PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

KIMMTRAK 100 mikrograma/0,5 ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 0,5 ml sadrži 100 mikrograma tebentafuspa, što odgovara koncentraciji od 200 µg/ml prije razrjeđivanja.

Tebentafusp je fuzijski protein proizveden tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama bakterije *Escherichia coli*.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra, bezbojna do blago žućkasta otopina u jednodoznoj bočici.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

KIMMTRAK je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika koji imaju humani leukocitni antigen (HLA)-A*02:01 i neoperabilni ili metastatski uvealni melanom.

4.2 Doziranje i način primjene

KIMMTRAK je potrebno primjenjivati prema uputama i pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka, koji je pripremljen za zbrinjavanje sindroma otpuštanja citokina, i to u okruženju u kojem je dostupno sve što je potrebno za bilo koju vrstu reanimacijskog postupka. Preporučuje se hospitalizacija tijekom najmanje prve tri infuzije lijeka KIMMTRAK (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika liječenih lijekom KIMMTRAK genotip HLA-A*02:01 mora se potvrditi bilo kojim validiranim testom za HLA genotipizaciju.

<u>Doziranje</u>

Preporučena doza lijeka KIMMTRAK je 20 mikrograma 1. dana, 30 mikrograma 8. dana, 68 mikrograma 15. dana i potom 68 mikrograma jedanput tjedno (vidjeti dio 6.6). Liječenje lijekom KIMMTRAK treba nastaviti sve dok bolesnik ima kliničku korist, a nema neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 5.1).

Premedikacija

Radi minimizacije rizika od hipotenzije povezane sa sindromom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), prije započinjanja infuzije lijeka KIMMTRAK potrebno je primijeniti intravenske tekućine ovisno o kliničkoj procjeni i volumnom statusu bolesnika.

Za bolesnike s prethodno prisutnom adrenalnom insuficijencijom na terapiji održavanja sistemskim kortikosteroidima, potrebno je razmotriti prilagodbu doze kortikosteroida radi reguliranja rizika od hipotenzije.

Prilagodba doze

Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka KIMMTRAK. Radi zbrinjavanja nuspojava primjenu lijeka KIMMTRAK potrebno je privremeno ili trajno prekinuti kako je opisano u tablici 1 i tablici 2.

Ako se sumnja na CRS, potrebno je utvrditi simptome i hitno ih zbrinuti prema preporukama u tablici 1. Za smjernice o zbrinjavanju akutnih reakcija na koži vidjeti tablicu 2.

Tablica 1: Smjernice za ocjenjivanje i zbrinjavanje CRS-a

Stupanj CRS-a*	Zbrinjavanje
1. stupanj Temperatura ≥ 38 °C Bez hipotenzije ili hipoksije	• Nastaviti liječenje uz simptomatsku potporu. Nadzirati radi mogućeg pogoršanja težine CRS-a.
2. stupanj Temperatura ≥ 38 °C Hipotenzija koja odgovara na tekućine i ne zahtijeva primjenu vazopresora Opskrba kisikom uključuje nazalnu kanilu s niskim protokom (isporuka kisika ≤ 6 l/min) ili dopremu kisika pred nos i usta bolesnika (engl. *blow-by*)	• Nastaviti liječenje i prema potrebi primijeniti bolus intravenskih tekućina i kisik putem nazalne kanile s niskim protokom ili dopreme kisika pred nos i usta bolesnika. • Ako se hipotenzija i hipoksija ne poboljšaju unutar 3 sata ili se CRS pogorša, primijeniti visoku dozu intravenskog kortikosteroida (npr. 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalent). • U slučaju CRS-a 2. stupnja koji perzistira (traje 2-3 sata) ili se ponavlja (CRS ≥ 2. stupnja se javi uz više od jedne doze), primijeniti premedikaciju kortikosteroidima (npr. deksametazon u dozi od 4 mg ili ekvivalent) najmanje 30 minuta prije sljedeće doze.

Stupanj CRS-a*	Zbrinjavanje
3. stupanj Temperatura ≥ 38 °C Zahtijeva primjenu vazopresora uz vazopresin ili bez njega Zahtijeva primjenu nazalne kanile s visokim protokom (isporuka kisika > 6 l/min), maske za lice, maske sa spremnikom (engl. *non-rebreather mask*) ili Venturijeve maske	• Privremeno prekinuti primjenu lijeka KIMMTRAK dok se CRS i posljedice ne povuku. • Primijeniti visoku dozu intravenskog kortikosteroida (npr. 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalent). • Primijeniti tocilizumab prema potrebi - bolesnik težine ≤ 30 kg: 12 mg/kg intravenski tijekom 1 sata - bolesnik težine ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenski tijekom 1 sata (maksimalna doza 800 mg). • Nastaviti primjenu lijeka KIMMTRAK u istoj dozi (tj. ne povećavati dozu ako se tijekom početnog postupnog povećanja doze javio CRS 3. stupnja; nastaviti s postupnim povećavanjem doze nakon što doziranje postane podnošljivo). • U slučaju CRS-a 3. stupnja primijeniti premedikaciju kortikosteroidima (npr. deksametazon u dozi od 4 mg ili ekvivalent) najmanje 30 minuta prije sljedeće doze.
4. stupanj Temperatura ≥ 38 °C Zahtijeva primjenu više vazopresora (osim vazopresina) Zahtijeva primjenu pozitivnog tlaka (npr. CPAP, engl. *continuous positive airway pressure*, BiPAP, engl. *biphasic positive airway pressure*, intubaciju i mehaničku ventilaciju)	• Trajno prekinuti primjenu lijeka KIMMTRAK. • Primijeniti intravenski kortikosteroid (npr. 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalent).

* Na temelju konsenzusa o kriterijima za stupnjevanje CRS-a Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) (Lee i sur. 2019.).

Tablica 2: Preporučeno zbrinjavanje i prilagodba doze u slučaju akutnih reakcija na koži

Nuspojave	Težina[a]	Zbrinjavanje
Akutne reakcije na koži (vidjeti dio 4.4)	2. stupanj	• Privremeno prekinuti primjenu lijeka KIMMTRAK do povlačenja na ≤ 1. stupanj ili početno stanje. • Primijeniti režim protiv pruritusa (npr. nesedirajući dugodjelujući antihistaminik). • Za simptomatski osip koji ne odgovara na režim protiv pruritusa, primijeniti topikalno kortikosteroidno liječenje. • U slučaju perzistentnih simptoma primijeniti sistemske steroide. • Nastaviti s povećavanjem doze lijeka KIMMTRAK ako je trenutna doza manja od 68 µg ili nastaviti primjenu u istoj dozi ako je povećavanje doze završeno.
	3. stupanj	• Privremeno prekinuti primjenu lijeka KIMMTRAK do povlačenja na ≤ 1. stupanj ili početno stanje. • Primijeniti topikalni kortikosteroid i peroralne kortikosteroide. • U slučaju perzistentnih reakcija koje ne odgovaraju na peroralne steroide, razmotriti primjenu intravenskog kortikosteroida (npr. 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalent). • Nastaviti primjenu lijeka KIMMTRAK u istoj dozi (tj. ne povećavati dozu ako su se tijekom početnog postupnog povećanja doze javile reakcije na koži 3. stupnja; nastaviti s postupnim povećavanjem doze nakon što doziranje postane podnošljivo).
	4. stupanj	• Trajno prekinuti primjenu lijeka KIMMTRAK. • Primijeniti intravenski kortikosteroid (npr. 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalent).

[a] Na temelju Općih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), verzija 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka KIMMTRAK u djece u dobi ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike (u dobi ≥ 65 godina).

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju analiza sigurnosti i djelotvornosti, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagom do umjerenom disfunkcijom bubrega. Za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega nije moguće dati preporuku o doziranju zbog nedostatka farmakokinetičkih podataka; stoga je doziranje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega potrebno provoditi uz oprez i pažljivo praćenje (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s bolešću srca u anamnezi

KIMMTRAK nije ispitan u bolesnika sa značajnom bolešću srca u anamnezi. Bolesnike s bolešću srca, produljenjem QT intervala i faktorima rizika za zatajenje srca potrebno je pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

KIMMTRAK se primjenjuje intravenski. Preporučeno trajanje infuzije je 15 do 20 minuta.

KIMMTRAK se mora razrijediti otopinom za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) natrijevog klorida koja sadrži ljudski albumin za intravensku infuziju. Jedna bočica lijeka KIMMTRAK namijenjena je za primjenu samo kao jednokratna doza. Ne protresati bočicu lijeka KIMMTRAK.

Za upute o razrjeđivanju i primjeni lijeka vidjeti dio 6.6.

