutico. Questi pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio della tossicità (ad es. warfarin) o delle concentrazioni di farmaco (ad es. ciclosporina). Se necessario, la dose dei medicinali concomitanti deve essere adattata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con tebentafusp e per almeno 1 settimana dopo la somministrazione dell'ultima dose di tebentafusp.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tebentafusp in donne in gravidanza non esistono. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali con tebentafusp (vedere paragrafo 5.3).

Tebentafusp non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Prima di avviare il trattamento con tebentafusp, deve essere accertato lo stato di gravidanza delle donne potenzialmente fertili.

Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di tebentafusp/metaboliti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con tebentafusp.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con tebentafusp (vedere paragrafo 5.3). L'effetto di tebentafusp sulla fertilità maschile e femminile non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tebentafusp non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate più frequentemente nei pazienti trattati con KIMMTRAK sono state sindrome da rilascio di citochine (88%), eruzione cutanea (85%), piressia (79%), prurito (72%), stanchezza (66%), nausea (56%), brividi (55%), dolore addominale (49%), edema (49%), ipo-/iperpigmentazione (48%), ipotensione (43%), cute secca (35%), cefalea (32%) e vomito (34%). Le reazioni avverse hanno comportato l'interruzione definitiva della terapia nel 4% dei pazienti trattati con KIMMTRAK. Tra le reazioni avverse, la causa più comune di interruzione del trattamento con KIMMTRAK è stata la sindrome da rilascio di citochine.

Il 26% dei pazienti trattati con KIMMTRAK (con somministrazione settimanale) ha sviluppato reazioni avverse che hanno causato l'interruzione di almeno una somministrazione, con una mediana di una dose saltata. Le reazioni avverse richiedenti l'interruzione del trattamento in una percentuale di pazienti $\geq 2\%$ hanno compreso stanchezza (3%; grado 1-3), piressia (2,7%; grado 1-3), aumento dell'alanina aminotransferasi (2,4%; grado 1-4), aumento dell'aspartato aminotransferasi (2,4%; grado 1-3), dolore addominale (2,1%; grado 1-3) e aumento della lipasi (2,1%; grado 1-3).

Il 4,2% dei pazienti nel gruppo trattato con KIMMTRAK ha sviluppato reazioni avverse che hanno richiesto almeno una modifica della dose. Le reazioni avverse che hanno richiesto una modifica della dose in una percentuale di pazienti $\geq 1\%$ sono state la sindrome da rilascio di citochine (1,9%; grado 1-3) e l'ipotensione (1,1%; grado 2-4).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 3 sono riassunte le reazioni avverse che si sono verificate in 378 pazienti con melanoma uveale metastatico inclusi in due studi clinici (IMCgp100-102 e IMCgp100-202) e sottoposti al regime posologico raccomandato di KIMMTRAK, pari a 20 microgrammi il giorno 1, 30 microgrammi il giorno 8, 68 microgrammi il giorno 15 e, successivamente, 68 microgrammi una volta a settimana.

La frequenza delle reazioni avverse è elencata in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA a livello di termine preferito. Le frequenze di insorgenza delle reazioni avverse sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3. Reazioni avverse in pazienti trattati con KIMMTRAK in monoterapia

	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	
Comune	Nasofaringite
Disturbi del sistema immunitario	
Molto comune	Sindrome da rilascio di citochine ¹
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Appetito ridotto, ipomagnesiemia, iponatremia, ipocalcemia, ipokaliemia
Non comune	Sindrome da lisi tumorale
Disturbi psichiatrici	
Molto comune	Insonnia
Comune	Ansia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea ² , capogiro, parestesia
Comune	Disturbo del gusto
Patologie cardiache	
Molto comune	Tachicardia ²
Comune	Aritmia ² , fibrillazione atriale ²
Non comune	Angina pectoris ² , insufficienza cardiaca ²
Patologie vascolari	
Molto comune	Ipotensione ² , rossore, ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Tosse, dispnea
Comune	Dolore orofaringeo, ipossia ²
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea ² , vomito ² , diarrea, dolore addominale, stipsi, dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Eruzione cutanea, prurito, cute secca, ipo-/iperpigmentazione ⁴ , eritema
Comune	Alopecia, sudorazioni notturne
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Artralgia, dolore dorsale, mialgia, dolore a un arto
Comune	Spasmo muscolare
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia ² , stanchezza ³ , brividi ² , edema ⁵ , malattia simil-influenzale
Esami diagnostici	
Molto comune	Aspartato aminotransferasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata, bilirubina ematica aumentata, lipasi aumentata, anemia, conta dei linfociti ridotta, fosfato ematico ridotto, creatinina ematica aumentata

Comune	Amilasi aumentata, gamma-glutamyltransferasi aumentata, conta dei globuli bianchi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, glucosio ematico aumentato
Non comune	QT dell'elettrocardiogramma aumentato

¹ La CRS è stata accertata sulla base dei criteri unificati dell'ASTCT per l'attribuzione del grado della CRS (Lee et.al 2019). Viene riportata la CRS accertata invece della CRS riferita dallo sperimentatore.

² Alcuni degli eventi segnalati possono essere associati alla CRS oppure costituire eventi isolati.

³ Comprende stanchezza e astenia.

⁴ Comprende acromotrichia acquisita, efelidi, alterazione del colore delle ciglia, ipopigmentazione delle ciglia, cambiamento del colore dei capelli, lentiggini, disturbo della pigmentazione, depigmentazione retinica, depigmentazione cutanea, alterazioni del colore della pelle, iperpigmentazione cutanea, ipopigmentazione cutanea, lentigo solare, vitiligine.

⁵ Comprende edema oculare, tumefazione degli occhi, edema delle palpebre, tumefazione periorbitale, edema periorbitale, tumefazione delle palpebre, edema della faringe, edema del labbro, tumefazione del labbro, edema della faccia, edema generalizzato, edema localizzato, edema, edema periferico, tumefazione periferica, tumefazione, tumefazione del viso.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

Nello studio clinico IMCgp100-202, l'89% dei pazienti trattati con KIMMTRAK ha sviluppato sindrome da rilascio di citochine (accertata sulla base dei criteri unificati per l'attribuzione del grado ASTCT del 2019). L'incidenza globale di CRS è stata del 12% per eventi di grado 1, del 76% per eventi di grado 2 e dello 0,8% per eventi di grado 3. I sintomi riscontrati con maggiore frequenza in associazione alla CRS hanno incluso brividi, nausea, vomito, stanchezza, ipotensione e cefalea. Gli eventi di grado 3 osservabili in associazione alla CRS comprendono tachicardia, ipossia, angina pectoris, flutter atriale e disfunzione ventricolare sinistra.

