

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KIMMTRAK 100 microgramos/0,5 ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de 0,5 ml contiene 100 microgramos de tebentafusp, que corresponden a una concentración antes de la dilución de 200 µg/ml.

Tebentafusp es una proteína de fusión producida mediante tecnología de ADN recombinante en células de *Escherichia coli*.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta, contenida en un vial unidosis.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

KIMMTRAK está indicado en monoterapia para el tratamiento del melanoma uveal irresecable o metastásico en pacientes adultos con antígeno leucocitario humano (HLA)-A*02:01 positivo.

4.2 Posología y forma de administración

KIMMTRAK debe administrarse bajo la dirección y la supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos antineoplásicos y que esté preparado para tratar un síndrome de liberación de citocinas en un entorno con acceso inmediato a un equipo completo de reanimación. Se recomienda la hospitalización durante al menos las tres primeras perfusiones de KIMMTRAK (ver sección 4.4).

Los pacientes que reciban KIMMTRAK deben tener un genotipo HLA-A*02:01 determinado por un método validado de genotipado del HLA.

Posología

La dosis recomendada de KIMMTRAK es de 20 microgramos el día 1, 30 microgramos el día 8, 68 microgramos el día 15 y 68 microgramos una vez a la semana a partir de entonces (ver sección 6.6). El tratamiento con KIMMTRAK debe continuar mientras el paciente obtenga beneficio clínico y no haya toxicidad inaceptable (ver sección 5.1).

Medicación previa

Para minimizar el riesgo de hipotensión asociada con el síndrome de liberación de citocinas (SLC), antes de empezar la perfusión con KIMMTRAK, se deben administrar líquidos por vía intravenosa en función de la evaluación clínica y el estado de volemia del paciente.

En pacientes con insuficiencia suprarrenal preexistente que reciben tratamiento de mantenimiento con corticoesteroides sistémicos, debe considerarse un ajuste de la dosis del corticoesteroide para controlar el riesgo de hipotensión.

Ajustes de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de KIMMTRAK. Se debe interrumpir o suspender el tratamiento con KIMMTRAK para tratar las reacciones adversas, como se describe en la tabla 1 y la tabla 2.

Si se sospecha de SLC, los síntomas deben identificarse y tratarse rápidamente según las recomendaciones de la tabla 1. La tabla 2 contiene las guías de tratamiento para las reacciones cutáneas agudas.

Tabla 1: Guía para la clasificación y el tratamiento del SLC

Grado del SLC*	Tratamiento
Grado 1 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Sin hipotensión ni hipoxia	Continuar el tratamiento y administrar tratamiento sintomático. Vigilar el aumento de la gravedad del SLC.
Grado 2 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Hipotensión que responde a la administración de líquidos y no requiere vasopresores La necesidad de oxígeno incluye oxigenoterapia de bajo flujo con cánula nasal (aporte de oxígeno ≤ 6 l/min) o con oxígeno indirecto	- Continuar el tratamiento y administrar líquidos en bolo intravenoso y oxigenoterapia de bajo flujo con cánula nasal o mediante oxígeno indirecto, según se necesite. - Si la hipotensión y la hipoxia no mejoran en 3 horas o el SLC empeora, administrar una dosis alta de corticoesteroide por vía intravenosa (p. ej., 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente). - Para el SLC de grado 2 persistente (de 2 a 3 horas de duración) o recurrente (aparición de SLC de grado ≥ 2 con más de una dosis), administrar medicación previa con corticoesteroides (p. ej., 4 mg de dexametasona o equivalente) al menos 30 minutos antes de la siguiente dosis.

Grado del SLC*	Tratamiento
Grado 3 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Requiere vasopresores con o sin vasopresina Requiere oxigenoterapia de alto flujo con cánula nasal (aporte de oxígeno $> 6\text{ l/min}$), mascarilla facial, mascarilla con reservorio o mascarilla Venturi	• Interrumpir el tratamiento con KIMMTRAK hasta que el SLC y sus secuelas desaparezcan. • Administrar una dosis alta de corticoesteroide por vía intravenosa (p. ej., 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente). • Administrar tocilizumab según se necesite - Peso del paciente $\leq 30\text{ kg}$: 12 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora - Peso del paciente $\geq 30\text{ kg}$: 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (dosis máxima de 800 mg) • Reanudar el tratamiento con KIMMTRAK a la misma dosis (es decir, no aumentar la dosis si el SLC de grado 3 apareció durante el aumento gradual inicial de la dosis; reanudar el aumento gradual una vez que se tolere la dosis). • Para el SLC de grado 3, se debe administrar medicación previa con corticoesteroides (p. ej., 4 mg de dexametasona o equivalente) al menos 30 minutos antes de la siguiente dosis.
Grado 4 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Requiere múltiples vasopresores (excluida la vasopresina) Requiere presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica).	• Suspender de manera permanente el tratamiento con KIMMTRAK. • Administrar un corticoesteroide por vía intravenosa (p. ej., 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente).

* Basado en los criterios de clasificación del SLC de la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (ASTCT) (Lee et al., 2019).

Tabla 2: Tratamiento recomendado y modificaciones de la dosis para las reacciones cutáneas agudas

Reacciones adversas	Gravedad ^a	Tratamiento
Reacciones cutáneas agudas (ver sección 4.4)	Grado 2	• Interrumpir el tratamiento con KIMMTRAK hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales. • Administrar tratamiento antipruriginoso (p. ej., antihistamínico no sedante de acción prolongada). • Administrar tratamiento tópico con corticoesteroides para la erupción sintomática que no responde al tratamiento antipruriginoso. • En el caso de síntomas persistentes, administrar esteroides sistémicos. • Reanudar el aumento gradual de la dosis de KIMMTRAK si la dosis actual es menor de 68 µg o reanudar el tratamiento a la misma dosis si el aumento gradual ha finalizado.
	Grado 3	• Interrumpir el tratamiento con KIMMTRAK hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales. • Administrar tratamiento tópico con corticoesteroides y corticoesteroides orales. • En el caso de reacciones persistentes que no respondan a los esteroides orales, considerar el uso de un corticoesteroide por vía intravenosa (p. ej., 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente). • Reanudar el tratamiento con KIMMTRAK a la misma dosis (es decir, no aumentar la dosis gradualmente si han aparecido reacciones cutáneas de grado 3 durante el aumento gradual inicial de la dosis; reanudar el aumento gradual una vez que se tolere la dosis).
	Grado 4	• Suspender de forma permanente el tratamiento con KIMMTRAK. • Administrar tratamiento con corticoesteroides por vía intravenosa. (p. ej., 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente).

^a Basada en los Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, versión 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de KIMMTRAK en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Insuficiencia renal

Según los análisis de seguridad y eficacia, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal de leve a moderada. No se puede hacer ninguna recomendación posológica para los pacientes con insuficiencia renal grave debido a la falta de datos farmacocinéticos; por consiguiente, la administración en pacientes con insuficiencia renal grave se debe realizar con precaución y bajo estrecha vigilancia (ver sección 5.2).

Pacientes con antecedentes de enfermedades cardíacas

No se ha estudiado KIMMTRAK en pacientes con antecedentes de enfermedades cardíacas relevantes. Los pacientes con enfermedades cardíacas, prolongación del intervalo QT y factores de riesgo de insuficiencia cardíaca deben mantenerse bajo estrecha vigilancia (ver sección 4.4).

Forma de administración

KIMMTRAK es para uso intravenoso. El periodo de perfusión recomendado es 15 a 20 minutos.

KIMMTRAK requiere dilución con una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) que contenga albúmina humana para perfusión intravenosa. Cada vial de KIMMTRAK está previsto exclusivamente para uso como dosis única. No agitar el vial de KIMMTRAK.

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

Tres primeras dosis de tratamiento

Las tres primeras dosis de KIMMTRAK deben administrarse en un entorno hospitalario con vigilancia durante la noche de los signos y síntomas del SLC durante al menos 16 horas. Se deben vigilar las constantes vitales antes de la administración y al menos cada 4 horas hasta la remisión de los síntomas. Si está clínicamente indicado, se debe realizar una vigilancia más frecuente o prolongar la hospitalización.