Prve tri doze lijeka

Prve tri doze lijeka KIMMTRAK potrebno je primijeniti u bolničkoj ustanovi uz praćenje preko noći tijekom najmanje 16 sati radi otkrivanja znakova i simptoma CRS-a. Potrebno je pratiti vitalne znakove prije primjene doze i najmanje svaka 4 sata do povlačenja simptoma. Ako je klinički indicirano, potrebno je provoditi češće praćenje ili produljiti hospitalizaciju.

Ako se u bolesnika javi hipotenzija 3. ili 4. stupnja tijekom bilo koje od prve tri infuzije lijeka KIMMTRAK, potrebno ga je ambulantno pratiti svaki sat tijekom najmanje 4 sata nakon naredne tri infuzije.

Sljedeće doze lijeka

Nakon što doza od 68 µg postane podnošljiva (tj. nema hipotenzije ≥ 2. stupnja koja zahtijeva medicinsku intervenciju), sljedeće doze mogu se primijeniti ambulantno. Bolesnike je potrebno nadzirati najmanje 60 minuta nakon svake infuzije. U bolesnika koji su ambulantno primali lijek KIMMTRAK najmanje 3 mjeseca i u kojih nije bilo prekida duljih od 2 tjedna, ambulantno praćenje nakon infuzije smije se smanjiti na minimalno 30 minuta prilikom primjene sljedećih doza.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

U većine bolesnika se nakon infuzija tebentafuspa javio CRS. Dijagnoza CRS-a najčešće se temeljila na pireksiji nakon koje je uslijedila hipotenzija i manje često hipoksija. Drugi često opaženi simptomi uz CRS uključivali su zimicu, mučninu, povraćanje, umor i glavobolju.

U većini slučajeva, CRS se pojavio na dan infuzije uz medijan vremena do povlačenja simptoma od 2 dana. Pireksija je bila primijećena u gotovo svim slučajevima CRS-a, a u tih se bolesnika povišena tjelesna temperatura uglavnom pojavila unutar prvih 8 sati nakon infuzije tebentafuspa. CRS je rijetko (1,2 %) doveo do prekida liječenja.

Bolesnike je radi znakova ili simptoma CRS-a potrebno pratiti najmanje 16 sati nakon prve tri infuzije tebentafuspa u bolničkom okruženju s neposrednim pristupom lijekovima i opremi za reanimaciju za zbrinjavanje CRS-a. Ako se opazi CRS, potrebno je hitno započeti suportivno liječenje koje obuhvaća primjenu antipiretika, intravenskih tekućina, tocilizumaba ili kortikosteroida kako bi se spriječilo napredovanje do teških ili po život opasnih događaja, a praćenje je potrebno nastaviti do povlačenja simptoma.

Kod davanja sljedećih doza, bolesnike je nakon primjene potrebno pomno pratiti radi ranog otkrivanja znakova i simptoma CRS-a (vidjeti dio 4.2, Način primjene). Bolesnici s komorbiditetima, uključujući kardiovaskularne poremećaje, mogu imati povećan rizik od posljedica CRS-a.

Liječenje tebentafuspom nije ispitano u bolesnika s klinički značajnom bolešću srca (vidjeti dio 5.1). Ovisno o trajanju i težini CRS-a liječenje tebentafuspom potrebno je privremeno ili trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2, tablicu 1).

Akutne reakcije na koži

Uz infuziju tebentafuspa prijavljene su akutne reakcije na koži što se može temeljiti na njegovom mehanizmu djelovanja i ekspresiji gp100 u normalnim melanocitima u koži. Akutne reakcije na koži većinom su uključivale osip, pruritus, eritem i edem kože (vidjeti dio 4.8).

Akutne reakcije na koži tipično su se javile nakon svake od prve tri infuzije tebentafuspa, a s vremenom se smanjila njihova težina i učestalost. Glavnina simptoma se povukla bez primjene sistemskih kortikosteroida ili bilo kakvih dugotrajnih posljedica.

Akutne reakcije na koži mogu se liječiti antihistaminicima i topikalnim kortikosteroidima. U slučaju perzistentnih ili teških simptoma potrebno je razmotriti primjenu sistemskih steroida. Zbrinjavanje znakova i simptoma reakcija na koži može zahtijevati privremenu odgodu primjene sljedećih doza tebentafuspa (vidjeti dio 4.2, tablicu 2).

Bolest srca

U bolesnika koji su primali tebentafusp opaženi su srčani događaji poput sinusne tahikardije i aritmije (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s prethodno postojećim kardiovaskularnim poremećajima mogu imati povećan rizik od posljedica CRS-a i potrebno ih je pažljivo pratiti. Svakog bolesnika sa znakovima ili

simptomima koji su povezani sa srčanim događajima, potrebno je procijeniti i hitno liječiti. Osim toga, potrebno je započeti odgovarajuće liječenje podležećeg CRS-a kao precipitirajućeg faktora.

Nakon liječenja tebentafuspom prijavljeni su slučajevi produljenja QT intervala (vidjeti dio 4.8). Tebentafusp se u bolesnika s anamnezom produljenja QT intervala ili predispozicijom za produljenje QT intervala te u bolesnika koji uzimaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval mora primjenjivati uz oprez.

Tijekom prva 3 tjedna liječenja, u svih bolesnika prije i nakon liječenja tebentafuspom treba snimiti elektrokardiogram (EKG), a kasnije prema kliničkim indikacijama. Ako QTcF premaši 500 ms ili se poveća za ≥ 60 ms u odnosu na početnu vrijednost liječenje tebentafuspom mora se privremeno prekinuti te liječiti sve podležeće precipitirajuće faktore, uključujući poremećaje elektrolita. Liječenje tebentafuspom treba nastaviti nakon što se QTcF interval skrati na < 500 ms ili promjena bude < 60 ms u odnosu na početnu vrijednost. Ovisno o perzistenciji i težini srčanog događaja i povezanog CRS-a liječenje tebentafuspom potrebno je privremeno ili trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2, tablicu 1).

Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze tebentafuspa (vidjeti dio 4.6).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s tebentafuspom.

Početak primjene tebentafuspa uzrokuje prolazno otpuštanje citokina što može suprimirati CYP450 enzime. Najveći rizik od interakcije lijekova postoji tijekom prva 24 sata nakon primjene prve tri doze tebentafuspa u bolesnika koji istodobno primaju supstrate CYP450, naročito one s uskim terapijskim indeksom. U tih je bolesnika potrebno pratiti toksičnost (npr. varfarin) ili koncentracije lijeka (npr. ciklosporin). Prema potrebi se mora prilagoditi doza istodobno primjenjivanih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja tebentafuspom i najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze tebentafuspa.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni tebentafuspa u trudnica. Ispitivanja reprodukcije na životinjama s tebentafuspom nisu provedena (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti tebentafusp tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Prije početka liječenja tebentafuspom u žena reproduktivne dobi treba provjeriti jesu li trudne.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju tebentafuspa/metabolita u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja tebentafuspom.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti s tebentafuspom (vidjeti dio 5.3). Učinak tebentafuspa na plodnost u muškaraca i žena nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tebentafusp ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave lijeka u bolesnika liječenih lijekom KIMMTRAK bile su sindrom otpuštanja citokina (88 %), osip (85 %), pireksija (79 %), pruritus (72 %), umor (66 %), mučnina (56 %), zimica (55 %), bol u abdomenu (49 %), edem (49 %), hipo/hiperpigmentacija (48 %), hipotenzija (43 %), suha koža (35 %), glavobolja (32 %) i povraćanje (34 %).

Nuspojave su dovele do trajnog prekida liječenja u 4 % bolesnika koji su primali lijek KIMMTRAK. Najčešća nuspojava koja je dovela do prekida primjene lijeka KIMMTRAK bio je sindrom otpuštanja citokina.

Nuspojave koje su dovele do propuštanja primjene najmanje jedne doze javile su se u 26 % bolesnika liječenih lijekom KIMMTRAK (tjedna primjena doze) i rezultirale su medijanom od jedne propuštene doze. Nuspojave zbog kojih je bilo potrebno prekinuti doziranje u ≥ 2 % bolesnika uključivale su umor (3 %; 1.-3. stupanj), pireksiju (2,7 %; 1.-3. stupanj), povišenu razinu alanin aminotransferaze (2,4 %; 1.-4. stupanj), povišenu razinu aspartat aminotransferaze (2,4 %; 1.-3. stupanj), bol u abdomenu (2,1 %; 1.-3. stupanj) i povišenu razinu lipaze (2,1 %; 1.-3. stupanj).

Nuspojave koje su dovele do najmanje jedne prilagodbe doze javile su se u 4,2 % bolesnika u skupini liječenoj lijekom KIMMTRAK. Nuspojave zbog kojih je bilo potrebno prilagoditi dozu u ≥ 1 % bolesnika bile su sindrom otpuštanja citokina (1,9 %; 1.-3. stupanj) i hipotenzija (1,1 %; 2.-4. stupanj).