La maggior parte (84%) degli episodi di CRS è insorta lo stesso giorno dell'infusione. Il tempo mediano alla risoluzione della CRS è stato di 2 giorni. L'insorgenza di CRS ha determinato raramente (1,2%) l'interruzione definitiva del trattamento. Tutti i sintomi di CRS sono stati reversibili e sono stati gestiti prevalentemente tramite la somministrazione per via endovenosa di fluidi, antipiretici o una singola dose di corticosteroidi. Due pazienti (0,8%) hanno ricevuto tocilizumab.

Per la gestione clinica della CRS, vedere paragrafo 4.2, Tabella 1.

Reazioni cutanee acute

Nello studio IMCgp100-202, il 91% dei pazienti trattati con KIMMTRAK ha sviluppato reazioni cutanee acute, fra cui eruzione cutanea di qualsiasi grado (83%), prurito (69%), eritema (25%) ed edema cutaneo (27%). La maggior parte delle reazioni cutanee è stata di grado 1 (28%) o 2 (44%); in alcuni pazienti trattati con KIMMTRAK si sono verificati eventi di grado 3 (21%). Tra i pazienti con eruzione cutanea sono state riscontrate comunemente eruzione cutanea (55%), eruzione cutanea maculo-papulare (31%) ed esfoliazione della cute (21%). Il 5% dei pazienti ha riportato reazioni avverse di tipo eruzione cutanea di grado 3, fra cui eruzione cutanea (2,4%) ed eruzione cutanea maculo-papulare (1,6%).

L'insorgenza di reazioni cutanee acute è avvenuta generalmente in seguito a ciascuna delle prime tre infusioni di KIMMTRAK, con una riduzione della frequenza delle reazioni di grado ≥ 3 (dose 1: 17%, dose 2: 10%, dose 3: 8%, dose 4: 3%). Il tempo mediano all'insorgenza di reazioni cutanee acute nei pazienti trattati con KIMMTRAK è stato di 1 giorno e il tempo mediano al miglioramento a grado ≤ 1 è stato di 6 giorni.

Per la gestione clinica delle reazioni cutanee acute, vedere paragrafo 4.2, Tabella 2.

Enzimi epatici elevati

Nel corso dello studio IMCgp100-202, nel quale il 95% dei pazienti presentava metastasi epatiche preesistenti, è stato osservato un aumento di ALT/AST di grado ≥ 1 nel 65% dei pazienti trattati con KIMMTRAK. Il 27% dei pazienti ha riferito un aumento della bilirubina, associato principalmente all'aumento delle dimensioni delle metastasi epatiche. La maggior parte degli aumenti di ALT/AST di grado 3 o 4 si è verificata generalmente entro le prime 3 infusioni di KIMMTRAK. Nella maggior parte dei pazienti con aumento di ALT/AST di grado 3 o 4, il miglioramento a grado ≤ 1 è avvenuto entro 7 giorni.

Immunogenicità

Nel corso dello studio IMCgp100-102 e dello studio IMCgp100-202, rispettivamente il 33% e il 29% dei pazienti trattati con tebentafusp hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco (ADA) emergenti dal trattamento diretti contro tebentafusp indipendentemente dalla dose somministrata. Il tempo mediano all'insorgenza degli ADA è stato variabile tra le 6 e le 9 settimane dopo l'inizio del trattamento con tebentafusp.

Non vi sono state evidenze di un effetto degli ADA sulla sicurezza o sull'efficacia di tebentafusp, anche se il numero ridotto di pazienti che hanno sviluppato titoli elevati di ADA impedisce conclusioni solide sul loro effetto clinico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esistono informazioni sul sovradosaggio di tebentafusp. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare segni e sintomi di reazioni avverse, e deve essere istituito immediatamente un apposito trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: **non ancora assegnato**

Meccanismo d'azione

Tebentafusp è una proteina di fusione bispecifica, composta da un recettore delle cellule T (TCR; dominio di indirizzamento) fuso a un frammento anticorpale diretto verso il CD3 (cluster di differenziamento 3; dominio effetore). L'estremità del TCR si lega ad alta affinità al peptide gp100, presentato come antigene leucocitario umano A*02:01 (HLA-A*02:01) sulla superficie delle cellule tumorali di melanoma uveale, mentre il dominio effetore si lega al recettore CD3 sulla cellula T policlonale.

Quando il dominio di tebentafusp diretto verso il TCR si lega alle cellule del melanoma uveale e il dominio effetore del CD3 si lega alle cellule T policlonali, si forma una sinapsi immunologica. Questa sinapsi immunologica determina il reindirizzamento e l'attivazione delle cellule T policlonali, indipendentemente dalla loro specificità originaria al TCR. Le cellule T policlonali attivate da tebentafusp rilasciano citochine infiammatorie e proteine citolitiche, che causano la lisi diretta delle cellule tumorali di melanoma uveale.

Effetti farmacodinamici

In seguito al trattamento con tebentafusp è stata osservata una riduzione transitoria e clinicamente non significativa della conta dei linfociti nel sangue. La riduzione dei livelli di linfociti si è verificata nel corso del giorno successivo alle prime 3 dosi, con ritorno ai livelli basali prima delle dosi successive.

In seguito al trattamento con tebentafusp, sono stati osservati aumenti transitori dei livelli sierici di citochine e chemochine proinfiammatorie nei campioni raccolti dopo le prime tre dosi. I livelli massimi sono stati osservati tra le 8 e le 24 ore successive al trattamento con tebentafusp, con ritorno ai livelli basali prima delle dosi successive.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio IMCgp100-202: Melanoma uveale metastatico precedentemente non trattato

Lo studio IMCgp100-202 era uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, nel quale sono stati arruolati pazienti HLA-A*02:01-positivi con melanoma uveale metastatico, naïve alla terapia sistemica. I pazienti non dovevano avere ricevuto in precedenza alcuna terapia sistemica o localizzata (diretta al fegato) per il melanoma uveale metastatico, ad eccezione di una precedente resezione chirurgica della malattia oligometastatica. I pazienti erano esclusi in presenza di metastasi cerebrale sintomatica o non trattata, insufficienza cardiaca congestizia sintomatica, intervallo QT corretto secondo la formula di Fridericia (QTcF) >470 msec oppure sindrome congenita del QT lungo, infarto miocardico acuto o angina pectoris instabile nei 6 mesi precedenti l'avvio del trattamento.