Si los pacientes experimentan hipotensión de grado 3 o 4 durante alguna de las tres primeras perfusiones de KIMMTRAK, deberán ser vigilados cada hora durante al menos 4 horas en un servicio ambulatorio en las tres siguientes perfusiones.

Dosis de tratamiento posteriores

Una vez tolerado el nivel de dosis de 68 μg (es decir, ausencia de hipotensión de grado ≥ 2 que requiera intervención médica), las siguientes dosis pueden administrarse en un servicio ambulatorio apropiado. Se debe mantener a los pacientes en observación un mínimo de 60 minutos después de cada perfusión. En el caso de los pacientes que hayan recibido tratamiento ambulatorio con KIMMTRAK durante al menos 3 meses y no hayan experimentado ninguna interrupción mayor de 2 semanas, se podrá reducir la vigilancia ambulatoria después de la perfusión a un mínimo de 30 minutos para las siguientes dosis.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

La mayoría de los pacientes padeció SLC tras las perfusiones con tebentafusp. El diagnóstico de SLC se basó con mayor frecuencia en la pirexia seguida de hipotensión y rara vez en la hipoxia. Otros síntomas observados frecuentemente fueron escalofríos, náuseas, vómitos, fatiga y cefalea. El SLC se ha asociado a disfunción de órganos, incluidas las disfunciones hepática, renal, pancreática, cardíaca y pulmonar.

En la mayoría de los casos, el SLC empezó el día de la perfusión con una mediana de tiempo hasta la remisión de 2 días. Se observó pirexia en casi todos los casos de SLC; en estos pacientes, el aumento de la temperatura corporal se produjo generalmente en las 8 primeras horas tras la perfusión con tebentafusp. El SLC casi nunca (1,2 %) requirió suspender el tratamiento.

Se deben vigilar los signos y síntomas del SLC en los pacientes durante al menos 16 horas tras las tres primeras perfusiones de tebentafusp en un centro hospitalario con acceso inmediato a medicamentos y equipos de reanimación para tratar el SLC. Si se observa SLC, se debe iniciar de inmediato el tratamiento de apoyo, incluyendo antipiréticos, líquidos por vía intravenosa, tocilizumab o corticoesteroides, para evitar su progresión a acontecimientos graves o potencialmente mortales, y se debe continuar la vigilancia hasta la remisión.

En las siguientes dosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes tras el tratamiento para identificar de manera temprana los signos y síntomas del SLC (ver sección 4.2, Forma de administración). Los pacientes con comorbilidades, como los trastornos cardiovasculares, presentan un mayor riesgo de secuelas asociadas con el SLC.

El tratamiento con tebentafusp no se ha estudiado en pacientes con enfermedades cardíacas clínicamente relevantes (ver sección 5.1). En función de la persistencia y la gravedad del SLC, se debe interrumpir o suspender el tratamiento con tebentafusp (ver sección 4.2, tabla 1).

Reacciones cutáneas agudas

Se han notificado reacciones cutáneas agudas con la perfusión de tebentafusp, las cuales podrían estar relacionadas con el mecanismo de acción del fármaco y con la expresión de la gp100 en los melanocitos normales de la piel. Las reacciones cutáneas agudas consistieron principalmente en erupción, prurito, eritema y edema cutáneo (ver sección 4.8).

Estas reacciones aparecieron habitualmente después de cada una de las tres primeras perfusiones con tebentafusp, y la gravedad y la frecuencia disminuyeron con el tiempo. La mayoría de los síntomas remitió sin necesidad de corticoesteroides sistémicos y sin dejar secuelas a largo plazo.

Las reacciones cutáneas agudas se pueden tratar con antihistamínicos y corticoesteroides tópicos. Para los síntomas persistentes o graves, se puede contemplar el uso de esteroides sistémicos. El tratamiento de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas puede conllevar el retraso temporal de las siguientes dosis de tebentafusp (ver sección 4.2, tabla 2).

Enfermedades cardíacas

Se han observado episodios cardíacos tales como taquicardia sinusal y arritmia en pacientes que han recibido tratamiento con tebentafusp (ver sección 4.8). Los pacientes con trastornos cardiovasculares preexistentes pueden presentar un riesgo mayor de secuelas asociadas al SLC y deben mantenerse bajo estrecha vigilancia. Se debe evaluar y tratar rápidamente a todo paciente que presente signos o síntomas compatibles con episodios cardíacos. Además, se debe administrar el tratamiento apropiado para un posible SLC subyacente como factor precipitante.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT después del tratamiento con tebentafusp (ver sección 4.8). El tratamiento con tebentafusp se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o de predisposición a dicho trastorno y en pacientes que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Se debe realizar un electrocardiograma (ECG) a todos los pacientes antes y después del tratamiento con tebentafusp durante las tres primeras semanas de tratamiento y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms o aumenta en ≥ 60 ms con respecto al valor inicial, se debe interrumpir el tratamiento con tebentafusp y administrar tratamiento a los pacientes para todo factor precipitante subyacente, incluidas las anomalías electrolíticas. Se debe reanudar el tratamiento con tebentafusp una vez que el intervalo QTcF mejore hasta valores < 500 ms o hasta que alcance una diferencia < 60 ms con respecto al valor inicial. En función de la persistencia y la gravedad del episodio cardíaco y el posible SLC asociado, se debe interrumpir o suspender el tratamiento con tebentafusp (ver sección 4.2, tabla 1).

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con tebentafusp y al menos durante la semana posterior a la última dosis (ver sección 4.6).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por mililitro; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones con tebentafusp.

El inicio del tratamiento con tebentafusp provoca una liberación transitoria de citocinas que puede inhibir las enzimas CYP450. El mayor riesgo de interacción medicamentosa se produce en las primeras 24 horas posteriores a las tres primeras dosis de tebentafusp en pacientes que reciben de manera concomitante sustratos de CYP450, especialmente aquellos con un índice terapéutico estrecho. A estos pacientes se les deben realizar controles de toxicidad (p. ej., warfarina) o de concentraciones de fármacos (p. ej., ciclosporina). Se debe ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes según se necesite.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con tebentafusp y al menos durante una semana después de recibir la última dosis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de tebentafusp en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción en animales con tebentafusp (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar tebentafusp durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Antes de iniciar el tratamiento con tebentafusp, se debe comprobar si las mujeres en edad fértil están embarazadas.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de tebentafusp/metabolitos en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tebentafusp.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre la fertilidad con tebentafusp (ver sección 5.3). Se desconoce el efecto de tebentafusp en la fertilidad masculina y femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tebentafusp sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con KIMMTRAK fueron síndrome de liberación de citocinas (88 %), erupción (85 %), pirexia (79 %), prurito (72 %), fatiga (66 %), náuseas (56 %), escalofríos (55 %), dolor abdominal (49 %), edema (49 %), hipo/hiperpigmentación (48 %), hipotensión (43 %), piel seca (35 %), cefalea (32 %) y vómitos (34 %).

Las reacciones adversas conllevaron la suspensión permanente del tratamiento con KIMMTRAK en el 4 % de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la suspensión del tratamiento con KIMMTRAK fue el síndrome de liberación de citocinas.

Las reacciones adversas que conllevaron la interrupción de al menos una dosis se produjeron en el 26 % de los pacientes tratados con KIMMTRAK (con dosis semanales) y el resultado fue de una mediana de una dosis omitida. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la pauta posológica en ≥ 2 % de los pacientes fueron fatiga (3 %; grado 1-3), pirexia (2,7 %; grado 1-3), alanina aminotransferasa elevada (2,4 %; grado 1-4), aspartato aminotransferasa elevada (2,4 %; grado 1-3), dolor abdominal (2,1 %; grado 1-3) y lipasa elevada (2,1 %; grado 1-3).