Tablični popis nuspojava

Tablica 3 sažima nuspojave koje su se javile u 378 bolesnika s metastatskim uvealnim melanomom iz dva klinička ispitivanja (IMCgp100-102 i IMCgp100-202) koji su primali lijek KIMMTRAK prema preporučenom režimu doziranja od 20 mikrograma 1. dana, 30 mikrograma 8. dana i 68 mikrograma 15. dana te potom 68 mikrograma jedanput tjedno.

Učestalost nuspojava lijeka navedena je prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i preporučenom nazivu. Učestalost javljanja nuspojava definirana je kao: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene redoslijedom od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 3: Nuspojave u bolesnika liječenih lijekom KIMMTRAK u monoterapiji

	Nuspojave
Infekcije i infestacije	
često	nazofaringitis
Poremećaji imunološkog sustava	
vrlo često	sindrom otpuštanja citokina[1]
Poremećaji metabolizma i prehrane	
vrlo često	smanjen apetit, hipomagnezijemija, hiponatrijemija, hipokalcijemija, hipokalijemija
manje često	sindrom lize tumora

Psihijatrijski poremećaji	
vrlo često	nesanica
često	anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	
vrlo često	glavobolja[2], omaglica, parestezija
često	poremećaj okusa
Srčani poremećaji	
vrlo često	tahikardija[2]
često	aritmija[2], fibrilacija atrija[2]
manje često	angina pektoris[2], zatajenje srca[2]
Krvožilni poremećaji	
vrlo često	hipotenzija[2], navale crvenila, hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
vrlo često	kašalj, dispneja
često	orofaringealna bol, hipoksija[2]
Poremećaji probavnog sustava	
vrlo često	mučnina[2], povraćanje[2], proljev, bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
vrlo često	osip, pruritus, suha koža, hipo/hiperpigmentacija[4], eritem
često	alopecija, noćno znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
vrlo često	artralgija, bol u leđima, mijalgija, bol u ekstremitetima
često	spazam mišića
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
vrlo često	pireksija[2], umor[3], zimica[2], edem[5], bolest nalik gripi
Pretrage	
vrlo često	povišena razina aspartat aminotransferaze, povišena razina alanin aminotransferaze, povišena razina bilirubina u krvi, povišena razina lipaze, anemija, smanjen broj limfocita, sniženi fosfati u krvi, povišena razina kreatinina u krvi
često	povišena razina amilaze, povišena razina gama glutamiltransferaze, povećan broj leukocita, povišena razina alkalne fosfataze u krvi, povišena razina glukoze u krvi
manje često	produljen QT interval u elektrokardiogramu

[1] CRS je procijenjen prema konsenzusu ASTCT-a o kriterijima za stupnjevanje CRS-a (Lee i sur. 2019.). Procijenjeni CRS naveden je umjesto CRS-a prijavljenog od strane ispitivača.

[2] Neki događaji mogu biti povezani s CRS-om ili mogu biti samostalno prijavljeni događaji.

[3] Uključuje umor i asteniju.

[4] Uključuje stečenu akromotrihiju, efelide, diskoloraciju trepavica, hipopigmentaciju trepavica, promjene boje kose, lentigo, poremećaj pigmentacije, retinalnu depigmentaciju, depigmentaciju kože, diskoloraciju kože, hiperpigmentaciju kože, hipopigmentaciju kože, solarni lentigo, vitiligo.

[5] Uključuje edem očiju, oticanje očiju, edem očnog kapka, periorbitalno oticanje, periorbitalni edem, oticanje očnog kapka, faringealni edem, edem usnica, oticanje usnica, edem lica, generalizirani edem, lokalizirani edem, edem, periferni edem, periferno oticanje, oticanje, oticanje lica.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

U kliničkom ispitivanju IMCgp100-202, sindrom otpuštanja citokina (procijenjen prema konsenzusu za stupnjevanje ASTCT-a iz 2019.) javio se u 89 % bolesnika liječenih lijekom KIMMTRAK. Ukupna učestalost CRS-a uključivala je 12 % događaja 1. stupnja, 76 % 2. stupnja i 0,8 % 3. stupnja. Najčešće opaženi simptomi uz CRS uključivali su zimicu, mučninu, povraćanje, umor, hipotenziju i glavobolju. Događaji 3. stupnja koji se mogu uočiti uz CRS uključuju tahikardiju, hipoksiju, anginu pektoris, undulaciju atrija i disfunkciju lijeve klijetke.

Većina (84 %) epizoda CRS-a započela je na dan infuzije. Medijan vremena do povlačenja CRS-a iznosio je 2 dana. CRS je rijetko (1,2 %) doveo do prekida liječenja. Svi simptomi CRS-a bili su reverzibilni i većinom ih se moglo zbrinuti intravenskim tekućinama, antipireticima ili jednokratnom dozom kortikosteroida. Dva bolesnika (0,8 %) primila su tocilizumab.

Za kliničko zbrinjavanje CRS-a vidjeti dio 4.2, tablicu 1.

Akutne reakcije na koži

U ispitivanju IMCgp100-202, akutne reakcije na koži javile su se u 91 % bolesnika liječenih lijekom KIMMTRAK uključujući sve stupnjeve osipa (83 %), pruritusa (69 %), eritema (25 %) i edema kože (27 %). Većina reakcija na koži bile su 1. (28 %) ili 2. (44 %) stupnja, a u nekih bolesnika liječenih lijekom KIMMTRAK javili su se događaji 3. stupnja (21 %). Od bolesnika s opaženim osipom, bolesnici su često imali osip (55 %), makulopapulozni osip (31 %) i ljuštenje kože (21 %). Nuspojave 3. stupnja iz skupine osipa bile su prijavljene u 5 % bolesnika, a uključivale su osip (2,4 %) i makulopapulozni osip (1,6 %).

Akutne reakcije na koži tipično su se javile nakon svake od prve tri infuzije lijeka KIMMTRAK uz sve manju učestalost reakcija ≥ 3. stupnja (1. doza: 17 %; 2. doza: 10 %, 3. doza: 8 %; 4. doza: 3 %). Medijan vremena do pojave akutnih reakcija na koži iznosio je 1 dan u bolesnika liječenih lijekom KIMMTRAK, a medijan vremena do poboljšanja na ≤ 1. stupanj iznosio je 6 dana.

Za kliničko zbrinjavanje akutnih reakcija na koži vidjeti dio 4.2, tablicu 2.

Povišena razina jetrenih enzima

U ispitivanju IMCgp100-202 u kojem je 95 % bolesnika otprije imalo jetrene metastaze, porast ALT-a/AST-a na ≥ 1. stupanj bio je opažen u 65 % bolesnika liječenih lijekom KIMMTRAK. Porast razine bilirubina prijavljen je u 27 % bolesnika, a većinom je bio povezan s povećanjem jetrenih metastaza. Porast ALT-a/AST-a 3. ili 4. stupnja većinom se javio unutar prve 3 infuzije lijeka KIMMTRAK. U većine bolesnika s porastom ALT-a/AST-a 3. ili 4. stupnja došlo je do poboljšanja na ≤ 1. stupanj unutar 7 dana.

Imunogenost

Protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) protiv tebentafuspa koja su se pojavila tijekom liječenja bila su otkrivena u 33 % odnosno 29 % bolesnika koji su primali tebentafusp u bilo kojoj dozi u ispitivanju IMCgp100-102 odnosno ispitivanju IMCgp100-202. Medijan vremena do početka stvaranja protutijela na lijek bio je 6 do 9 tjedana nakon početka liječenja tebentafuspom.

Nije bilo dokaza da protutijela na lijek utječu na sigurnost ili djelotvornost tebentafuspa, iako malen broj bolesnika koji su razvili visoki titar protutijela na lijek onemogućuje čvrste zaključke u vezi njihovog kliničkog značaja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju tebentafuspom. U slučaju predoziranja, bolesnike je potrebno pomno pratiti radi pojave znakova ili simptoma nuspojava te je potrebno odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi, drugi antineoplastični lijekovi, ATK oznaka: nije još dodijeljena

Mehanizam djelovanja

Tebentafusp je bispecifičan fuzijski protein koji se sastoji od T-staničnog receptora (engl. *T cell receptor*, TCR; ciljajuća domena) fuzioniranog s fragmentom protutijela usmjerenim na CD3 (engl. *cluster of differentiation* 3; efektorska domena). TCR kraj se velikim afinitetom veže za peptid gp100 predočen humanim leukocitnim antigenom – A*02:01 (HLA-A*02:01) na staničnoj površini tumorskih stanica uvealnog melanoma, a efektorska domena se veže za CD3 receptor na poliklonskoj T-stanici.