I pazienti sono stati randomizzati (in rapporto di 2:1) a ricevere tebentafusp una volta a settimana tramite infusione endovenosa secondo il regime posologico intra-paziente raccomandato, riportato al paragrafo 4.2, oppure un trattamento a discrezione dello sperimentatore (pembrolizumab, ipilimumab o dacarbazina) alle dosi approvate per questi farmaci, fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

I pazienti potevano ricevere il trattamento con tebentafusp, pembrolizumab o ipilimumab oltre la progressione della malattia, a condizione che fossero clinicamente stabili, ricavassero un beneficio clinico dalla terapia e non mostrassero segni di tossicità inaccettabile, come stabilito dallo sperimentatore. Erano concesse pause di trattamento per un massimo di 2 settimane consecutive. La randomizzazione era stratificata in base ai valori di lattato deidrogenasi (LDH), un fattore prognostico noto nel melanoma uveale non resecabile o metastatico.

L'outcome primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS) in tutti i pazienti randomizzati nello studio. Le valutazioni del tumore sono state eseguite ogni 12 settimane. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore era un ulteriore outcome di efficacia. Sono stati randomizzati, in totale, 378 pazienti: 252 sono stati assegnati al gruppo di trattamento con tebentafusp e 126 al gruppo di terapia a scelta dello sperimentatore (pembrolizumab: 82%, ipilimumab: 12%, dacarbazina: 6%). L'età mediana era pari a 64 anni (intervallo: 23-92 anni), con il 49,5% dei pazienti di età ≥65 anni; l'87% caucasici, il 50% di sesso femminile. Lo stato di performance ECOG al basale era pari a 0 (72%), 1 (20,4%) oppure 2 (0,3%), il 36% dei pazienti presentava livelli elevati di LDH e il 95% aveva metastasi epatiche.

Nello studio IMCgp100-202 il 43% dei pazienti ha continuato a ricevere il trattamento con tebentafusp oltre la progressione di malattia, senza che siano stati individuati nuovi segnali di sicurezza. La durata mediana del trattamento con tebentafusp oltre la progressione è stata di 8 settimane. Delle infusioni totali di tebentafusp avvenute nel corso dello studio, il 21,5% è stato somministrato dopo la progressione.

Dopo il completamento dell'analisi primaria di efficacia, i pazienti del braccio trattato con la terapia scelta dallo sperimentatore hanno avuto la possibilità di passare al trattamento con tebentafusp. Con

una durata mediana di follow-up di 22,4 mesi, l'OS aggiornata continuava a essere a favore del braccio tebentafusp (HR = 0,58; IC al 95% 0,44-0,77). Al momento dell'analisi, 16 pazienti erano passati al trattamento con tebentafusp.

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 4 e nella Figura 1.

Tabella 4. Risultati di efficacia per lo studio IMCgp100-202

Endpoint primari e secondari	KIMMTRAK (N = 252)	Terapia scelta dallo sperimentatore (N = 126)
Sopravvivenza globale (OS)¹		
Numero di decessi	87 (34,5%)	63 (50%)
Mediana in mesi (IC al 95%)	21,7 (18,6-28,6)	16,0 (9,7-18,4)
HR (IC al 95%) ^{2, 4}	0,51 (0,37-0,71)	
Valore p dei ranghi logaritmici stratificato ²	p = <0,0001	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)^{3, 4}		
Numero (%) di pazienti con evento	198 (78,6%)	97 (77%)
Mediana in mesi (IC al 95%)	3,3 (3,0-5,0)	2,9 (2,8-3,0)
HR (IC al 95%) ⁴	0,73 (0,58-0,94)	
Valore p dei ranghi logaritmici stratificato ²	p = 0,0139	
Tasso di risposta obiettiva (ORR)⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
IC al 95%	6,9-14,8	1,8-10,1
Risposta completa (CR)	1 (0,4)	0
Risposta parziale (PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Malattia stabile (SD) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Durata mediana della risposta		
Mesi (IC al 95%)	9,9 (5,6-22,1)	9,7 (2,7---)

HR = rapporto di rischio, IC = intervallo di confidenza

¹ Al momento di un'analisi ad interim prespecificata, sono stati osservati 150 eventi di OS ed è stato stabilito un limite di valore p per dichiarare l'efficacia (0,006) sulla base di una funzione d'uso alfa di Lan-DeMets con limite di O'Brien Fleming.

² Valore p a due code basato sul test dei ranghi logaritmici stratificato per LDH.

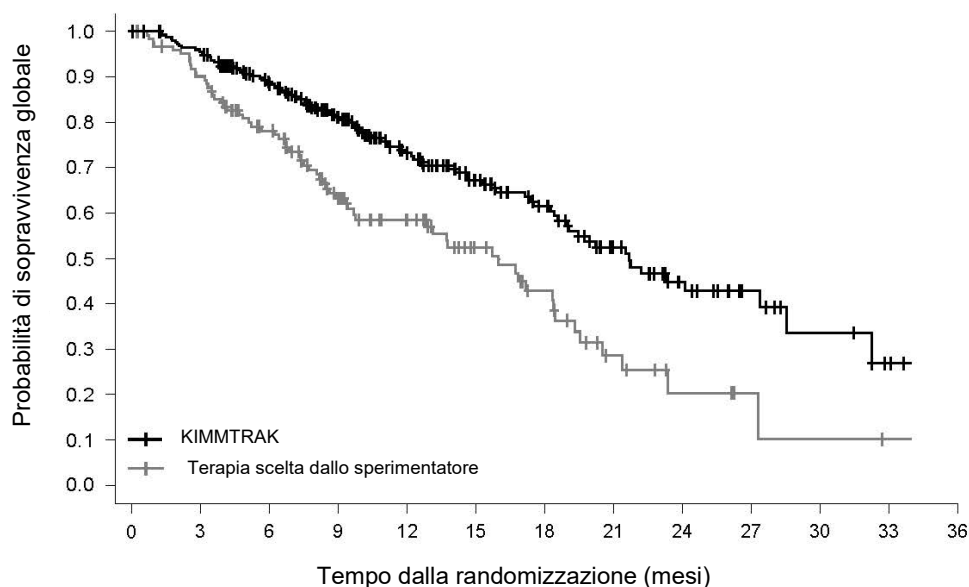
³ Valutata dallo sperimentatore in base ai criteri RECIST v1.1.

⁴ Il rapporto di rischio è ricavato da un modello a rischi proporzionali stratificato per livello di LDH.