Las reacciones adversas que conllevaron la modificación de al menos una dosis se produjeron en el 4,2 % de los pacientes del grupo de tratamiento con KIMMTRAK. Las reacciones adversas que requirieron la modificación de la dosis en ≥ 1 % de los pacientes fueron síndrome de liberación de citocinas (1,9 %; grado 1-3) e hipotensión (1,1 %; grado 2-4).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 3 se resumen las reacciones adversas que se produjeron en 378 pacientes con melanoma uveal metastásico participantes en dos estudios clínicos (IMCgp100-102 e IMCgp100-202) que recibieron la pauta posológica recomendada de KIMMTRAK de 20 microgramos el día 1, 30 microgramos el día 8, 68 microgramos el día 15 y 68 microgramos semanales a partir de entonces.

La frecuencia de las reacciones adversas al medicamento se enumera según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA en el nivel de término preferente. Las frecuencias de aparición de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$) y muy raras ($< 1/10\,000$). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes tratados con KIMMTRAK en monoterapia

	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Nasofaringitis
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy frecuentes	Síndrome de liberación de citocinas ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipopotasemia
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio
Frecuentes	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea ² , mareo, parestesia
Frecuentes	Trastorno del gusto
Trastornos cardiacos	
Muy frecuentes	Taquicardia ²
Frecuentes	Arritmia ² , fibrilación auricular ²
Poco frecuentes	Angina de pecho ² , insuficiencia cardiaca ²
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hipotensión ² , rubor, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos, disnea
Frecuentes	Dolor orofaríngeo, hipoxia ²
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas ² , vómitos ² , diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción, prurito, piel seca, hipo/hiperpigmentación ⁴ , eritema
Frecuentes	Alopecia, sudores nocturnos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor en una extremidad
Frecuentes	Espasmo muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia ² , fatiga ³ , escalofríos ² , edema ⁵ , síndromeseudogripal
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Aspartato aminotransferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, lipasa elevada, anemia, recuento de linfocitos disminuido, fosfato en sangre disminuido, creatinina en sangre elevada

Frecuentes	Amilasa elevada, gamma-glutamyltransferasa elevada, recuento de leucocitos elevado, fosfatasa alcalina en sangre elevada, glucosa en sangre elevada
Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma

¹ El SLC se determinó utilizando los criterios de clasificación del SLC de la ASTCT (Lee et al., 2019).

Se incluye el SLC determinado en lugar del SLC notificado por el investigador.

² Es posible que algunos acontecimientos estén asociados al SLC o sean acontecimientos notificados de manera aislada.

³ Incluye fatiga y astenia.

⁴ Incluye acromotriquia adquirida, efélides, cambio de color de las pestañas, hipopigmentación de las pestañas, cambios de color del pelo, léntigo, trastorno de la pigmentación, despigmentación retiniana, despigmentación de la piel, cambio de color de la piel, hiperpigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel, léntigo solar y vitiligo.

⁵ Incluye edema ocular, hinchazón ocular, edema palpebral, hinchazón periorbitaria, edema periorbitario, hinchazón del párpado, edema faríngeo, edema labial, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, hinchazón periférico, hinchazón e hinchazón facial.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

En el estudio clínico IMCpg100-202, se produjo síndrome de liberación de citocinas (determinado según la clasificación de la ASTCT de 2019) en el 89 % de los pacientes tratados con KIMMTRAK. La incidencia global del SLC incluyó un 12 % de acontecimientos de grado 1, un 76 % de grado 2 y un 0,8 % de grado 3. Los síntomas observados con mayor frecuencia en el SLC fueron escalofríos, náuseas, vómitos, fatiga, hipotensión y cefalea. Los acontecimientos de grado 3 que pueden observarse asociados con el SLC son taquicardia, hipoxia, angina de pecho, aleteo auricular y disfunción del ventrículo izquierdo.

La mayoría de los episodios de SLC (84 %) se iniciaron el día de la perfusión. La mediana de tiempo de remisión del SLC fue de 2 días. En raras ocasiones (1,2 %), el SLC requirió suspender el tratamiento. Todos los síntomas del SLC fueron reversibles y se trataron en su mayoría con administración de líquidos por vía intravenosa, antipiréticos o una dosis única de corticoesteroide. Dos pacientes (0,8 %) recibieron tocilizumab.

Para consultar el manejo clínico del SLC, ver sección 4.2, tabla 1.

Reacciones cutáneas agudas

En el Estudio IMCgp100-202, se produjeron reacciones cutáneas agudas en el 91 % de los pacientes tratados con KIMMTRAK, como erupción de cualquier grado (83 %), prurito (69 %), eritema (25 %) y edema cutáneo (27 %). La mayoría de las reacciones cutáneas fueron de grado 1 (28 %) o 2 (44 %), y algunos pacientes tratados con KIMMTRAK padecieron acontecimientos de grado 3 (21 %). Entre los pacientes en los que se observó erupción, estos padecieron con frecuencia erupción (55 %), erupción maculopapular (31 %) y exfoliación cutánea (21 %). Las reacciones adversas de grado 3 de erupción se notificaron en el 5 % de los pacientes, e incluyeron erupción (2,4 %) y erupción maculopapular (1,6 %).

Las reacciones cutáneas agudas se produjeron normalmente después de cada una de las tres primeras perfusiones de KIMMTRAK, con una disminución de la frecuencia de las reacciones de grado ≥ 3 (dosis 1: 17 %; dosis 2: 10 %; dosis 3: 8 %; dosis 4: 3 %). La mediana de tiempo de inicio de las reacciones cutáneas agudas fue de 1 día en los pacientes tratados con KIMMTRAK y la mediana de tiempo de mejora a grado ≤ 1 fue de 6 días.

Para consultar el manejo clínico de las reacciones cutáneas agudas, ver sección 4.2, tabla 2.

Enzimas hepáticas elevadas

En el Estudio IMCgp100-202, en el que el 95 % de los pacientes tenían metástasis hepática preexistente, se observó un aumento de ALT/AST hasta un grado ≥ 1 en el 65 % de los pacientes tratados con KIMMTRAK. Se notificaron elevaciones en la bilirrubina en el 27 % de los pacientes, principalmente asociadas con el aumento de tamaño de la metástasis hepática. La mayoría de las elevaciones de ALT/AST de grado 3 o 4 se produjeron generalmente en las tres primeras perfusiones de KIMMTRAK. La mayoría de los pacientes que tuvieron elevaciones de ALT/AST de grado 3 o 4 mejoraron a un grado ≤ 1 en 7 días.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos antifármaco (AAF) contra tebentafusp surgidos durante el tratamiento en el 33 % y el 29 % de los pacientes que recibieron tebentafusp en todas las dosis en los estudios IMCgp100-102 y IMC100-202, respectivamente. La mediana de tiempo de inicio de la formación de AAF fue de 6 a 9 semanas después de iniciar el tratamiento con tebentafusp.

No se demostró ningún efecto de los AAF sobre la seguridad o la eficacia del tebentafusp, aunque el pequeño número de pacientes que presentaron títulos altos de AAF impide extraer conclusiones sólidas sobre su efecto clínico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

No existe información relativa a una sobredosis con tebentafusp. En caso de sobredosis, se deben controlar los signos y síntomas de reacciones adversas en los pacientes e iniciar de inmediato un tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antineoplásicos, otros fármacos antineoplásicos, código ATC: **no se ha asignado aún**

Mecanismo de acción

Tebentafusp es una proteína de fusión biespecífica, que consta de un receptor de linfocitos T (RLT; dominio marcador) fusionado a un fragmento de anticuerpo dirigido al CD3 (grupo de diferenciación 3; dominio efector). El extremo del RLT se une con elevada afinidad a un péptido gp100 que presenta el antígeno leucocitario humano A*02:01 (HLA-A*02:01) en la superficie de las células cancerosas del melanoma uveal, y el dominio efector se une al receptor CD3 en el linfocito T policlonal.