Imunosna sinapsa nastaje kada se TCR ciljajuća domena tebentafuspa veže za stanice uvealnog melanoma, a CD3 efektorska domena za poliklonske T-stanice. Ta imunosna sinapsa rezultira preusmjeravanjem i aktivacijom poliklonskih T-stanica bez obzira na nativnu specifičnost njihovog TCR-a. Poliklonske T-stanice aktivirane tebentafuspom otpuštaju upalne citokine i citolitičke proteine što dovodi do izravne lize tumorskih stanica uvealnog melanoma.

Farmakodinamički učinci

Nakon liječenja tebentafuspom opaženo je smanjenje broja limfocita u krvi koje je bilo prolazno i bez kliničkog značaja. Broj limfocita smanjio se dan nakon prve 3 doze i vratio se na početnu vrijednost prije sljedećih doza.

Nakon liječenja tebentafuspom opažen je prolazan porast serumskih razina proupalnih citokina i kemokina u uzorcima prikupljenima nakon prve tri doze. Vršne razine bile su opažene između 8 i 24 sata nakon liječenja tebentafuspom, a razine su se vratile na početnu vrijednost prije sljedećih doza.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje IMCgp100-202: Prethodno neliječeni metastatski uvealni melanom

Ispitivanje IMCgp100-202 bilo je randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje u koje su uključeni HLA-A*02:01 pozitivni bolesnici s metastatskim uvealnim melanomom koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju. Bolesnici prethodno nisu smjeli primati sistemsku terapiju niti lokalnu terapiju (usmjerenu na jetru) za metastatski uvealni melanom osim prethodne kirurške resekcije kod oligometastatske bolesti. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici sa simptomatskim ili neliječenim metastazama u mozgu, simptomatskim kongestivnim zatajenjem srca, QT intervalom korigiranim po

Fredericijinoj formuli (QTcF) > 470 ms ili kongenitalnim sindromom dugog QT intervala, akutnim infarktom miokarda ili nestabilnom anginom pektoris unutar 6 mjeseci prije početka liječenja.

Bolesnici su bili randomizirani (2:1) na tjedno primanje tebentafuspa intravenskom infuzijom prema režimu doziranja za pojedinog bolesnika preporučenom u dijelu 4.2 ili na primanje lijeka prema odabiru ispitivača (pembrolizumab, ipilimumab ili dakarbazin) u odobrenim dozama za te lijekove sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Bolesnici su se mogli liječiti tebentafuspom, pembrolizumabom ili ipilimumabom nakon progresije bolesti ako su bili klinički stabilni, imali kliničke koristi i nisu pokazivali znakove neprihvatljive toksičnosti prema procjeni ispitivača. Bili su dopušteni prekidi u liječenju u trajanju do 2 uzastopna tjedna. Randomizacija je bila stratificirana prema statusu laktat dehidrogenaze (LDH), poznatom prognostičkom faktoru za neoperabilni ili metastatski uvealni melanom.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) u svih bolesnika randomiziranih u ispitivanju. Procjenjivanje tumora provodilo se svakih 12 tjedana. Dodatne mjere ishoda djelotvornosti bili su preživljenje bez progresije (engl. *progression free survival*, PFS) prema ocjeni ispitivača. Ukupno je bilo randomizirano 378 bolesnika; 252 u skupinu liječenu tebentafuspom, a 126 u skupinu liječenu prema odabiru ispitivača (pembrolizumab: 82 %; ipilimumab: 12 % ili dakarbazin: 6 %). Medijan dobi bio je 64 godine (raspon od 23 do 92 godine); s 49,5 % bolesnika ≥ 65 godina; 87 % su bili bijelci, a 50 % su bile žene. Početni status prema ljestvici Istočne kooperativne onkološke skupine (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) bio je 0 (72 %), 1 (20,4 %) ili 2 (0,3 %), 36 % je imalo povišenu razinu LDH-a, a 95 % je imalo jetrene metastaze.

U ovom ispitivanju IMCgp100-202, 43 % bolesnika se liječilo tebentafuspom nakon progresije pri čemu nisu otkriveni novi sigurnosni signali. Medijan trajanja liječenja tebentafuspom nakon progresije iznosio je 8 tjedana. Od ukupnog broja infuzija tebentafuspa tijekom ispitivanja, njih 21,5 % primijenjeno je nakon progresije.

Nakon završetka primarne analize djelotvornosti, bolesnici iz skupine liječene prema odabiru ispitivača mogli su prijeći na liječenje tebentafuspom. Uz medijan trajanja praćenja od 22,4 mjeseca, ažurirano ukupno preživljenje i dalje je bilo u korist skupine liječene tebentafuspom (HR = 0,58; 95 % CI: 0,44; 0,77). U vrijeme analize, 16 bolesnika prešlo je na liječenje tebentafuspom.

Rezultati djelotvornosti sažeti su u tablici 4 i na slici 1. Slika 1 predstavlja analizu s 3 godine praćenja. U vrijeme ove analize 16 bolesnika iz kontrolne skupine prešlo je na liječenje tebentafuspom.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju IMCgp100-202

Mjere primarnog i sekundarnog ishoda	**KIMMTRAK (N = 252)**	**Terapija prema odabiru ispitivača (N = 126)**
Ukupno preživljenje (OS) [1]		
Broj smrtnih slučajeva	87 (34,5 %)	63 (50 %)
Medijan mjeseci (95 % CI)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
HR (95 % CI)[2, 4]	0,51 (0,37; 0,71)	
Stratificirana log-rang p-vrijednost[2]	p = < 0,0001	
Preživljenje bez progresije (PFS)[3, 4]		
Broj (%) bolesnika s događajem	198 (78,6 %)	97 (77 %)
Medijan u mjesecima (95 % CI)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (95 % CI)[4]	0,73 (0,58; 0,94)	
Stratificirana log-rang p-vrijednost[2]	p = 0,0139	
Stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR)[6]		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95 % CI	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Potpuni odgovor (engl. *complete response*, CR)	1 (0,4)	0
Djelomični odgovor (engl. *partial response*, PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Stabilna bolest (engl. *stable disease*, SD)[5]	52 (20,6)	16 (12,7)
Medijan trajanja odgovora		
Mjeseci (95 % CI)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7; --)

CI = interval pouzdanosti (engl. *Confidence interval*), HR = omjer hazarda (engl. *Hazard ratio*)

[1] U prethodno specificiranoj interim analizi, opaženo je 150 događaja OS-a, a granica p-vrijednosti za proglašenje djelotvornosti (0,006) bila je određena Lan-Demets alfa funkcijom trošenja s tipom granice O'Brien Fleming.

[2] Dvostrana p-vrijednost na temelju log-rang testa stratificiranog prema LDH-u.

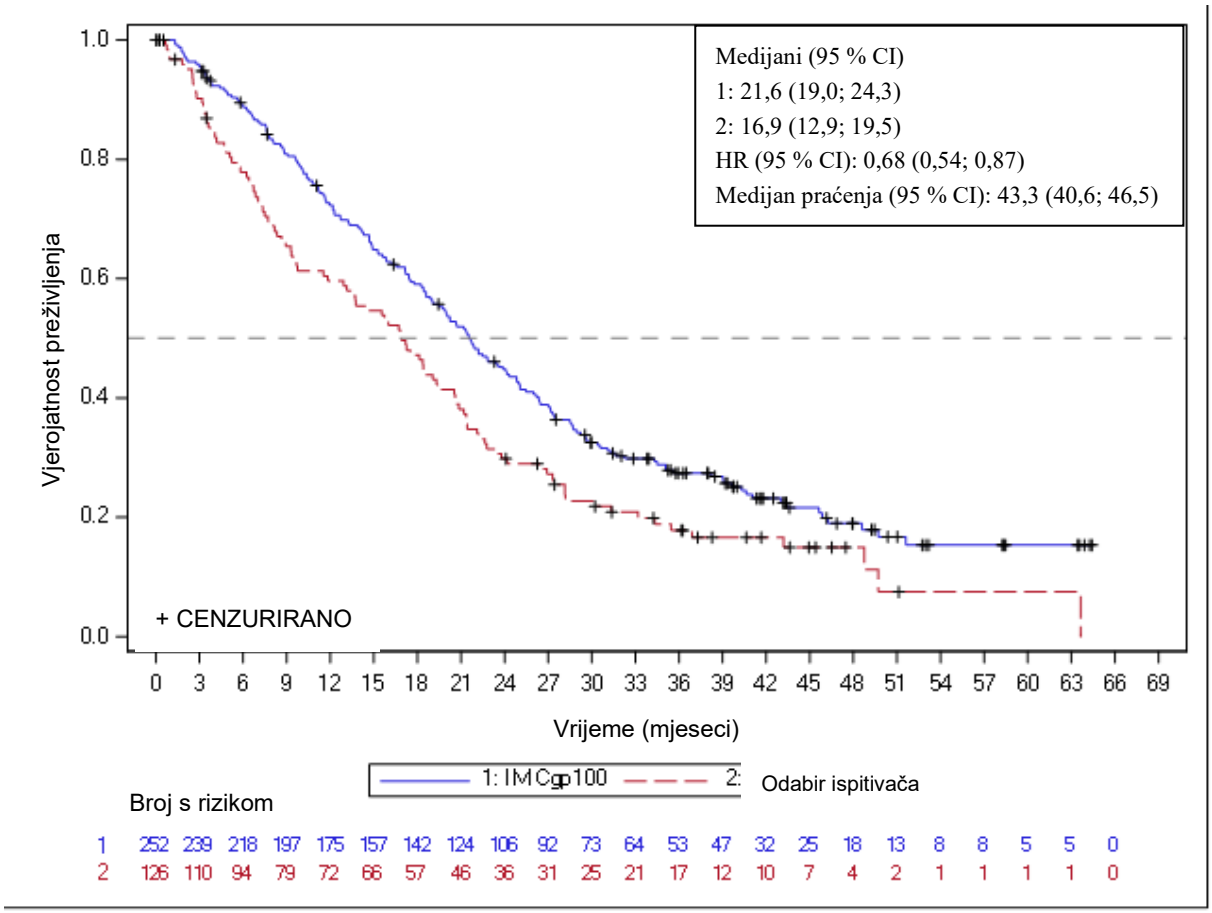
[3] Prema procjeni ispitivača prema kriterijima RECIST v1.1.