⁵ ≥24 settimane.

⁶ Aggiornato in base al numero totale di pazienti che hanno avuto la possibilità di sottoporsi ad almeno 3 valutazioni radiologiche.

Figura 1. Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nello studio IMCgp100-202



Numero di pazienti a rischio

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

Studio IMCgp100-102: melanoma uveale metastatico precedentemente trattato

Lo studio IMCgp100-102 era uno studio multicentrico di fase 2, in aperto, condotto su 127 pazienti che sono stati trattati con il regime posologico raccomandato al paragrafo 4.2. I pazienti dovevano essere HLA-A*02:01-positivi. I pazienti erano eleggibili se avevano presentato progressione di malattia in seguito ad almeno una o più precedenti linee di terapia dirette al fegato o terapia sistemica, compresi gli inibitori del checkpoint immunitario in un contesto di malattia metastatica. I pazienti erano esclusi in presenza di patologie cardiache clinicamente significative e di metastasi cerebrale sintomatica o non trattata.

Le misure riguardanti l'outcome primario di efficacia comprendevano l'ORR confermato, valutato da una revisione centralizzata indipendente (*Independent Central Review, ICR*) sulla base dei criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*) v1.1. Gli outcome di efficacia secondari includevano PFS, DCR, DOR e OS.

L'età mediana era pari a 61 anni, il 50% dei pazienti era di sesso femminile, il 99% caucasici; il punteggio di performance ECOG era pari a 0 (70%) oppure 1 (30%), e il 96% dei pazienti presentava metastasi epatiche. I trattamenti precedenti comprendevano immunoterapia (73% dei pazienti), inclusi inibitori del checkpoint immunitario (PD-1/PD-L1: 65%; CTLA-4: 31%) e terapia diretta al fegato 45%. I risultati di efficacia dello studio IMCgp100-102 sono riassunti nella Tabella 5.

Tabella 5. Risultati di efficacia per lo studio IMCgp100-102

Endpoint primari e secondari	KIMMTRAK (N = 127)
Tasso di risposta obiettiva confermato ¹	6 (4,7%)
(IC al 95%)	(1,8%-10%)
Risposta completa (CR)	0
Risposta parziale (PR)	6 (4,7%)
Malattia stabile (SD) ²	23 (18,1%)
Durata mediana della risposta	
Mesi (IC al 95%)	8,7 (5,6-24,5)

¹ Valutato tramite revisione centralizzata indipendente in base ai criteri RECIST v1.1.

² ≥24 settimane.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con KIMMTRAK in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del melanoma oculare (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La farmacocinetica di tebentafusp appare lineare e proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi compreso fra 20 mcg e 68 mcg. In seguito a infusione settimanale in pazienti con melanoma uveale metastatico, le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) raggiungevano 4,2 ng/mL – 13,7 ng/mL immediatamente al termine dell'infusione ($T = 0,5$ ore). Non è stato osservato accumulo con un regime posologico settimanale alle dosi terapeutiche di riferimento.

Distribuzione

Tebentafusp ha dimostrato di non distribuirsi in maniera estensiva, e ha mostrato un volume di distribuzione paragonabile al volume del sangue (5,25 L).

Biotrasformazione

La via metabolica di tebentafusp non è stata caratterizzata. È atteso che tebentafusp sia degradato in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso le vie cataboliche, come avviene per altre proteine ad uso terapeutico.

Eliminazione

L'escrezione di tebentafusp non è stata completamente caratterizzata. Sulla base delle dimensioni della molecola, che si avvicinano alla soglia di esclusione in termini di dimensioni per la filtrazione glomerulare, è possibile che piccole quantità di tebentafusp siano escrete tramite l'urina.

In seguito alla somministrazione di tebentafusp in pazienti con melanoma uveale metastatico, la clearance sistemica stimata è risultata pari a 4,29 L/die, con un'emivita terminale compresa tra 6 e 8 ore.

Popolazioni speciali

Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, il peso corporeo (43-163 kg), il genere, l'etnia e l'età (23-91 anni) non hanno indicato alcun effetto significativo sulla clearance di tebentafusp.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica con tebentafusp in pazienti con compromissione renale.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve (clearance della creatinina [CrCL] compresa tra 60 e 89 mL/min) a moderata (CrCL compresa tra 30 e 59 mL/min) non è stato riscontrato alcun effetto sui parametri di sicurezza o efficacia e non si raccomanda alcun aggiustamento della dose. I dati sono limitati per i pazienti (<5%) con compromissione renale moderata e non vi sono informazioni disponibili per i pazienti con compromissione renale severa (CrCL <30 mL/min).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica con tebentafusp in pazienti con compromissione epatica. Le analisi di PK di popolazione hanno dimostrato che l'aumento dei livelli di ALT/AST al basale e nel corso del trattamento non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di tebentafusp. Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose in base ai livelli di ALT/AST.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tebentafusp è una proteina specifica per l'uomo, pertanto non esistono specie animali corrispondenti sulle quali effettuare indagini precliniche tossicologiche di tebentafusp.

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità, sulla genotossicità o sulla tossicità della riproduzione e dello sviluppo di tebentafusp.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato (E330)
Sodio fosfato monobasico diidrato (E339)
Mannitolo (E421)
Trealosio
Polisorbato 20 (E432)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

3 anni.

Dopo l'apertura

Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale deve essere diluito e infuso immediatamente.

Dopo la preparazione della soluzione per infusione

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutilica e sigillo flip-off in alluminio/plastica, contenente 0,5 mL di concentrato.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Precauzioni generali

La soluzione per infusione deve essere preparata da un operatore sanitario utilizzando una tecnica asettica adeguata per tutta la durata della manipolazione di questo medicinale.

Utilizzare una tecnica asettica per la diluizione e la preparazione delle soluzioni da somministrare.

Per la preparazione di KIMMTRAK soluzione per infusione non devono essere usati dispositivi di trasferimento a circuito chiuso (CSTD).

I medicinali per somministrazione parenterale e le sacche per infusione devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per rilevare la presenza di particolato o alterazioni del colore, laddove la soluzione e il contenitore lo consentano.

Preparazione

KIMMTRAK deve essere diluito prima della somministrazione endovenosa.