Cuando el dominio marcador RLT de tebentafusp se une a las células del melanoma uveal y el dominio efector CD3 se une a los linfocitos T policlonales, se forma una sinapsis inmunitaria. Esta sinapsis inmunitaria produce la redirección y la activación de los linfocitos T policlonales

independientemente de su especificidad nativa por el RLT. Los linfocitos T policlonales activados por tebentafusp liberan citocinas inflamatorias y proteínas citolíticas, lo que produce la lisis directa de las células tumorales del melanoma uveal.

Efectos farmacodinámicos

Se ha observado una disminución transitoria y clínicamente irrelevante en el recuento de linfocitos en sangre tras el tratamiento con tebentafusp. Los linfocitos disminuyeron el día después de las tres primeras dosis y volvieron a los valores iniciales antes de administrar las siguientes dosis.

Después del tratamiento con tebentafusp, se observaron aumentos transitorios de los niveles séricos de citocinas proinflamatorias y quimiocinas en las muestras recogidas tras las tres primeras dosis. Los niveles máximos se observaron entre 8 y 24 horas después del tratamiento con tebentafusp, y los niveles volvieron a los valores iniciales antes de administrar las siguientes dosis.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio IMCgp100-202: Melanoma uveal metastásico sin tratamiento previo

El estudio IMCgp100-202 fue un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado en el que participaron pacientes positivos para el HLA-A*02:01 con melanoma uveal metastásico que no habían recibido tratamiento sistémico previo. Los pacientes no podían haber recibido tratamiento previo sistémico o localizado (dirigido al hígado) para el melanoma uveal metastásico, excepto la resección quirúrgica de la enfermedad oligometastásica. Se excluyó a los pacientes con presencia de metástasis cerebral sintomática o sin tratar, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) > 470 ms o síndrome de QT largo congénito, infarto agudo de miocardio o angina de pecho inestable menos de 6 meses antes del inicio del tratamiento.

Los pacientes fueron asignados al azar (2:1) para recibir semanalmente tebentafusp en perfusión intravenosa, de acuerdo con la pauta posológica intrapaciente recomendada en la sección 4.2 o el tratamiento de elección del investigador (pembrolizumab, ipilimumab o dacarbazina) a las dosis aprobadas de dichos fármacos hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Los pacientes podían recibir tratamiento con tebentafusp, pembrolizumab o ipilimumab más allá de la progresión de la enfermedad si se encontraban clínicamente estables, obtenían un beneficio clínico y no mostraban signos de toxicidad inaceptable según el criterio del investigador. Se permitieron interrupciones del tratamiento de hasta 2 semanas consecutivas. La aleatorización se estratificó por el estado de la lactato deshidrogenasa (LDH), un factor pronóstico conocido del melanoma uveal irresecable o metastásico.

La variable primaria de la eficacia fue la supervivencia global (SG) en todos los pacientes aleatorizados en el estudio. Las evaluaciones del tumor se llevaron a cabo cada 12 semanas. Otras variables adicionales de la eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador. Se aleatorizaron 378 pacientes: 252 al grupo de tratamiento con tebentafusp y 126 al grupo del tratamiento de elección del investigador (pembrolizumab: 82 %; ipilimumab: 12 %; o dacarbazina: 6 %). La mediana de edad fue de 64 años (rango de 23 a 92 años); el 49,5 % de los pacientes tenían ≥ 65 años, el 87 % eran de raza blanca y el 50 % eran mujeres. El estado funcional (ECOG) inicial fue 0 (72 %), 1 (20,4 %) o 2 (0,3 %); el 36 % presentaba un nivel elevado de LDH y el 95 % tenía metástasis hepática.

En este estudio IMCgp100-202, el 43 % de los pacientes recibió tratamiento con tebentafusp más allá de la progresión sin que se identificaran nuevas señales de seguridad. La mediana de duración del tratamiento con tebentafusp más allá de la progresión fue de 8 semanas. Del total de perfusiones de tebentafusp administradas durante el estudio, el 21,5 % se administró después de la progresión.

Una vez finalizado el análisis de la variable primaria de la eficacia, se permitió el cambio de los pacientes del grupo de elección del investigador al tratamiento con tebentafusp. Con una mediana de duración del seguimiento de 22,4 meses, la SG actualizada continuó siendo favorable al grupo del tebentafusp (HR = 0,58; IC del 95 %: 0,44, 0,77). En el momento del análisis, 16 pacientes habían cambiado al tratamiento con tebentafusp.

Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 4 y en la figura 1. La figura 1 representa un análisis con 3 años de seguimiento. En el momento de este análisis, 16 pacientes del grupo de control han cambiado al tratamiento con tebentafusp.

Tabla 4: Resultados de eficacia en el estudio IMCgp100-202

Variables primarias y secundarias	KIMMTRAK (N = 252)	Tratamiento de elección del investigador (N = 126)
Supervivencia global (SG) ¹		
Número de defunciones	87 (34,5 %)	63 (50 %)
Mediana de meses (IC del 95 %)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
HR (IC del 95 %) ^{2, 4}	0,51 (0,37; 0,71)	
Valor de p estratificado (log-rank) ²	p = < 0,0001	
Supervivencia libre de progresión (SLP) ^{3, 4}		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	198 (78,6 %)	97 (77 %)
Mediana en meses (IC del 95 %)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (IC del 95 %) ⁴	0,73 (0,58; 0,94)	
Valor de p estratificado (log-rank) ²	p = 0,0139	
Tasa de respuesta objetiva (TRO) ⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
IC del 95 %	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Respuesta completa (RC)	1 (0,4)	0
Respuesta parcial (RP)	25 (9,9)	6 (4,8)
Enfermedad estable (EE) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Mediana de duración de la respuesta		
Meses (IC del 95 %)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7; --)

IC = intervalo de confianza, HR = cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio)

¹ En un análisis intermedio preespecificado, se observaron 150 acontecimientos de SG y se determinó un límite de valor de p para declarar la eficacia (0,006) mediante una función de gasto alfa de Lan-Demets con límite de tipo O'Brien Fleming.

² Valor de p bilateral basado en la prueba estratificada (log-rank) por LDH.

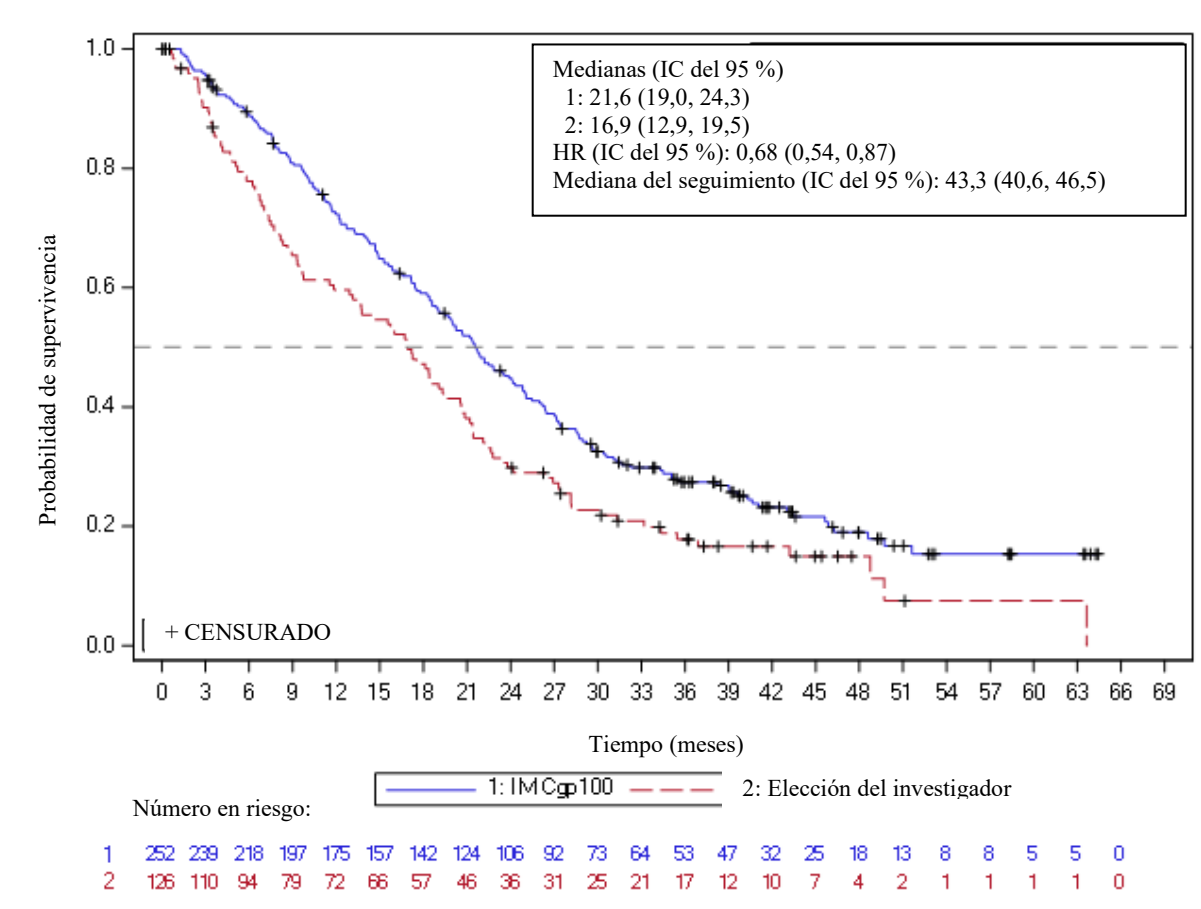
³ Evaluada por el investigador utilizando los criterios de RECIST v1.1.