[4] Omjer hazarda prema modelu proporcionalnih hazarda stratificiranom prema statusu LDH-a.

[5] Na temelju ≥ 24 tjedna.

[6] Ažurirano na temelju toga da je u svih bolesnika postojala prilika za najmanje 3 radiološke procjene.

Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja u ispitivanju IMCgp100-202 (analiza 3-godišnjeg praćenja) – populacija bolesnika predviđenih za liječenje



CI = interval pouzdanosti (engl. confidence interval); HR = omjer hazarda (engl. hazard ratio); IMCgp100 = tebentafusp; ITT = predviđeni za liječenje (engl. Intent-to-treat).

Nakon 3 godine praćenja, tebentafusp i dalje pruža značajnu korist za preživljenje u usporedbi s odabirom istraživača.

Ispitivanje IMCgp100-102: Prethodno liječeni metastatski uvealni melanom

Ispitivanje IMCgp100-102 bilo je otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 2 provedeno u 127 bolesnika koji su bili liječeni prema shemi doziranja preporučenoj u dijelu 4.2. Bolesnici su morali biti HLA-A*02:01 pozitivni. Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje ako je došlo do progresije bolesti nakon najmanje 1 ili više prethodnih linija terapije usmjerene na jetru ili sistemske terapije koja je uključivala inhibitore imunoloških kontrolnih točaka kod metastatske bolesti. Bolesnici su bili isključeni zbog klinički značajne bolesti srca i prisutnosti simptomatske ili neliječene metastaze u mozgu.

Glavne mjere ishoda djelotvornosti uključivale su potvrđeni ORR procijenjen prema neovisnoj središnjoj ocjeni (engl. *Independent Central Review*, ICR) prema kriterijima za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) v1.1. Mjere sekundarnog ishoda djelotvornosti uključivale su PFS, DCR, DOR i OS.

Medijan dobi iznosio je 61 godinu, 50 % su bile žene, 99 % su bili bijelci, status prema ECOG ljestvici bio je 0 (70 %) ili 1 (30 %), a 96 % bolesnika imalo je jetrene metastaze. Prethodno liječenje uključivalo je imunoterapiju (73 % bolesnika) uključujući inhibitore imunoloških kontrolnih točaka (PD-1/PD-L1; 65 %; CTLA-4; 31 %) i terapiju usmjerenu na jetru 45%. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja IMCgp100-102 sažeti su u tablici 5.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju IMCgp100-102

Mjere primarnog i sekundarnog ishoda	KIMMTRAK (N = 127)
Potvrđena stopa objektivnog odgovora	6 (4,7 %)
(95 % CI)	(1,8 %; 10 %)
Potpuni odgovor (CR)	0
Djelomični odgovor (PR)	6 (4,7 %)
Stabilna bolest (SD)[2]	23 (18,1 %)
Medijan trajanja odgovora	
Mjeseci (95 % CI)	8,7 (5,6; 24,5)

[1] Prema neovisnoj središnjoj ocjeni prema kriterijima RECIST v1.1.
[2] Na temelju ≥ 24 tjedna

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka KIMMTRAK u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje okularnog melanoma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika tebentafuspa izgleda linearno i proporcionalno dozi u rasponu doza od 20 mikrograma do 68 mikrograma. Nakon tjedne intravenske infuzije u bolesnika s metastatskim uvealnim melanomom, maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) dosegle su 4,2 ng/ml - 13,7 ng/ml odmah po završetku infuzije (T = 0,5 sati). Nije opaženo nakupljanje uz tjedni režim doziranja pri ciljnim terapijskim dozama.

Distribucija

Tebentafusp se nije opsežno distribuirao i imao je volumen distribucije usporediv s volumenom krvi (5,25 l).

Biotransformacija

Metabolički put tebentafuspa nije opisan. Očekuje se da će se tebentafusp, poput drugih proteinskih lijekova, kataboličkim putevima razgraditi u male peptide i aminokiseline.

Eliminacija

Izlučivanje tebentafuspa nije potpuno opisano. Na temelju veličine molekule lijeka koja je blizu praga veličine za isključivanje iz glomerularne filtracije, male količine tebentafuspa mogu se izlučiti u mokraći.

Nakon primjene tebentafuspa u bolesnika s metastatskim uvealnim melanomom, procijenjeni sistemski klirens iznosio je 4,29 l/d s terminalnim poluvijekom od 6 do 8 sati.

Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da nije bilo značajnog utjecaja tjelesne težine (43 do 163 kg), spola, rase i dobi (23 do 91 godina) na klirens tebentafuspa.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja tebentafuspa u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Nije otkriven utjecaj na parametre sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika s blagim (klirens kreatinina [CrCL] u rasponu od 60 do 89 ml/min) do umjerenim (CrCL u rasponu od 30 do 59 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega te se ne preporučuje prilagodba doze. Podaci o bolesnicima (< 5 %) s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega su ograničeni, a o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL < 30 ml/min) nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja tebentafuspa u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Analize populacijske farmakokinetike dokazale su da početne vrijednosti i porast ALT-a/AST-a tijekom liječenja nisu utjecali na farmakokinetiku tebentafuspa. Ne preporučuje se prilagodba doze na temelju razine ALT-a/AST-a.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tebentafusp je protein specifičan za ljude i nema relevantnih životinjskih vrsta na kojima bi se mogla ispitati neklinička toksikologija tebentafuspa.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti, genotoksičnosti ili reproduktivne i razvojne toksičnosti tebentafuspa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina hidrat (E330)
natrijev hidrogenfosfat (E339)
manitol (E421)
trehaloza
polisorbat 20 (E432)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Nakon otvaranja

S mikrobiološkog stajališta lijek se nakon otvaranja mora odmah razrijediti i infundirati.

Nakon pripreme otopine za infuziju

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C - 8 °C).
Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tipa I s čepom od bromobutilne gume i aluminijskim/plastičnim *flip-off* poklopcem koja sadrži 0,5 ml koncentrata.

Veličina pakiranja od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Opće mjere opreza

Otopinu za infuziju mora pripremiti zdravstveni radnik uz primjenu odgovarajuće aseptičke tehnike tijekom rukovanja ovim lijekom.

Pri razrjeđivanju i pripremi otopina za primjenu koristite aseptičku tehniku.

Za pripremu doze otopine za infuziju lijeka KIMMTRAK ne smiju se koristiti zatvoreni sustavi za prijenos (engl. *closed system transfer devices*, CSTDs).

Parenteralne lijekove i infuzijske vrećice potrebno je prije primjene vizualno pregledati radi otkrivanja prisutnosti čestica i promjene boje kad god je to moguće s obzirom na otopinu i spremnik.

Priprema

KIMMTRAK se prije intravenske primjene mora razrijediti.