Prima della preparazione di KIMMTRAK per la somministrazione, assicurarsi di avere a disposizione i seguenti materiali:

- siringhe sterili da 1 mL con gradazioni da 2 decimali;
- aghi sterili;
- albumina umana alle concentrazioni disponibili a livello locale, fra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, 4% (40 g/L), 5% (50 g/L), 20% (200 g/L), 25% (250 g/L);
- una sacca per infusione da 100 mL contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%):
 - la sacca per infusione deve essere composta da poliolefine (PO) [quali polietilene (PE) e polipropilene (PP)] o polivinilcloruro (PVC);
- un set di infusione sterile, apirogeno, con filtro in linea da 0,2 micron a basso legame proteico per la somministrazione della sacca per infusione finale.

Diluizione e somministrazione

La preparazione della dose finale di KIMMTRAK richiede un processo a due fasi.

Fase 1. Preparazione della sacca per infusione

Utilizzando una tecnica asettica, preparare la sacca per infusione come illustrato di seguito:

- a. Utilizzando una siringa da 1 mL e un ago sterile, aspirare il volume calcolato di albumina umana nella siringa (vedere Tabella 6, sotto) e aggiungerlo alla sacca per infusione da 100 mL contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), in modo da ottenere una concentrazione finale di albumina umana compresa tra 225 mcg/mL e 275 mcg/mL.

Tabella 6. Esempi di possibili volumi da prelevare per diverse concentrazioni di albumina umana

Concentrazione dell'albumina umana	Intervallo di volume accettabile da aggiungere a una sacca per infusione da 100 mL per ottenere una concentrazione di albumina umana compresa tra 225 mcg/mL e 275 mcg/mL
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. Miscelare delicatamente e omogeneamente la soluzione diluita, completando i passaggi seguenti.
- Capovolgere la sacca per infusione in modo che la porta di ingresso sia posizionata nella parte superiore della sacca, e picchiettare il lato del tubo collegato alla porta per garantire che eventuali residui di soluzione vengano rilasciati nella soluzione bulk.
 - Miscelare ruotando delicatamente la sacca di 360 gradi nel senso della lunghezza rispetto alla posizione capovolta per almeno 5 volte. NON agitare la sacca per infusione.
 - Ripetere i passaggi (i) e (ii) per altre tre volte.

Fase 2. Preparazione della soluzione per infusione di KIMMTRAK

- Utilizzando una siringa da 1 mL e un ago sterile, prelevare il volume di KIMMTRAK 100 microgrammi/0,5 mL necessario a ottenere la dose richiesta (come illustrato nella Tabella 7, sotto), e aggiungerlo alla sacca per infusione da 100 mL precedentemente preparata, contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) e albumina umana.
- NON lavare né l'ago né la siringa prima del trasferimento. Smaltire il flaconcino contenente la parte non utilizzata di KIMMTRAK in conformità alla normativa locale vigente. Non preparare più di una dose con lo stesso flaconcino.

Tabella 7. Volumi necessari di KIMMTRAK, da aggiungere alla sacca per infusione

Giorno di trattamento	Dose (mcg) di KIMMTRAK	Volume (mL) di KIMMTRAK
Giorno 1	20	0,10
Giorno 8	30	0,15
Giorno 15 e, successivamente, una volta a settimana	68	0,34

- Miscelare la sacca per infusione, seguendo la stessa procedura illustrata alla fase 1b.

Somministrazione

- KIMMTRAK deve essere somministrato unicamente mediante infusione endovenosa.
- Avviare immediatamente l'infusione, di durata compresa tra 15 e 20 minuti, attraverso una linea endovenosa dedicata, utilizzando un set di infusione sterile, apirogeno, con filtro in linea da 0,2 micron a basso legame proteico. Somministrare al paziente l'intero contenuto della sacca per infusione di KIMMTRAK.
- Al termine dell'infusione di KIMMTRAK, lavare la linea di infusione con un volume adeguato di soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), per assicurare che l'intero contenuto della sacca per infusione sia stato somministrato. KIMMTRAK non deve essere somministrato mediante infusione endovenosa rapida o in bolo. Non miscelare KIMMTRAK con altri medicinali, né somministrare altri medicinali attraverso la stessa linea endovenosa.

Conservazione della sacca per infusione preparata

- KIMMTRAK non contiene conservanti. La sacca per infusione preparata deve essere somministrata entro 4 ore dal momento della preparazione, compresa la durata dell'infusione. Nell'arco delle 4 ore, la sacca per infusione di KIMMTRAK deve essere mantenuta a una temperatura inferiore a 30 °C.
- Se non utilizzata immediatamente, la sacca per infusione di KIMMTRAK deve essere conservata in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2° C e 8° C per un massimo di 24 ore dal momento della preparazione, comprensive del tempo necessario per portare la sacca per infusione a temperatura ambiente e della durata dell'infusione.
- Una volta estratta dal frigorifero, la sacca per infusione di KIMMTRAK non deve essere nuovamente refrigerata. Gettare la soluzione di KIMMTRAK non utilizzata una volta trascorso il tempo di conservazione raccomandato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1630/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di KIMMTRAK in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare il contenuto e il formato del programma formativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con le autorità nazionali competenti.

Il programma formativo intende sottolineare l'importanza del processo di monitoraggio, con l'obiettivo di facilitare una diagnosi e un trattamento tempestivi della sindrome da rilascio di citochine (CRS) per ridurre la gravità.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurare che, in ogni Stato membro nel quale sarà commercializzato KIMMTRAK, tutti gli operatori sanitari destinati a prescrivere e i pazienti destinati a utilizzare KIMMTRAK siano provvisti del seguente materiale formativo, o vi abbiano accesso:

- Materiale formativo destinato al medico
- Pacchetto informativo per il paziente

Materiale formativo destinato al medico

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida al trattamento per gli operatori sanitari

Guida al trattamento per gli operatori sanitari

- Informazioni dettagliate sulle modalità di monitoraggio dei pazienti durante le prime tre infusioni e in occasione delle infusioni successive.
- Informazioni dettagliate sulle modalità di minimizzazione del rischio di ipotensione associato alla CRS.
- Descrizione dei sintomi della CRS, fra cui gravità, frequenza, tempo all'insorgenza, trattamento e risoluzione, nei pazienti trattati con KIMMTRAK.
- Informazioni dettagliate sulle modalità di gestione della CRS in base alla gravità, compresa la raccomandazione di somministrare una premedicazione con corticosteroidi in caso di CRS di grado 2 persistente o ricorrente o di qualsiasi CRS di grado 3.
- Descrizione del programma di esecuzione degli ECG e della gestione richiesta in base ai risultati dell'ECG.
- Raccomandazione di monitorare attentamente i pazienti con malattie cardiache, prolungamento dell'intervallo QT e fattori di rischio di insufficienza cardiaca.
- Informazioni sull'importanza di avvertire i pazienti del rischio di CRS, e della necessità di contattare immediatamente il medico o l'infermiere in caso di sviluppo dei sintomi della CRS.
- Informazioni sull'importanza di segnalare le reazioni avverse, insieme a informazioni dettagliate sulle modalità di segnalazione.