⁴ El cociente de riesgos instantáneos se obtiene de un modelo de riesgos proporcionales estratificado por el estado de LDH.

⁵ Basada en ≥ 24 semanas.

⁶ Actualizada en función de que todos los pacientes tuvieran opción de al menos 3 evaluaciones radiológicas.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en el estudio IMCgp100-202 (análisis de 3 años de seguimiento) – Población IDT



IC = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio); IMCgp100 = tebentafusp; IDT = intención de tratar.

Después de 3 años de seguimiento, tebentafusp continúa proporcionando un beneficio sustancial en cuanto a la supervivencia en comparación con la elección del investigador.

Estudio IMCgp100-102: Melanoma uveal metastásico tratado previamente

El estudio IMCgp100-102 fue un estudio de fase II, abierto y multicéntrico, realizado en 127 pacientes que recibieron la pauta posológica recomendada en la sección 4.2. Era necesario que los pacientes fueran positivos para el HLA-A*02:01. Los pacientes eran aptos para el estudio si habían experimentado progresión de la enfermedad tras, al menos, una o más líneas previas de tratamiento dirigido al hígado o de tratamiento sistémico que incluyera inhibidores de puntos de control inmunitario en el estadio metastásico. Se excluyó a los pacientes con cardiopatía clínicamente relevante o presencia de metástasis cerebral sintomática o sin tratar.

Las variables primarias de la eficacia fueron una TRO confirmada por una revisión central independiente (RCI) utilizando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), v1.1. Las variables secundarias fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de control de la enfermedad (TCE), la duración de la respuesta (DR) y la supervivencia global (SG).

La mediana de edad fue de 61 años, el 50 % de los pacientes eran mujeres, el 99 % eran de raza blanca, la puntuación ECOG fue de 0 (70 %) o 1 (30 %), y el 96 % de los pacientes presentaba metástasis hepática. Los tratamientos previos fueron inmunoterapia (73 % de los pacientes), incluidos los inhibidores de puntos de control inmunitario (PD-1/PD-L1: 65 %; CTLA-4: 31 %), y tratamiento dirigido al hígado (45 %). Los resultados de eficacia del estudio IMCgp100-102 se resumen en la tabla 5.

Tabla 5: Resultados de eficacia en el estudio IMCgp100-102

Variables primarias y secundarias	KIMMTRAK (N = 127)
Tasa de respuesta objetiva confirmada¹	6 (4,7 %)
(IC del 95 %)	(1,8 %, 10 %)
Respuesta completa (RC)	0
Respuesta parcial (RP)	6 (4,7 %)
Enfermedad estable (EE) ²	23 (18,1 %)
Mediana de duración de la respuesta	
Meses (IC del 95 %)	8,7 (5,6; 24,5)

¹ Evaluada por una revisión central independiente utilizando los criterios de RECIST, v1.1.

² Basada en ≥ 24 semanas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con KIMMTRAK en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del melanoma ocular (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética de tebentafusp es lineal y proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 20 μg a 68 μg . Tras las perfusiones intravenosas semanales en pacientes con melanoma uveal metastásico, se alcanzaron unas concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) de entre 4,2 ng/ml y 13,7 ng/ml inmediatamente al final de la perfusión ($T = 0,5$ horas). No se observó acumulación con una pauta posológica semanal a las dosis terapéuticas objetivo.

Distribución

Tebentafusp no se distribuyó ampliamente y mostró un volumen de distribución comparable al volumen sanguíneo (5,25 l).

Biotransformación

No se ha determinado la vía metabólica de tebentafusp. Al igual que otros tratamientos con proteínas, se prevé que tebentafusp se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas.

Eliminación

No se ha determinado por completo la excreción de tebentafusp. Según su tamaño molecular, cercano al umbral de exclusión de filtración glomerular, es posible que una pequeña cantidad de tebentafusp se excrete en la orina.

Después de la administración de tebentafusp a pacientes con melanoma uveal metastásico, el aclaramiento sistémico estimado fue de 4,29 l/d, con una semivida terminal de 6 a 8 horas.

Poblaciones especiales

En los análisis de farmacocinética poblacional se observó que el peso (de 43 a 163 kg), el sexo, la raza y la edad (de 23 a 91 años) no tuvieron ningún efecto significativo en el aclaramiento de tebentafusp.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de tebentafusp en pacientes con insuficiencia renal.

No se identificó ningún efecto en los parámetros de seguridad o eficacia en pacientes con insuficiencia renal de leve (aclaramiento de creatinina [CrCl] entre 60 y 89 ml/min) a moderada (CrCl entre 30 y 59 ml/min) y no se recomienda un ajuste de la dosis. Existen datos limitados de pacientes (< 5 %) con insuficiencia renal moderada y no se dispone de información de pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de tebentafusp en pacientes con insuficiencia hepática. Los análisis de FC poblacional demostraron que las elevaciones de ALT/AST iniciales y durante el tratamiento no afectaron a la farmacocinética de tebentafusp. No se recomienda ajustar la dosis basándose en los niveles de ALT/AST.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El tebentafusp es una proteína específica de los humanos y no hay ninguna especie animal relevante en la que se pueda analizar la toxicología preclínica de tebentafusp.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad, genotoxicidad o toxicidad para la reproducción y el desarrollo con tebentafusp.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato (E330)
Hidrogenofosfato de disodio (E339)
Manitol (E421)
Trehalosa
Polisorbato 20 (E432)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años.

Tras la apertura

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el medicamento debe diluirse y perfundirse de inmediato.

Tras la preparación de la solución para perfusión

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de inmediato. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

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

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I con un tapón de goma de bromobutilo y un sello de aluminio/plástico de tipo *flip-off*, que contiene 0,5 ml de concentrado.

Tamaño del envase: 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Precauciones generales

La solución para perfusión debe prepararla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica adecuada durante toda la manipulación de este medicamento.

Se debe utilizar una técnica aséptica para la dilución y la preparación de las soluciones que se van a administrar.

No se deben utilizar dispositivos de transferencia de fármacos de sistema cerrado (CSTD) para la preparación de la dosis de KIMMTRAK solución para perfusión.

Siempre que la solución y el envase lo permitan, los medicamentos parenterales y las bolsas para perfusión se deben inspeccionar visualmente antes de su administración para comprobar si contienen partículas o hay cambios de color.

Preparación

KIMMTRAK se debe diluir antes de su administración por vía intravenosa.