Prije pripreme lijeka KIMMTRAK za primjenu pobrinite se da bude dostupan sljedeći pribor:
- Sterilne štrcaljke od 1 ml graduirane na 2 decimalna mjesta.
- Sterilne igle.
- Ljudski albumin; primijenite koncentraciju koja je lokalno dostupna. Lokalno dostupne koncentracije uključuju, između ostalog, 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- Infuzijska vrećica od 100 ml koja sadrži otopinu za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) natrijevog klorida:
  - Infuzijska vrećica treba biti proizvedena od poliolefina (PO) (poput polietilena [PE] i polipropilena [PP]) ili polivinilklorida (PVC).
- Sterilan, nepirogeni komplet za infuziju s ugrađenim filtrom od 0,2 mikrona koji slabo veže proteine za primjenu konačne infuzijske vrećice.

Razrjeđivanje i primjena

Za pripremu konačne doze lijeka KIMMTRAK potreban je proces od 2 koraka:

1. korak: Priprema infuzijske vrećice

Uz primjenu aseptičke tehnike potrebno je pripremiti infuzijsku vrećicu na sljedeći način:
a. Pomoću štrcaljke od 1 ml i sterilne igle izvući izračunati volumen ljudskog albumina u štrcaljku (vidjeti tablicu 6 u nastavku) i dodati ga u infuzijsku vrećicu od 100 ml koja sadrži otopinu za

injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) natrijevog klorida kako bi se dobila konačna koncentracija ljudskog albumina između 225 mikrograma/ml i 275 mikrograma/ml.

Tablica 6: Primjeri koncentracije ljudskog albumina i prihvatljivih volumena za izvlačenje

Koncentracija ljudskog albumina	Prihvatljivi raspon volumena za dodavanje u infuzijsku vrećicu od 100 ml za postizanje koncentracije ljudskog albumina između 225 mikrograma/ml i 275 mikrograma/ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml do 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml do 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml do 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml do 0,11 ml)

b. Nježno homogenizirati razrijeđenu otopinu provođenjem sljedećih koraka:
   i. Preokrenuti infuzijsku vrećicu tako da ulazni otvor bude na vrhu vrećice i lupnuti o cijevi kako bi se svi ostaci otopine pomiješali s glavninom otopine.
   ii. Pomiješati nježnim rotiranjem vrećice po duljini za 360 stupnjeva od obrnutog položaja najmanje 5 puta. NEMOJTE protresati infuzijsku vrećicu.
   iii. Ponoviti korake (i) i (ii) još tri puta.

2. korak: Priprema KIMMTRAK otopine za infuziju

c. Pomoću štrcaljke od 1 ml i sterilne igle, izvući potreban volumen lijeka KIMMTRAK 100 mikrograma / 0,5 ml za dozu (prikazano u tablici 7 u nastavku) i dodati ga u pripremljenu infuzijsku vrećicu od 100 ml koja sadrži otopinu za injekciju s 9 mg/ml (0,9 %) natrijevog klorida i ljudski albumin.

d. Prilikom prijenosa NEMOJTE ispirati iglu i štrcaljku. Bočicu koja sadrži neiskorišteni dio lijeka KIMMTRAK bacite sukladno nacionalnim propisima. Nemojte pripremiti više od jedne doze iz bočice.

Tablica 7: Volumen lijeka KIMMTRAK za dodavanje u infuzijsku vrećicu

Dan liječenja	Doza lijeka KIMMTRAK (mikrogram)	Volumen lijeka KIMMTRAK (ml)
1. dan	20	0,10
8. dan	30	0,15
15. dan i potom jedanput tjedno	68	0,34

e. Pomiješajte sadržaj infuzijske vrećice slijedeći isti postupak kao onaj naveden u koraku 1b.

Primjena

- Lijek KIMMTRAK primjenjujte samo u obliku intravenske infuzije.
- Infuziju primijenite odmah tijekom 15 do 20 minuta kroz posebnu intravensku liniju. Potrebno je primijeniti sterilan, nepirogeni komplet za infuziju s ugrađenim filtrom od 0,2 mikrona koji slabo veže proteine. Bolesniku je potrebno infundirati sav sadržaj infuzijske vrećice s lijekom KIMMTRAK.
- Nakon što infuzija lijeka KIMMTRAK završi, isperite infuzijsku liniju odgovarajućim volumenom sterilne otopine za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) kako biste bili sigurni da je primijenjen cjelokupni sadržaj infuzijske vrećice. Nemojte primjenjivati lijek KIMMTRAK u obliku brze intravenske ili bolus injekcije. Nemojte miješati lijek KIMMTRAK s drugim lijekovima ili primjenjivati druge lijekove kroz istu intravensku liniju.

Čuvanje pripremljene infuzijske vrećice

- KIMMTRAK ne sadrži konzervans. Pripremljenu infuzijsku vrećicu potrebno je primijeniti unutar 4 sata od trenutka pripreme uključujući trajanje infuzije. Tijekom tog 4-satnog razdoblja, infuzijska vrećica s lijekom KIMMTRAK mora ostati na temperaturi ispod 30 °C.
- Ako se ne primijeni odmah, infuzijsku vrećicu s lijekom KIMMTRAK treba čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C najdulje 24 sata od trenutka pripreme, što uključuje i vrijeme potrebno da sadržaj infuzijske vrećice postigne sobnu temperaturu i trajanje infuzije.
- Nakon što se jednom izvadi iz hladnjaka, infuzijska vrećica s lijekom KIMMTRAK ne smije se ponovno stavljati u hladnjak. Kad istekne preporučeno vrijeme čuvanja, neiskorištenu otopinu lijeka KIMMTRAK bacite.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1630/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

AGC Biologics A/S
Vandtaarnsvej 83B,
DK-2860 Soeborg, Kopenhagen
Danska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka KIMMTRAK u promet u svakoj državi članici nositelj odobrenja morat će s nacionalnim nadležnim tijelom usuglasiti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj edukacijskog programa je istaknuti proces praćenja i olakšati brzu dijagnozu i liječenje sindroma otpuštanja citokina (CRS) radi smanjenja njegove težine.

Nositelj odobrenja će se pobrinuti da u svakoj državi članici u kojoj se lijek KIMMTRAK bude stavljao u promet, svi zdravstveni radnici i bolesnici za koje se očekuje da će propisivati ili primati lijek KIMMTRAK imaju pristup / dobiju sljedeće edukacijske materijale:

- Edukacijski materijali za liječnika
- Informativni paket za bolesnika

Edukacijski materijali za liječnika:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič kroz liječenje za zdravstvene radnike

Vodič kroz liječenje za zdravstvene radnike:

  - Detalji o tome kako pratiti bolesnike tijekom prve tri infuzije i tijekom narednih infuzija.
  - Detalji o tome kako minimizirati rizik od hipotenzije povezan s CRS-om.
  - Opis simptoma CRS-a, uključujući težinu, učestalost, vrijeme do njihove pojave, liječenje i povlačenje u bolesnika liječenih lijekom KIMMTRAK.
  - Detalji o tome kako zbrinjavati CRS prema stupnju težine uključujući preporuku o primjeni premedikacije kortikosteroidima u slučaju CRS-a 2. stupnja koji perzistira ili se ponavlja ili CRS-a 3. stupnja..
  - Opis rasporeda snimanja EKG-a i potrebno zbrinjavanje ovisno o nalazu.
  - Preporuka o pažljivom praćenju bolesnika s bolešću srca, produljenjem QT intervala i faktorima rizika za zatajenje srca.
  - Informacije o važnosti informiranja bolesnika o riziku od CRS-a i nužnosti da se odmah obrate liječniku ili medicinskoj sestri ako razviju simptome CRS-a.
  - Informacije o važnosti prijavljivanja nuspojava uz detalje o načinu prijavljivanja.

Informativni paket za bolesnika:

- Uputa o lijeku
- Vodič za bolesnika

Vodič za bolesnika:

  - Informacije o riziku od CRS-a povezanom s primjenom lijeka KIMMTRAK i opis simptoma.
  - Informacije o važnosti hitnog obraćanja liječniku ili medicinskoj sestri ako se u bolesnika razviju simptomi CRS-a.
  - Detalji o tome što bolesnik treba očekivati u vezi rasporeda praćenja.
  - Informacije o važnosti prijavljivanja nuspojava uz detalje o načinu prijavljivanja.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

KIMMTRAK 100 mikrograma/0,5 ml koncentrat za otopinu za infuziju
tebentafusp

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 0,5 ml sadrži 100 mikrograma tebentafuspa

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Citratna kiselina hidrat (E330), natrijev hidrogenfosfat (E339), manitol (E421), trehaloza, polisorbat 20 (E432) i voda za injekcije. Za daljnje informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C).
Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1630/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

KIMMTRAK 100 mikrograma/0,5 ml sterilni koncentrat
tebentafusp
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

KIMMTRAK 100 mikrograma/0,5 ml koncentrat za otopinu za infuziju
tebentafusp

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je KIMMTRAK i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite KIMMTRAK
3. Kako se daje KIMMTRAK
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati KIMMTRAK
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je KIMMTRAK i za što se koristi

KIMMTRAK sadrži djelatnu tvar **tebentafusp**. Tebentafusp je lijek protiv raka proizveden od dviju različitih bjelančevina koje su spojene jedna s drugom. Jedna od tih bjelančevina prepoznaje i veže se za antigen (ciljnu bjelančevinu) koja se zove gp100. Gp100 se u velikim količinama nalazi u stanicama uvealnog melanoma. Druga bjelančevina prepoznaje i veže se za bjelančevinu koja se zove CD3. CD3 se nalazi na nekim stanicama imunosnog sustava u tijelu. Vezanjem za gp100 i CD3 KIMMTRAK aktivira Vaš imunosni sustav kako bi prepoznao i uništio stanice raka.