Pacchetto informativo per il paziente

- Foglio illustrativo
- Guida per il paziente

Guida per il paziente

- Informazioni sul rischio di CRS in associazione al trattamento con KIMMTRAK e descrizione dei sintomi.
- Informazioni sull'importanza di contattare immediatamente il medico o l'infermiere in caso di sviluppo dei sintomi della CRS da parte del paziente.
- Informazioni dettagliate sul programma di monitoraggio e sulle implicazioni per il paziente.
- Informazioni sull'importanza di segnalare gli effetti indesiderati, insieme a informazioni dettagliate sulle modalità di segnalazione.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KIMMTRAK 100 microgrammi/0,5 mL concentrato per soluzione per infusione
tebentafusp

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 0,5 mL contiene 100 microgrammi di tebentafusp

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido citrico monoidrato (E330), sodio fosfato monobasico diidrato (E339), mannitolo (E421), trealosio, polisorbato 20 (E432) e acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8° C).
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1630/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

KIMMTRAK 100 mcg/0,5 mL concentrato sterile
tebentafusp
uso e.v. dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

KIMMTRAK 100 microgrammi/0,5 mL concentrato per soluzione per infusione tebentafusp

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è KIMMTRAK e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato KIMMTRAK
3. Come viene somministrato KIMMTRAK
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare KIMMTRAK
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è KIMMTRAK e a cosa serve

KIMMTRAK contiene il principio attivo **tebentafusp**. Tebentafusp è un medicinale contro il cancro composto da due diverse proteine fuse insieme. Una di queste proteine riconosce una proteina bersaglio (antigene) chiamata "Gp100" e vi si lega. La proteina Gp100 è presente a livelli elevati nelle cellule cancerose del melanoma uveale. L'altra proteina riconosce e si lega a una proteina chiamata "CD3". La proteina CD3 è presente su alcune cellule del sistema immunitario del corpo. Legandosi a Gp100 e CD3, KIMMTRAK attiva il sistema immunitario per riconoscere e distruggere le cellule cancerose.

KIMMTRAK viene usato per trattare gli adulti con un raro tipo di cancro dell'occhio chiamato "**melanoma uveale**". Il medicinale viene usato quando il melanoma uveale è cresciuto nonostante il trattamento locale, o quando si è diffuso ad altre parti del corpo.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato KIMMTRAK

Non usi KIMMTRAK se è **allergico** a tebentafusp o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se non è sicuro di essere allergico a uno qualsiasi dei componenti, si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato KIMMTRAK.

Avvertenze e precauzioni

Prima che le venga somministrato KIMMTRAK, informi il medico o l'infermiere di tutte le sue condizioni mediche, specialmente se soffre di:

- problemi cardiaci, inclusa un'alterazione dell'attività elettrica del cuore (prolungamento dell'intervallo QT)

Il medico potrebbe richiedere un esame del sangue chiamato tipizzazione genomica HLA prima del trattamento, per stabilire se KIMMTRAK sia adatto a lei.

Prima che le venga somministrato KIMMTRAK, informi il medico se sta assumendo corticosteroidi per trattare l'insufficienza surrenalica (detta anche "malattia di Addison"). Il medico potrebbe dover aggiustare la dose di corticosteroidi durante il trattamento con KIMMTRAK.

Se osserva uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, durante o dopo il trattamento, informi immediatamente il medico o l'infermiere o richieda assistenza medica urgente:

- febbre, capogiri, sensazione di testa vuota. Questi potrebbero essere i sintomi di una condizione grave chiamata **sindrome da rilascio di citochine**. Altri sintomi della sindrome da rilascio di citochine sono: difficoltà a respirare, nausea, vomito, stanchezza, dolore muscolare, dolore articolare, gonfiore, pressione sanguigna bassa, battito del cuore accelerato o mal di testa;
- prurito sulla pelle, eruzione cutanea, orticaria grave (rigonfiamenti pruriginosi sotto pelle), esfoliazione o desquamazione della pelle, gonfiore del corpo e/o della pelle attorno agli occhi, che potrebbero essere sintomi di **reazioni cutanee (della pelle)**;
- problemi cardiaci come battito cardiaco rapido o irregolare o un'alterazione dell'attività elettrica del cuore che può causare grave irregolarità del ritmo cardiaco sotto forma di palpitazioni, fiato corto, sensazione di testa vuota o capogiri o dolore toracico.

Il medico o l'infermiere la terranno sotto osservazione per rilevare eventuali segni e sintomi di queste reazioni durante e dopo la somministrazione di ogni dose. Se sviluppa problemi gravi, il trattamento potrebbe essere interrotto temporaneamente per essere ripreso quando si sentirà meglio.

Bambini e adolescenti

Non somministri questo medicinale a bambini di età inferiore a 18 anni, poiché le informazioni disponibili sul suo funzionamento in questa fascia di età sono limitate.

Altri medicinali e KIMMTRAK

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

KIMMTRAK non deve essere usato in gravidanza, a meno che lei e il medico concordiate che il beneficio del trattamento con questo medicinale sia superiore ai potenziali rischi. Se è una donna potenzialmente fertile, il medico o l'infermiere le chiederanno di eseguire un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con KIMMTRAK. Se inizia una gravidanza durante il trattamento con KIMMTRAK, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Contracezione

Se è una donna in età fertile, dovrà usare misure contraccettive efficaci per evitare una gravidanza durante il trattamento con KIMMTRAK e per almeno 1 settimana dopo la somministrazione dell'ultima dose. Parli con il medico dei metodi contraccettivi più adatti.

Allattamento

Non allatti al seno durante il trattamento con KIMMTRAK. Non è noto se KIMMTRAK passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che KIMMTRAK influenzi la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se avverte uno stato di malessere durante il trattamento con questo medicinale, aspetti fino a quando non si sentirà di nuovo bene prima di guidare veicoli o usare macchinari.

KIMMTRAK contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè è essenzialmente ‘senza sodio’.

3. Come viene somministrato KIMMTRAK

Questo medicinale le sarà somministrato da un medico o da un infermiere, in ospedale o in una struttura ambulatoriale.