Compruebe que cuenta con el siguiente material antes de preparar KIMMTRAK para la administración:

- Jeringas estériles de 1 ml con graduación de 2 decimales.
- Agujas estériles.
- Albúmina humana; concentración según la disponibilidad local. Las concentraciones locales son, entre otras, 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l) y 25 % (250 g/l).
- Una bolsa para perfusión de 100 ml que contenga una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %):
 - La bolsa para perfusión debe estar fabricada de poliolefinas (PO) (tales como polietileno [PE] y polipropileno [PP]) o de cloruro de polivinilo (PVC).
- Un equipo de perfusión con filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas, de 0,2 micras para la administración de la bolsa de perfusión final.

Dilución y administración

Es necesario seguir un proceso de 2 pasos para la preparación de la dosis final de KIMMTRAK:

Paso 1: Preparación de la bolsa de perfusión

Utilizando una técnica aséptica, prepare la bolsa de perfusión de la siguiente manera:

- a. Con una jeringa de 1 ml y una aguja estéril, extraiga el volumen de albúmina humana calculado en la jeringa (ver la tabla 6 siguiente) y añádalo a la bolsa de perfusión de 100 ml que contiene la solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %), para conseguir una concentración final de albúmina humana de entre 225 µg/ml y 275 µg/ml.

Tabla 6: Ejemplos de concentraciones de albúmina humana y volúmenes aceptables a extraer

Concentración de albúmina humana	Rango de volúmenes aceptables para añadir a la bolsa de perfusión de 100 ml para obtener una concentración de albúmina humana de entre 225 µg/ml y 275 µg/ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (de 0,57 ml a 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (de 0,45 ml a 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (de 0,12 ml a 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (de 0,09 ml a 0,11 ml)

- b. Realice los siguientes pasos para homogeneizar la solución diluida:
 - i. Invierta la bolsa de perfusión de manera que el puerto de entrada quede en la parte superior de la bolsa y golpee suavemente el lado del tubo del puerto para asegurarse de que cualquier resto de solución pase a la solución principal.
 - ii. Mezcle con cuidado girando longitudinalmente la bolsa 360 grados desde la posición invertida al menos 5 veces. NO agite la bolsa de perfusión.
 - iii. Repita los pasos (i) y (ii) tres veces más.

Paso 2: Preparación de KIMMTRAK solución para perfusión

- c. Con una jeringa de 1 ml y una aguja estéril, extraiga el volumen requerido de KIMMTRAK 100 microgramos/0,5 ml según la dosis necesaria (se muestra en la tabla 7 siguiente) y añádalo a la bolsa de perfusión de 100 ml preparada que contiene la solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) y la albúmina humana.
- d. NO irrigue la aguja ni la jeringa después de la transferencia. Deseche el vial que contiene la porción sin utilizar de KIMMTRAK según la normativa local. No prepare más de una dosis con el vial.

Tabla 7: Volúmenes de KIMMTRAK necesarios para añadir a la bolsa de perfusión

Día de tratamiento	Dosis (µg) de KIMMTRAK	Volumen (ml) de KIMMTRAK
Día 1	20	0,10
Día 8	30	0,15
Día 15 y semanalmente a partir de entonces	68	0,34

- e. Mezcle la bolsa de perfusión siguiendo el mismo proceso descrito en el paso 1b.

Administración

- Administre KIMMTRAK solo como perfusión intravenosa.
- Administre inmediatamente la perfusión durante 15 a 20 minutos a través de una vía intravenosa separada. Debe utilizarse un equipo de perfusión con filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas, de 0,2 micras. Administre al paciente todo el contenido de la bolsa de perfusión de KIMMTRAK.

- Tras completar la perfusión con KIMMTRAK, irrigue la vía de perfusión con un volumen adecuado de solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para asegurarse de que se administra todo el contenido de la bolsa de perfusión. KIMMTRAK no debe administrarse en forma de inyección intravenosa lenta ni en bolo. No mezcle KIMMTRAK con otros medicamentos ni administre otros medicamentos a través de la misma línea intravenosa.

Almacenamiento de la bolsa de perfusión preparada

- KIMMTRAK no contiene conservantes. La bolsa de perfusión preparada debe administrarse en las 4 horas siguientes a la preparación; esto incluye la duración de la perfusión. En este intervalo de 4 horas, la bolsa de perfusión de KIMMTRAK debe conservarse por debajo de 30 °C.
- Si no se usa inmediatamente, la bolsa de perfusión de KIMMTRAK se debe conservar en nevera entre 2 °C y 8 °C hasta un máximo de 24 horas desde el momento de la preparación; lo que incluye el tiempo para llevar la bolsa de perfusión a temperatura ambiente y la duración de la perfusión.
- Una vez que se saca de la nevera, la bolsa de perfusión de KIMMTRAK no se debe volver a refrigerar. Deseche la solución de KIMMTRAK sin utilizar cuando se exceda del tiempo de conservación recomendado.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1630/001

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

Fecha de la primera autorización: 01/abril/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

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

ProPharma Group The Netherlands B.V.,
Schipholweg 59
2316 ZL Leiden
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de KIMMTRAK en cada Estado miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con las autoridades nacionales competentes el contenido y el formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El programa informativo tiene el objetivo de resaltar el proceso de vigilancia y facilitar el diagnóstico y tratamiento rápido del síndrome de liberación de citocinas (SLC) para reducir su gravedad.

El TAC garantizará que, en cada Estado miembro en el que se comercialice KIMMTRAK, todos los profesionales sanitarios y pacientes que se prevea que puedan prescribir o usar KIMMTRAK tengan acceso a los siguientes materiales informativos o se les facilite:

- Material informativo para el médico
- Dossier de información para el paciente

Material informativo para el médico:

- Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Guía de Tratamiento para Profesionales Sanitarios

Guía de Tratamiento para Profesionales Sanitarios:

- Información sobre cómo vigilar a los pacientes durante las tres primeras perfusiones y las siguientes perfusiones.
- Información sobre cómo minimizar el riesgo de hipotensión asociada al SLC.
- Descripción de los síntomas del SLC, incluida la gravedad, frecuencia, tiempo transcurrido hasta el inicio, tratamiento y remisión en pacientes tratados con KIMMTRAK.
- Detalles sobre cómo tratar el SLC según su grado de gravedad, incluida la recomendación de administrar medicación previa con corticoesteroides para los casos de SLC de grado 2 persistente o recurrente o de cualquier SLC de grado 3.
- Descripción del programa de ECG y de los requisitos de tratamiento basados en los resultados del ECG.
- Recomendación de vigilar estrechamente a los pacientes con enfermedades cardíacas, prolongación del intervalo QT y factores de riesgo de insuficiencia cardíaca.
- Información sobre la importancia de advertir a los pacientes del riesgo de SLC y de la necesidad de ponerse en contacto inmediatamente con su médico o enfermero si desarrollan síntomas de SLC.
- Información sobre la importancia de comunicar las reacciones adversas y sobre cómo hacerlo.

Dossier de información para el paciente:

- Prospecto
- Guía del Paciente

Guía del Paciente:

- Información sobre el riesgo de SLC asociado con KIMMTRAK, junto con una descripción de los síntomas.
- Información sobre la importancia de ponerse en contacto inmediatamente con un médico o enfermero si el paciente desarrolla síntomas de SLC.
- Detalles de lo que el paciente debería esperar con respecto al programa de vigilancia.

- Información sobre la importancia de comunicar los efectos adversos y sobre cómo hacerlo.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

KIMMTRAK 100 microgramos/0,5 ml concentrado para solución para perfusión
tebentafusp

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 0,5 ml contiene 100 microgramos de tebentafusp

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido cítrico monohidrato (E330), dihidrogenofosfato de disodio (E339), manitol (E421), trehalosa, polisorbato 20 (E432) y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso después de la dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).
Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1630/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

ETIQUETA DEL VIAL

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

KIMMTRAK 100 µg/0,5 ml concentrado estéril
tebentafusp
Uso intravenoso después de la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

KIMMTRAK 100 microgramos/0,5 ml concentrado para solución para perfusión tebentafusp

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

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

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

Contenido del prospecto

1. Qué es KIMMTRAK y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir KIMMTRAK
3. Cómo se administra KIMMTRAK
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de KIMMTRAK
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es KIMMTRAK y para qué se utiliza

KIMMTRAK contiene el principio activo **tebentafusp**. El tebentafusp es un medicamento contra el cáncer formado por dos proteínas diferentes fusionadas. Una de esas proteínas reconoce un antígeno (la proteína diana) llamado “gp100” y se une a él. En las células cancerosas del melanoma uveal hay concentraciones altas de gp100. La otra proteína reconoce una proteína llamada CD3 y se une a ella. La proteína CD3 está presente en ciertas células del sistema inmunitario del organismo. Al unirse a gp100 y CD3, KIMMTRAK activa su sistema inmunitario para reconocer las células cancerosas y destruirlas.