KIMMTRAK služi za liječenje odraslih s rijetkom vrstom raka oka koji se naziva **uvealni melanom**. Ovaj lijek se koristi kada uvealni melanom raste unatoč lokalnom liječenju ili se širi na druge dijelove tijela.

2. Što morate znati prije nego primite KIMMTRAK

Nemojte primjenjivati KIMMTRAK ako ste **alergični** na tebentafusp ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako niste sigurni jeste li alergični na neki od sastojaka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite KIMMTRAK.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite KIMMTRAK i navedite sve svoje bolesti, naročito ako imate:
- probleme sa srcem, uključujući promjene električne aktivnosti srca (produljenje QT intervala).

Prije liječenja liječnik može zatražiti krvnu pretragu koja se zove HLA genotipizacija kako bi odredio je li KIMMTRAK prikladan za Vas.

Ako uzimate kortikosteroidni lijek za liječenje adrenalne insuficijencije (poznate i kao Addisonova bolest), obavijestite liječnika o tome prije nego primite lijek KIMMTRAK. Liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu kortikosteroida dok se liječite lijekom KIMMTRAK.

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ili potražite hitnu medicinsku pomoć ako Vam se tijekom ili nakon primanja lijeka javi bilo koja od sljedećih nuspojava:

- vrućica, omaglica, ošamućenost. To mogu biti simptomi ozbiljnog stanja koje se zove **sindrom otpuštanja citokina.** Ostali simptomi sindroma otpuštanja citokina su otežano disanje, mučnina, povraćanje, umor, bol u mišićima, bol u zglobovima, oticanje, nizak krvni tlak, ubrzani otkucaji srca ili glavobolja.
- svrbež kože, osip, teška koprivnjača (otekline ispod kože koje svrbe), ljuštenje ili perutanje kože, ili oticanje tijela i/ili kože oko očiju što mogu biti simptomi **reakcija na koži**.
- problemi sa srcem poput brzih ili nepravilnih otkucaja srca ili promjene električne aktivnosti srca koje mogu uzrokovati ozbiljne nepravilne srčane ritmove koji se mogu očitovati kao osjećaj lupanja srca, nedostatak zraka, ošamućenost ili omaglica ili bol u prsnom košu.

Liječnik ili medicinska sestra pratit će Vaše stanje tijekom i nakon svake doze radi moguće pojave znakova i simptoma tih reakcija. Ako budete imali bilo kakve veće tegobe, Vaše se liječenje može privremeno prekinuti i ponovno započeti kada Vam bude bolje.

Djeca i adolescenti
Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 18 godina. To je zato što su informacije o tome koliko dobro lijek djeluje u ovoj dobnoj skupini ograničene.

Drugi lijekovi i KIMMTRAK
Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća
KIMMTRAK se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako se Vi i Vaš liječnik ne složite da je korist od uzimanja ovog lijeka veća od mogućih rizika. Ako ste žena koja može zatrudnjeti, liječnik ili medicinska sestra dat će Vam test za trudnoću prije nego započnete liječenje lijekom KIMMTRAK. Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom KIMMTRAK, odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

Kontracepcija
Ako ste žena i u dobi u kojoj možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije kako biste izbjegli trudnoću tijekom liječenja lijekom KIMMTRAK i najmanje 1 tjedan nakon primanja zadnje doze. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najprikladnijim metodama kontracepcije.

Dojenje
Ne smijete dojiti tijekom liječenja lijekom KIMMTRAK. Nije poznato prelazi li KIMMTRAK u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nije vjerojatno da će KIMMTRAK utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Ako se ne osjećate dobro dok se liječite ovim lijekom, nemojte upravljati vozilima ili strojevima sve dok se ne budete ponovo dobro osjećali.

KIMMTRAK sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se daje KIMMTRAK

Ovaj lijek će Vam dati liječnik ili medicinska sestra u bolnici ili ambulanti.

Prije svake infuzije lijeka KIMMTRAK možete primiti infuziju tekućina (kapanjem u venu) radi sprječavanja niskog krvnog tlaka zbog sindroma otpuštanja citokina (pogledajte dijelove 2 i 4).

Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam lijek KIMMTRAK u obliku infuzije (kapanjem) u venu (intravenski) tijekom 15 do 20 minuta. Primat ćete KIMMTRAK **jedanput tjedno**, sve dok liječnik smatra da Vam liječenje koristi.

Preporučena doza lijeka KIMMTRAK je:
- 1. dan: 20 mikrograma
- 8. dan: 30 mikrograma
- 15. dan: 68 mikrograma

Potom jedanput svakog tjedna: 68 mikrograma

Prve tri doze primit ćete u bolnici. Za vrijeme liječenja i tijekom **najmanje 16 sati** nakon svake doze bit ćete pod nadzorom radi mogućih nuspojava.

Ako prve tri doze ne budu uzrokovale nikakve nuspojave koje su ozbiljne ili se ne mogu zbrinuti, sljedeće doze možete primiti ambulantno. Za vrijeme liječenja i tijekom najmanje 60 minuta nakon svake doze bit ćete pod nadzorom radi mogućih nuspojava. Ako ste lijek KIMMTRAK primali ambulantno tijekom najmanje 3 mjeseca, bez prekida duljeg od 2 tjedna, praćenje nakon primanja svake doze može se skratiti na najmanje 30 minuta.

Ako propustite termin za Vašu sljedeću dozu lijeka KIMMTRAK, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri što je prije moguće kako biste dogovorili novi termin.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ili potražite hitnu medicinsku pomoć ako Vam se tijekom ili nakon primanja lijeka javi bilo koja od sljedećih vrlo čestih nuspojava:
- vrućica, omaglica, ošamućenost. To mogu biti simptomi ozbiljnog stanja koje se zove sindrom otpuštanja citokina. Ostali simptomi sindroma otpuštanja citokina su otežano disanje, mučnina, povraćanje, umor, bol u mišićima, bol u zglobovima, oticanje, nizak krvni tlak, ubrzani otkucaji srca ili glavobolja. Ti se simptomi najčešće javljaju nakon prve tri infuzije.
- svrbež kože, osip, teška koprivnjača (otekline ispod kože koje svrbe), ljuštenje ili perutanje kože, oticanje tijela i/ili kože oko očiju što mogu biti simptomi reakcija na koži. Ti se simptomi najčešće javljaju nakon prve tri infuzije.
- problemi sa srcem poput brzih ili nepravilnih otkucaja srca ili promjene električne aktivnosti srca koje mogu uzrokovati ozbiljne nepravilne srčane ritmove koji se mogu očitovati kao osjećaj lupanja srca, nedostatak zraka, ošamućenost ili omaglica ili bol u prsnom košu.

Ostale nuspojave
Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- smanjen apetit
- bockanje, trnci ili utrnulost u bilo kojem dijelu tijela
- kašalj
- proljev
- zatvor
- probavne tegobe

- bol u trbuhu
- zimica
- tegobe sa spavanjem (nesanica)
- simptomi nalik gripi
- nesanica
- navale crvenila kože
- visok krvni tlak
- suha koža
- promjene boje kože
- crvenilo kože
- snižena razina fosfata u krvi
- snižena razina magnezija u krvi
- snižena razina natrija u krvi
- snižena razina kalcija u krvi
- snižena razina kalija u krvi
- snižen hemoglobin u krvi
- povišene razine jetrenih enzima u krvi, što može biti znak problema s jetrom
- povišene razine bilirubina u krvi, što može biti znak problema s jetrom
- povišena razina enzima gušterače, lipaze, u krvi, što može biti znak problema s gušteračom
- smanjen broj bijelih krvnih stanica u krvi
- bol u leđima, rukama ili nogama

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- infekcija nosa i grla
- bol u ustima i grlu
- gubitak kose
- pretjerano znojenje tijekom noći
- tjeskoba
- promjene osjeta okusa
- promijenjeni ili nepravilni otkucaji srca
- nedostatak zraka
- grčevi u mišićima
- povišena razina enzima gušterače, amilaze, u krvi
- povišena razina kreatinina u krvi, što može biti znak problema s bubrezima
- povišena razina jetrenog enzima, gama glutamiltransferaze, u krvi
- povećan broj bijelih krvnih stanica u krvi
- povišena razina jetrenih enzima u krvi
- povišena razina alkalne fosfataze u krvi
- povišena razina glukoze u krvi

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povišene razine kalija, fosfata i mokraćne kiseline u krvi, što su znakovi odumiranja stanica raka
- nelagoda ili bol u prsnom košu, što može biti znak problema sa srcem
- zatajenje srca (nedostatak zraka, nelagoda u prsnom košu, oticanje nogu i gležnjeva)
- promjene električne aktivnosti srca koje mogu dovesti do ozbiljnih nepravilnih srčanih ritmova.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati KIMMTRAK

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice moraju se čuvati na 2 °C – 8 °C.