Prima di ogni infusione di KIMMTRAK, potrebbe esserle somministrata un’infusione (flebo) di liquidi per aiutare a prevenire l’abbassamento della pressione sanguigna dovuto alla sindrome da rilascio di citochine (vedere paragrafi 2 e 4).

KIMMTRAK le sarà somministrato da un medico o da un infermiere tramite infusione (flebo) in una vena (via endovenosa) di durata compresa tra 15 e 20 minuti. KIMMTRAK le verrà somministrato **una volta a settimana**, fino a quando il medico riterrà che lei stia traendo beneficio dal trattamento.

La dose raccomandata di KIMMTRAK è:

- giorno 1: 20 microgrammi
- giorno 8: 30 microgrammi
- giorno 15: 68 microgrammi

Successivamente, una volta a settimana: 68 microgrammi

Le prime tre dosi le saranno somministrate in ospedale. Sarà monitorato durante il trattamento e per **almeno 16 ore** dopo la somministrazione di ogni dose, per riconoscere eventuali effetti indesiderati.

Se le prime tre dosi non le causeranno effetti indesiderati gravi o non gestibili, le dosi successive potranno essere somministrate in una struttura ambulatoriale. Sarà monitorato durante il trattamento e per almeno 60 minuti dopo ogni dose. Se ha ricevuto il trattamento con KIMMTRAK in una struttura ambulatoriale per almeno 3 mesi senza pause di durata maggiore di 2 settimane, il monitoraggio dopo ogni dose potrà essere ridotto ad un minimo di 30 minuti.

Se dimentica un appuntamento per la dose successiva di KIMMTRAK, contatti appena possibile il medico o l’infermiere per fissare un nuovo appuntamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all’infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se osserva uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati molto comuni durante o dopo il trattamento, informi immediatamente il medico o l’infermiere o richieda assistenza medica urgente:

- febbre, capogiri, sensazione di testa vuota. Questi potrebbero essere i sintomi di una condizione grave chiamata “sindrome da rilascio di citochine”. Altri sintomi della sindrome da rilascio di citochine sono: difficoltà a respirare, nausea, vomito, stanchezza, dolore muscolare, dolore articolare, gonfiore, pressione sanguigna bassa, battito del cuore accelerato o mal di testa. Questi sintomi si verificano per lo più dopo le prime tre infusioni;
- prurito sulla pelle, eruzione cutanea, orticaria grave (rigonfiamenti pruriginosi sotto pelle), esfoliazione o desquamazione della pelle, gonfiore del corpo e/o della pelle attorno agli occhi, che potrebbero essere sintomi di reazioni cutanee (della pelle). Questi sintomi si verificano per lo più dopo le prime tre infusioni;
- problemi cardiaci come battito cardiaco rapido o irregolare o un’alterazione dell’attività elettrica del cuore che può causare grave irregolarità del ritmo cardiaco sotto forma di palpitazioni, fiato corto, sensazione di testa vuota o capogiri o dolore toracico.

Altri effetti indesiderati

Informi il medico se osserva uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- appetito ridotto
- pizzicore, formicolio o intorpidimento in qualsiasi parte del corpo
- tosse
- diarrea
- stitichezza
- indigestione
- mal di stomaco
- brividi
- difficoltà a dormire (insonnia)
- sintomi simili all'influenza
- incapacità di dormire
- arrossamento della pelle
- pressione sanguigna alta
- pelle secca
- cambiamenti del colore della pelle
- pelle arrossata
- riduzione dei livelli di fosfato nel sangue
- riduzione dei livelli di magnesio nel sangue
- riduzione dei livelli di sodio nel sangue
- riduzione dei livelli di calcio nel sangue
- riduzione dei livelli di potassio nel sangue
- riduzione dell'emoglobina nel sangue
- aumento dei livelli di enzimi epatici nel sangue, che potrebbe essere un segno di un problema al fegato
- aumento dei livelli di bilirubina nel sangue, che potrebbe essere un segno di un problema al fegato
- aumento dei livelli dell'enzima pancreatico lipasi nel sangue, che potrebbe essere un segno di un problema al pancreas
- riduzione dei livelli di globuli bianchi nel sangue
- dolore alla schiena, alle braccia o alle gambe

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infezione del naso e della gola
- dolore alla bocca e alla gola
- perdita di capelli
- sudorazione eccessiva durante la notte
- ansia
- cambiamenti del gusto
- cambiamenti o irregolarità del ritmo cardiaco
- fiato corto
- spasmi muscolari
- aumento dei livelli dell'enzima pancreatico amilasi nel sangue
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue, che può essere un segno di un problema ai reni
- aumento dei livelli dell'enzima epatico gamma-glutamilttransferasi nel sangue
- aumento dei livelli di globuli bianchi nel sangue
- aumento dei livelli di enzimi epatici nel sangue
- aumento dei livelli di fosfatasi alcalina nel sangue
- aumento dei livelli di glucosio nel sangue

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- aumento dei livelli di potassio, fosfato e acido urico nel sangue, che è un segno di morte delle cellule cancerose
- fastidio o dolore al torace, che può essere un segno di un problema al cuore
- insufficienza cardiaca (fiato corto, fastidio al torace, gonfiore di gambe e caviglie)
- alterazioni dell'attività elettrolitica del cuore che possono portare a grave irregolarità del ritmo cardiaco

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare KIMMTRAK

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

I flaconcini non aperti devono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Se non utilizzata immediatamente, l'infusione precedentemente preparata può essere conservata a una temperatura inferiore a 30 °C per un massimo di 4 ore, o a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 24 ore dal momento della preparazione/diluizione fino al termine della somministrazione.

Non usi questo medicinale se nota segni visibili di deterioramento (ad es. presenza di particelle, cambiamento di colore).

Non conservi il medicinale non utilizzato per il riutilizzo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene KIMMTRAK

- Il principio attivo è tebentafusp. Ogni flaconcino da 0,5 mL di concentrato contiene 100 microgrammi di tebentafusp.
- Gli altri componenti sono acido citrico monoidrato (E330), sodio fosfato monobasico diidrato (E339), mannitolo (E421), trealosio, polisorbato 20 (E432) e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di KIMMTRAK e contenuto della confezione

KIMMTRAK concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) è una soluzione limpida, da incolore a leggermente giallognola, in flaconcino monodose.