KIMMTRAK se utiliza para tratar a adultos con un cáncer ocular raro llamado “**melanoma uveal**”. El medicamento se utiliza cuando el melanoma uveal ha aumentado a pesar del tratamiento local o cuando se ha extendido a otras partes del cuerpo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir KIMMTRAK

No use KIMMTRAK si es **alérgico** al tebentafusp o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si no está seguro de si es alérgico a alguno de los componentes, consulte con su médico o enfermero antes de recibir KIMMTRAK.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir KIMMTRAK sobre todas las enfermedades que padece, especialmente si tiene lo siguiente:

- problemas cardiacos, incluido un cambio en la actividad eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT)

Puede que su médico le haga un análisis de sangre denominado genotipificación del HLA para determinar si KIMMTRAK es adecuado para usted.

Antes de que le administren KIMMTRAK, informe a su médico si está tomando corticoesteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal (también conocida como “enfermedad de Addison”). Puede que el médico deba ajustarle la dosis de corticoesteroides mientras esté en tratamiento con KIMMTRAK.

Informe inmediatamente a su médico o enfermero o busque asistencia médica urgente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos durante o después del tratamiento:

- fiebre, mareo o aturdimiento ligero. Pueden ser síntomas de una enfermedad grave llamada **síndrome de liberación de citocinas**. Otros síntomas del síndrome de liberación de citocinas son dificultad para respirar, náuseas, vómitos, fatiga, dolor muscular, dolor en las articulaciones, hinchazón, presión arterial baja, frecuencia cardíaca rápida o dolor de cabeza.
- picor en la piel, sarpullido, ronchas intensas (bultos con picor bajo la piel), descamación de la piel o hinchazón del cuerpo y/o de la piel alrededor de los ojos, que pueden ser síntomas de **reacciones cutáneas**.
- problemas cardíacos tales como un latido rápido o irregular del corazón o un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede causar ritmos cardíacos irregulares graves que se pueden manifestar por palpitaciones, dificultad para respirar, aturdimiento ligero o mareo y dolor en el pecho.

Su médico o enfermero controlará la aparición de signos y síntomas de estas reacciones durante y después de cada dosis. Si presenta problemas graves, es posible que se interrumpa temporalmente el tratamiento y que se reinicie cuando se encuentre mejor.

Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños menores de 18 años, ya que la información relativa a la eficacia en este grupo de edad es limitada.

Otros medicamentos y KIMMTRAK

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

KIMMTRAK no debe usarse durante el embarazo, a menos que usted y su médico estén de acuerdo en que el beneficio de tomar el medicamento es superior a los posibles riesgos. Si usted es una mujer que puede quedarse embarazada, su médico o enfermero le realizará una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con KIMMTRAK. Si se queda embarazada durante el tratamiento con KIMMTRAK, informe inmediatamente a su médico o enfermero.

Anticoncepción

Si usted es una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz para evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con KIMMTRAK y durante al menos 1 semana después de la última dosis. Consulte con su médico acerca de los métodos anticonceptivos más apropiados.

Lactancia

No debe dar el pecho durante el tratamiento con KIMMTRAK. Se desconoce si KIMMTRAK pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que KIMMTRAK afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si no se encuentra bien mientras está en tratamiento con este medicamento, no debe conducir ni manejar maquinaria hasta que vuelva a encontrarse bien.

KIMMTRAK contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por mililitro; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo se administra KIMMTRAK

Un médico o enfermero le administrarán este medicamento en un hospital o en un servicio ambulatorio.

Puede que le administren una perfusión de líquidos (goteo) antes de cada perfusión de KIMMTRAK para ayudar a prevenir una presión arterial baja debida al síndrome de liberación de citocinas (ver las secciones 2 y 4).

Su médico o enfermero le administrará KIMMTRAK mediante perfusión (goteo) en una vena (intravenosa) durante 15 a 20 minutos. Le administrarán KIMMTRAK **una vez a la semana**, durante el tiempo que el médico considere que el tratamiento le está resultando beneficioso.

La dosis recomendada de KIMMTRAK es:

- Día 1: 20 microgramos
- Día 8: 30 microgramos
- Día 15: 68 microgramos

Una vez a la semana a partir de entonces: 68 microgramos

Le administrarán las tres primeras dosis en un hospital. Se vigilará la aparición de cualquier efecto adverso durante el tratamiento y durante **al menos 16 horas** después de cada dosis.

Si las tres primeras dosis no le causan ningún efecto adverso grave o incontrolable, le administrarán las siguientes dosis en un servicio ambulatorio. Se vigilará la aparición de cualquier efecto adverso durante el tratamiento y durante al menos 60 minutos después de cada dosis. Si ha recibido tratamiento con KIMMTRAK en un servicio ambulatorio durante al menos 3 meses sin una interrupción mayor de 2 semanas, se podrá reducir la vigilancia después de cada dosis a al menos 30 minutos.

Si no acude a una cita para la siguiente dosis de KIMMTRAK, póngase en contacto con su médico o enfermero lo antes posible para reprogramarla.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe inmediatamente a su médico o enfermero o busque asistencia médica urgente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos muy frecuentes durante o después del tratamiento:

- Fiebre, mareo o aturdimiento ligero. Pueden ser síntomas de una enfermedad grave llamada “síndrome de liberación de citocinas”. Otros síntomas del síndrome de liberación de citocinas son dificultad para respirar, náuseas, vómitos, fatiga, dolor muscular, dolor en las articulaciones, hinchazón, presión arterial baja, frecuencia cardíaca rápida o dolor de cabeza. Estos síntomas aparecen sobre todo después de las tres primeras perfusiones.
- Picor en la piel, sarpullido, ronchas intensas (bultos con picor bajo la piel), descamación de la piel, hinchazón del cuerpo y/o de la piel alrededor de los ojos, que pueden ser síntomas de reacciones cutáneas. Estos síntomas aparecen sobre todo después de las tres primeras perfusiones.
- Problemas cardíacos tales como un latido rápido o irregular del corazón o un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede causar ritmos cardíacos irregulares graves que se

pueden manifestar por palpitaciones, dificultad para respirar, aturdimiento ligero o mareo y dolor en el pecho.