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Ako se ne upotrijebi odmah, pripremljena infuzija može se od trenutka pripreme/razrjeđenja do kraja primjene čuvati najdulje 4 sata na temperaturi ispod 30 °C ili 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove propadanja (tj. čestice, promjenu boje).

Neiskorišteni lijek se ne smije čuvati za ponovnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što KIMMTRAK sadrži

- Djelatna tvar je tebentafusp. Jedna bočica od 0,5 ml koncentrata sadrži 100 mikrograma tebentafuspa.
- Drugi sastojci su citratna kiselina hidrat (E330), natrijev hidrogenfosfat (E339), manitol (E421), trehaloza, polisorbat 20 (E432) i voda za injekcije (pogledajte dio 2).

Kako KIMMTRAK izgleda i sadržaj pakiranja
KIMMTRAK koncentrat za otopinu za infuziju (sterilan koncentrat) je bistra, bezbojna do blago žućkasta otopina u jednodoznoj bočici.

Veličina pakiranja je 1 staklena bočica po kutiji.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Immunocore Ireland Limited
Unit 1, Sky Business Centre
Dublin 17, D17 FY82
Irska

Proizvođač
Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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/Iirimaa/Irlanti/Irl

EL:

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

ande/Irska/Írország/Írland/Irlanda/Airija/Īrija/L-Irlanda/Ierland/Irlandia/Írsko/Irska

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno: Molimo Vas da prije upotrebe pogledate sažetak opisa svojstava lijeka.

Opće mjere opreza

Otopinu za infuziju mora pripremiti zdravstveni radnik uz primjenu odgovarajuće aseptičke tehnike tijekom rukovanja ovim lijekom.

Za pripremu doze otopine za infuziju lijeka KIMMTRAK ne smiju se koristiti zatvoreni sustavi za prijenos (engl. *closed system transfer devices*, CSTDs).

Parenteralne lijekove i infuzijske vrećice potrebno je prije primjene vizualno pregledati radi otkrivanja prisutnosti čestica i promjene boje kad god je to moguće s obzirom na otopinu i spremnik.

Priprema

KIMMTRAK se prije intravenske primjene mora razrijediti. Jedna bočica lijeka KIMMTRAK namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. NEMOJTE protresati bočicu lijeka KIMMTRAK.

Prije pripreme lijeka KIMMTRAK za primjenu pobrinite se da bude dostupan sljedeći pribor:
- Sterilne štrcaljke od 1 ml graduirane na 2 decimalna mjesta.
- Sterilne igle.
- Ljudski albumin; primijenite koncentraciju koja je lokalno dostupna. Lokalno dostupne koncentracije uključuju, između ostalog, 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- Infuzijska vrećica od 100 ml koja sadrži otopinu za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) natrijevog klorida.
  - Infuzijska vrećica treba biti proizvedena od poliolefina (PO) (poput polietilena [PE] i polipropilena [PP]) ili polivinilklorida (PVC).
- Sterilan, nepirogeni komplet za infuziju s ugrađenim filtrom od 0,2 mikrona koji slabo veže proteine za primjenu konačne infuzijske vrećice.

Razrjeđivanje i primjena

Za pripremu konačne doze lijeka KIMMTRAK potreban je proces od 2 koraka:

1. korak: Priprema infuzijske vrećice

Uz primjenu aseptičke tehnike potrebno je pripremiti infuzijsku vrećicu na sljedeći način:

a. Pomoću štrcaljke od 1 ml i sterilne igle izvući izračunati volumen ljudskog albumina u štrcaljku (vidjeti tablicu 1 u nastavku) i dodati ga u infuzijsku vrećicu od 100 ml koja sadrži otopinu za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) natrijevog klorida kako bi se dobila konačna koncentracija ljudskog albumina između 225 mikrograma/ml i 275 mikrograma/ml.

Tablica 1: Primjeri koncentracije ljudskog albumina i prihvatljivih volumena za izvlačenje

Koncentracija ljudskog albumina	Prihvatljivi raspon volumena za dodavanje u infuzijsku vrećicu od 100 ml za postizanje koncentracije ljudskog albumina između 225 mikrograma/ml i 275 mikrograma/ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml do 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml do 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml do 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml do 0,11 ml)

b. Nježno homogenizirati razrijeđenu otopinu provođenjem sljedećih koraka:
   i. Preokrenuti infuzijsku vrećicu tako da ulazni otvor bude na vrhu vrećice i lupnuti o cijevi kako bi se svi ostaci otopine pomiješali s glavninom otopine.
   ii. Pomiješati nježnim rotiranjem vrećice po duljini za 360 stupnjeva od obrnutog položaja najmanje 5 puta. NEMOJTE protresati infuzijsku vrećicu.
   iii. Ponoviti korake (i) i (ii) još tri puta.

2. korak: Priprema KIMMTRAK otopine za infuziju

c. Pomoću štrcaljke od 1 ml i sterilne igle, izvući potreban volumen lijeka KIMMTRAK 100 mikrograma/0,5 ml za dozu (prikazano u tablici 2 u nastavku) i dodati ga u pripremljenu infuzijsku vrećicu od 100 ml koja sadrži otopinu za injekciju s 9 mg/ml (0,9 %) natrijevog klorida i ljudski albumin.

d. Prilikom prijenosa NEMOJTE ispirati iglu i štrcaljku. Bočicu koja sadrži neiskorišteni dio lijeka KIMMTRAK bacite sukladno nacionalnim propisima. Nemojte pripremiti više od jedne doze iz bočice.

Tablica 2: Volumen lijeka KIMMTRAK za dodavanje u infuzijsku vrećicu

Dan liječenja	Doza lijeka KIMMTRAK (mikrogram)	Volumen lijeka KIMMTRAK (ml)
1. dan	20	0,10
8. dan	30	0,15
15. dan i potom jedanput tjedno	68	0,34

e. Pomiješajte sadržaj infuzijske vrećice slijedeći isti postupak kao onaj naveden u koraku 1b.

Primjena

- Lijek KIMMTRAK primjenjujte samo u obliku intravenske infuzije.
- Infuziju primijenite odmah tijekom 15 do 20 minuta kroz posebnu intravensku liniju. Potrebno je primijeniti sterilan, nepirogeni komplet za infuziju s ugrađenim filtrom od 0,2 mikrona koji slabo veže proteine. Bolesniku je potrebno infundirati sav sadržaj infuzijske vrećice s lijekom KIMMTRAK.

- Nakon što infuzija lijeka KIMMTRAK završi, isperite infuzijsku liniju odgovarajućim volumenom sterilne otopine za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) kako biste bili sigurni da je primijenjen cjelokupni sadržaj infuzijske vrećice. Nemojte primjenjivati lijek KIMMTRAK u obliku brze intravenske ili bolus injekcije. Nemojte miješati lijek KIMMTRAK s drugim lijekovima ili primjenjivati druge lijekove kroz istu intravensku liniju.

Čuvanje pripremljene infuzijske vrećice

- KIMMTRAK ne sadrži konzervans. Pripremljenu infuzijsku vrećicu potrebno je primijeniti unutar 4 sata od trenutka pripreme uključujući trajanje infuzije. Tijekom tog 4-satnog razdoblja, infuzijska vrećica s lijekom KIMMTRAK mora ostati na temperaturi ispod 30 °C.
- Ako se ne primijeni odmah, infuzijsku vrećicu s lijekom KIMMTRAK treba čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C najdulje 24 sata od trenutka pripreme, što uključuje i vrijeme potrebno da sadržaj infuzijske vrećice postigne sobnu temperaturu i trajanje infuzije.
- Nakon što se jednom izvadi iz hladnjaka, infuzijska vrećica s lijekom KIMMTRAK ne smije se ponovno stavljati u hladnjak. Kad istekne preporučeno vrijeme čuvanja, neiskorištenu otopinu lijeka KIMMTRAK bacite.