La confezione contiene 1 flaconcino in vetro per scatola.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Immunocore Ireland Limited
Unit 1, Sky Business Centre

Dublin 17, D17 FY82
Irlanda

Produttore

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

BE, BG, CZ, DE, DK, EE, IE, FR, HR, IT, CY,
LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI,
SK, FI, SE, UK-NI:

Immunocore Ireland Limited
Ирландия/Irsko/Irland/Ιρλανδία/Irimaa/Irlanti/Irl-
ande/Irska/Írország/Írland/Irlanda/Airija/Īrija/L-
Irlanda/Ierland/Irlandia/Írsko/Irska

Tél/Tel/Tel./Тел./Tlf/Tηλ/Sími/Puh: +3531 691
5450

EL:

Medison Pharma Greece Μονοπρωσωπη
Ανωνυμη Εταιρεία
Τηλ: +30 210 0100 188

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Importante: Prima dell'uso, consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Precauzioni generali

La soluzione per infusione deve essere preparata da un operatore sanitario utilizzando una tecnica asettica adeguata per tutta la durata della manipolazione di questo medicinale.

Non utilizzare dispositivi di trasferimento a circuito chiuso (CSTD) per la preparazione delle dosi della soluzione per infusione di KIMMTRAK.

I medicinali per somministrazione parenterale e le sacche per infusione devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per rilevare la presenza di particolato o alterazioni del colore, laddove la soluzione e il contenitore lo consentano.

Preparazione

KIMMTRAK deve essere diluito prima della somministrazione endovenosa. Ciascun flaconcino di KIMMTRAK è solo monouso. NON agitare il flaconcino di KIMMTRAK.

Prima della preparazione di KIMMTRAK per la somministrazione, assicurarsi di avere a disposizione i seguenti materiali:

- siringhe sterili da 1 mL con gradazioni da 2 decimali;
- aghi sterili;
- albumina umana alle concentrazioni disponibili a livello locale, fra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, 4% (40 g/L), 5% (50 g/L), 20% (200 g/L), 25% (250 g/L);
- una sacca per infusione da 100 mL contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%):
 - la sacca per infusione deve essere composta da poliolefine (PO) [quali polietilene (PE) e polipropilene (PP)] o polivinilcloruro (PVC);
- un set di infusione sterile, apirogeno, con filtro in linea da 0,2 micron a basso legame proteico per la somministrazione della sacca per infusione finale.

Diluizione e somministrazione

La preparazione della dose finale di KIMMTRAK richiede un processo a due fasi.

Fase 1. Preparazione della sacca per infusione

Utilizzando una tecnica asettica, preparare la sacca per infusione come illustrato di seguito:

- a. Utilizzando una siringa da 1 mL e un ago sterile, aspirare il volume calcolato di albumina umana nella siringa (vedere Tabella 1, sotto) e aggiungerlo alla sacca per infusione da 100 mL contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), in modo da ottenere una concentrazione finale di albumina umana compresa tra 225 mcg/mL e 275 mcg/mL.

Tabella 1. Esempi di possibili volumi da prelevare per diverse concentrazioni di albumina umana

Concentrazione dell'albumina umana	Intervallo di volume accettabile da aggiungere a una sacca per infusione da 100 mL per ottenere una concentrazione di albumina umana compresa tra 225 mcg/mL e 275 mcg/mL
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. Miscelare delicatamente e omogeneamente la soluzione diluita, completando i passaggi seguenti.
 - i. Capovolgere la sacca per infusione in modo che la porta di ingresso sia posizionata nella parte superiore della sacca, e picchiettare il lato del tubo collegato alla porta per garantire che eventuali residui di soluzione vengano rilasciati nella soluzione bulk.
 - ii. Miscelare ruotando delicatamente la sacca di 360 gradi nel senso della lunghezza rispetto alla posizione capovolta per almeno 5 volte. NON agitare la sacca per infusione.
 - iii. Ripetere i passaggi (i) e (ii) per altre tre volte.

Fase 2. Preparazione della soluzione per infusione di KIMMTRAK

- c. Utilizzando una siringa da 1 mL e un ago sterile, prelevare il volume di KIMMTRAK 100 microgrammi/0,5 mL necessario a ottenere la dose richiesta (come illustrato nella Tabella 2, sotto), e aggiungerlo alla sacca per infusione da 100 mL precedentemente preparata, contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) e albumina umana.

- d. NON lavare né l'ago né la siringa prima del trasferimento. Smaltire il flaconcino contenente la parte non utilizzata di KIMMTRAK in conformità alla normativa locale vigente. Non preparare più di una dose con lo stesso flaconcino.

Tabella 2. Volumi necessari di KIMMTRAK, da aggiungere alla sacca per infusione

Giorno di trattamento	Dose (mcg) di KIMMTRAK	Volume (mL) di KIMMTRAK
Giorno 1	20	0,10
Giorno 8	30	0,15
Giorno 15 e, successivamente, una volta a settimana	68	0,34

- e. Miscelare la sacca per infusione, seguendo la stessa procedura illustrata alla fase 1b.

Somministrazione

- KIMMTRAK deve essere somministrato unicamente mediante infusione endovenosa.
- Avviare immediatamente l'infusione, di durata compresa tra 15 e 20 minuti, attraverso una linea endovenosa dedicata, utilizzando un set di infusione sterile, apirogeno, con filtro in linea da 0,2 micron a basso legame proteico. Somministrare al paziente l'intero contenuto della sacca per infusione di KIMMTRAK.
- Al termine dell'infusione di KIMMTRAK, lavare la linea di infusione con un volume adeguato di soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), per assicurare che l'intero contenuto della sacca per infusione sia stato somministrato. KIMMTRAK non deve essere somministrato mediante infusione endovenosa rapida o in bolo. Non miscelare KIMMTRAK con altri medicinali, né somministrare altri medicinali attraverso la stessa linea endovenosa.

Conservazione della sacca per infusione preparata

- KIMMTRAK non contiene conservanti. La sacca per infusione preparata deve essere somministrata entro 4 ore dal momento della preparazione, compresa la durata dell'infusione. Nell'arco delle 4 ore, la sacca per infusione di KIMMTRAK deve essere mantenuta a una temperatura inferiore a 30 °C.
- Se non utilizzata immediatamente, la sacca per infusione di KIMMTRAK deve essere conservata in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2° C e 8° C per un massimo di 24 ore dal momento della preparazione, comprensive del tempo necessario per portare la sacca per infusione a temperatura ambiente e della durata dell'infusione.
- Una volta estratta dal frigorifero, la sacca per infusione di KIMMTRAK non deve essere nuovamente refrigerata. Gettare la soluzione di KIMMTRAK non utilizzata una volta trascorso il tempo di conservazione raccomandato.