Otros efectos adversos:

Informe a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Disminución del apetito
- Hormigueo, picores o entumecimiento en cualquier parte del cuerpo
- Tos
- Diarrea
- Estreñimiento
- Indigestión
- Dolor de estómago
- Escalofríos
- Trastornos del sueño (insomnio)
- Síntomas de tipo gripal
- Incapacidad para dormir
- Rubor cutáneo
- Presión arterial alta
- Piel seca
- Cambios en el color de la piel
- Enrojecimiento de la piel
- Nivel disminuido de fosfato en la sangre
- Nivel disminuido de magnesio en la sangre
- Nivel disminuido de sodio en la sangre
- Nivel disminuido de calcio en la sangre
- Nivel disminuido de potasio en la sangre
- Nivel disminuido de hemoglobina en la sangre
- Niveles aumentados de enzimas hepáticas en la sangre, que pueden ser un signo de problemas de hígado
- Niveles aumentados de bilirrubina en la sangre, que pueden ser un signo de problemas de hígado
- Nivel aumentado de la enzima pancreática lipasa en la sangre, que puede ser un signo de problemas de páncreas
- Nivel disminuido de glóbulos blancos en la sangre
- Dolor de espalda o en los brazos o las piernas

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Infección de la nariz y la garganta
- Dolor en la boca y la garganta
- Caída del cabello
- Sudoración excesiva por la noche
- Ansiedad
- Cambios en la capacidad gustativa
- Cambios o irregularidad en el latido cardíaco
- Dificultad para respirar
- Espasmos musculares
- Nivel aumentado de la enzima pancreática amilasa en la sangre
- Nivel aumentado de creatinina en la sangre, que puede ser un signo de problemas de riñón
- Nivel aumentado de la enzima hepática gamma-glutamyltransferasa en la sangre
- Nivel aumentado de glóbulos blancos en la sangre
- Nivel aumentado de enzimas hepáticas en la sangre
- Nivel aumentado de fosfatasa alcalina en la sangre

- Nivel aumentado de glucosa en la sangre

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Niveles aumentados de potasio, fosfato y ácido úrico en la sangre, que son signos de la muerte de las células cancerosas
- Molestias o dolor en el pecho, que pueden ser un signo de problemas de corazón
- Insuficiencia cardíaca (dificultad para respirar, molestias en el pecho, hinchazón de las piernas y los tobillos)
- Cambios en la actividad eléctrica del corazón que pueden provocar ritmos cardíacos irregulares graves

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de KIMMTRAK

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

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

Los viales sin abrir se deben conservar entre 2 °C y 8 °C.

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

Si no se usa inmediatamente, la perfusión preparada se puede conservar por debajo de 30 °C hasta 4 horas o entre 2 °C y 8 °C durante 24 horas desde el momento de la preparación/dilución hasta el final de la administración.

No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro (es decir, partículas, cambio de color).

No guarde el medicamento no utilizado para reutilizarlo. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de KIMMTRAK

- El principio activo es tebentafusp. Un vial de 0,5 ml de concentrado contiene 100 microgramos de tebentafusp.
- Los demás componentes son: ácido cítrico monohidrato (E330), hidrogenofosfato de sodio (E339), manitol (E421), trehalosa, polisorbato 20 (E432) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

KIMMTRAK concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) es una solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta, contenida en un vial unidosis.

El tamaño del envase es 1 vial de vidrio por cada caja.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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/Ireland/Ιρλανδία/Iirimaa/Irlanti/Irl-
ande/Irska/Írország/Írland/Irlanda/Airija/Īrija/L-
Irlanda/Ierland/Irlandia/Írsko/Irska

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

EL:

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Importante: Consulte la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) antes de utilizar este medicamento.

Precauciones generales

La solución para perfusión debe prepararla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica adecuada durante toda la manipulación de este medicamento.

No se deben utilizar dispositivos de transferencia de fármacos de sistema cerrado (CSTD) para la preparación de la dosis de KIMMTRAK solución para perfusión.

Siempre que la solución y el envase lo permitan, los medicamentos parenterales y las bolsas para perfusión se deben inspeccionar visualmente antes de su administración para comprobar si contienen partículas o hay cambios de color.

Preparación

KIMMTRAK se debe diluir antes de su administración por vía intravenosa. Cada vial de KIMMTRAK está previsto para un solo uso. NO agite el vial de KIMMTRAK.

Compruebe que cuenta con el siguiente material antes de preparar KIMMTRAK para la administración:

- Jeringas estériles de 1 ml con graduación de 2 decimales.
- Agujas estériles.
- Albúmina humana; concentración según la disponibilidad local. Las concentraciones locales son, entre otras, 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l) y 25% (250 g/l).
- Una bolsa de perfusión de 100 ml que contenga una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%).
 - La bolsa para perfusión debe estar fabricada de poliolefinas (PO) (tales como polietileno [PE] y polipropileno [PP]) o de cloruro de polivinilo (PVC).
- Un equipo de perfusión con filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas, de 0,2 micras para la administración de la bolsa de perfusión final.

Dilución y administración

Es necesario seguir un proceso de 2 pasos para la preparación de la dosis final de KIMMTRAK:

Paso 1: Preparación de la bolsa de perfusión

Utilizando una técnica aséptica, prepare la bolsa de perfusión de la siguiente manera:

- a. Con una jeringa de 1 ml y una aguja estéril, extraiga el volumen de albúmina humana calculado en la jeringa (ver la tabla 1 siguiente) y añádalo a la bolsa de perfusión de 100 ml que contiene la solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %), para conseguir una concentración final de albúmina humana de entre 225 µg/ml y 275 µg/ml.

Tabla 1: Ejemplos de concentraciones de albúmina humana y volúmenes aceptables a extraer

Concentración de albúmina humana	Rango de volúmenes aceptables para añadir a la bolsa de perfusión de 100 ml para obtener una concentración de albúmina humana de entre 225 µg/ml y 275 µg/ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (de 0,57 ml a 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (de 0,45 ml a 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (de 0,12 ml a 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (de 0,09 ml a 0,11 ml)

- b. Realice los siguientes pasos para homogeneizar la solución diluida:
 - i. Invierta la bolsa de perfusión de manera que el puerto de entrada quede en la parte superior de la bolsa y golpee suavemente el lado del tubo del puerto para asegurarse de que cualquier resto de solución pase a la solución principal.
 - ii. Mezcle con cuidado girando longitudinalmente la bolsa 360 grados desde la posición invertida al menos 5 veces. NO agite la bolsa de perfusión.
 - iii. Repita los pasos (i) y (ii) tres veces más.

Paso 2: Preparación de KIMMTRAK solución para perfusión

- c. Con una jeringa de 1 ml y una aguja estéril, extraiga el volumen requerido de KIMMTRAK 100 microgramos/0,5 ml según la dosis necesaria (se muestra en la tabla 2 siguiente) y añádalo a

la bolsa de perfusión de 100 ml preparada que contiene la solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) y la albúmina humana.

- d. NO irrigue la aguja ni la jeringa después de la transferencia. Deseche el vial que contiene la porción sin utilizar de KIMMTRAK según la normativa local. No prepare más de una dosis con el vial.

Tabla 2: Volúmenes de KIMMTRAK necesarios para añadir a la bolsa de perfusión

Día de tratamiento	Dosis (µg) de KIMMTRAK	Volumen (ml) de KIMMTRAK
Día 1	20	0,10
Día 8	30	0,15
Día 15 y semanalmente a partir de entonces	68	0,34

- e. Mezcle la bolsa de perfusión siguiendo el mismo proceso descrito en el paso 1b.

Administración

- Administre KIMMTRAK solo como perfusión intravenosa.
- Administre inmediatamente la perfusión durante 15 a 20 minutos a través de una vía intravenosa separada. Debe utilizarse un equipo de perfusión con filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas, de 0,2 micras. Administre al paciente todo el contenido de la bolsa de perfusión de KIMMTRAK.
- Tras completar la perfusión con KIMMTRAK, irrigue la vía de perfusión con un volumen adecuado de solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para asegurarse de que se administra todo el contenido de la bolsa de perfusión. KIMMTRAK no debe administrarse en forma de inyección intravenosa lenta ni en bolo. No mezcle KIMMTRAK con otros medicamentos ni administre otros medicamentos a través de la misma línea intravenosa.

Almacenamiento de la bolsa de perfusión preparada

- KIMMTRAK no contiene conservantes. La bolsa de perfusión preparada debe administrarse en las 4 horas siguientes a la preparación; esto incluye la duración de la perfusión. En este intervalo de 4 horas, la bolsa de perfusión de KIMMTRAK debe conservarse por debajo de 30 °C.
- Si no se usa inmediatamente, la bolsa de perfusión de KIMMTRAK se debe conservar en nevera entre 2 °C y 8 °C hasta un máximo de 24 horas desde el momento de la preparación; lo que incluye el tiempo para llevar la bolsa de perfusión a temperatura ambiente y la duración de la perfusión.
- Una vez que se saca de la nevera, la bolsa de perfusión de KIMMTRAK no se debe volver a refrigerar. Deseche la solución de KIMMTRAK sin utilizar cuando se exceda del tiempo de conservación recomendado.