

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

KIMMTRAK 100 míkrogrömm/0,5 ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt 0,5 ml hettuglas inniheldur 100 míkrogrömm af tebentafusp sem jafngildir þéttni fyrir þynningu sem nemur 200 míkrog/ml.

Tebentafusp er samrunaprótein, framleitt með raðbrigða DNA-tækni í *Escherichia coli* frumum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær, litlaus eða örlítið gulleit lausn í stakskammta hettuglasi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

KIMMTRAK er ætlað sem einlyfjameðferð til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum sem eru jákvæðir gagnvart vefjaflokkasameind manna (human leukocyte antigen, HLA)-A*02:01 og eru með sortuæxli í æðahjúp augna (uveal melanoma) sem er óskurðtækt eða með meinvörpum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

KIMMTRAK skal gefið undir stjórn og eftirliti læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja og sem er reiðubúinn til að meðhöndla cytókínlosunarheilkenni í umhverfi þar sem öll aðstaða til tafarlausrar endurlífgunar er til staðar. Sjúkrahúsinnlögn er ráðlögð við gjöf á að minnsta kosti þremur fyrstu KIMMTRAK innrennslunum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem fá meðferð með KIMMTRAK þurfa að vera með HLA-A*02:01 arfgerð sem ákvörðuð hefur verið með einhverju fullgiltu HLA arfgerðarprófi.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af KIMMTRAK er 20 míkrogrömm á degi 1, 30 míkrogrömm á degi 8, 68 míkrogrömm á degi 15 og 68 míkrogrömm einu sinni í viku eftir það (sjá kafla 6.6). Halda skal meðferð með KIMMTRAK áfram á meðan sjúklingur hefur af henni klínískan ávinning og ef engar óviðunandi eiturverkanir koma fram (sjá kafla 5.1).

Forlyfjagjöf

Til að lágmarka hættuna á lágþrýstingi tengdum cýtókínlosunarheilkenni (CRS, cytokine release syndrome) skal gefa vökva í bláæð áður en KIMMTRAK innrennslið er hafið, samkvæmt klínisku mati og vökvaástandi sjúklingsins.

Hjá sjúklingum sem fyrir eru með skerðingu á starfsemi nýrnahettubarkar og fá viðhaldsmeðferð með altækum barksterum, skal íhuga að breyta barksteraskammtinum til að draga úr hættu á lágþrýstingi.

Skammtaaðlögun

Ekki er ráðlagt að minnka skammta af KIMMTRAK. Gera skal hlé á eða hætta notkun KIMMTRAK til þess að meðhöndla aukaverkanir eins og lýst er í töflu 1 og töflu 2.

Ef grunur leikur á cýtókínlosunarheilkenni skal greina einkennin og veita tafarlaust meðferð samkvæmt ráðleggingunum í töflu 1. Sjá leiðbeiningar um meðhöndlun bráðra húðviðbragða í töflu 2.

Tafla 1: Flokkun cýtókínlosunarheilkennis og leiðbeiningar um meðhöndlun

Stig cýtókínlosunarheilkennis*	Meðhöndlun
Stig 1 Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Enginn lágþrýstingur eða súrefnissskortur	Haldið meðferð áfram og veitið einkennamiðaða stuðningsmeðferð. Fylgist með stigmögnun hvað varðar alvarleika cýtókínlosunarheilkennis.
Stig 2 Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Lágþrýstingur sem svarar vökvagjöf og krefst ekki notkunar æðaþrengilyfja Súrefnisþörf felur í sér lágflæðislegg í nef (low flow nasal cannula) (súrefnisgjöf ≤ 6 l/mín.) eða hjáblástur (blow-by)	- Haldið meðferð áfram og gefið vökva með inndælingu (bolus) í bláæð og súrefni með lágflæðislegg í nef eða hjáblæstri eftir þörfum. - Ef lágþrýstingur og súrefnissskortur lagast ekki innan 3 klst. eða ef cýtókínlosunarheilkennið versnar, skal gefa stóra skammta af barksterum í bláæð (t.d. 2 mg/kg/dag metýlprednisólón eða samsvarandi). - Ef um er að ræða cýtókínlosunarheilkenni á stigi 2 sem er viðvarandi (varir í 2-3 klukkustundir) eða endurtekið (cýtókínlosunarheilkenni á stigi ≥ 2 við fleiri en einn skammt), skal gefa forlyfjagjöf með barksterum (t.d. dexametasón 4 mg eða samsvarandi) að minnsta kosti 30 mínútum fyrir næsta skammt.

Stig cýtókínlosunarheilkennis*	Meðhöndlun
Stig 3 Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Krefst notkunar æðaprengilyfja með eða án þvagtemprandi hormóns Krefst notkunar á háflæðislegg í nef (high flow nasal cannula) (súrefnisgjöf $> 6\text{ l/mín.}$), súrefnisgrímu eða grímu án enduröndunar (non-rebreather) eða Venturi grímu	• Gerið hlé á meðferð með KIMMTRAK þar til cýtókínlosunarheilkennið og afleiðingar þess hafa gengið til baka. • Gefið stóra skammta af barksterum í bláæð (t.d. 2 mg/kg/dag af metýlprednisólóni eða samsvarandi). • Gefið tocilizúmab eftir þörfum - Þyngd sjúklings $\leq 30\text{ kg}$: 12 mg/kg í bláæð á 1 klukkustund - Þyngd sjúklings $\geq 30\text{ kg}$: 8 mg/kg í bláæð á 1 klukkustund (hámarksskammtur 800 mg) • Hefjið gjöf KIMMTRAK á ný á sama skammtastigi (þ.e. ekki hækka skammtinn ef cýtókínlosunarheilkenni á stigi 3 kom fram við upphaflega skammtahækkun, hefjið skammtahækkun á ný um leið og skammturinn þolist) • Ef um er að ræða cýtókínlosunarheilkenni á stigi 3 skal gefa forlyfjagjöf með barksterum (t.d. dexametasón 4 mg eða samsvarandi) að minnsta kosti 30 mínútum fyrir næsta skammt
Stig 4 Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Krefst notkunar margra æðaprengilyfja (að undanskildu þvagtemprandi hormóni). Krefst notkunar á jákvæðum þrýstingi (t.d. CPAP, BiPAP, barkaþræðingar og öndunarvélar).	• Hættið meðferð með KIMMTRAK til frambúðar • Gefið barkstera í bláæð (t.d. 2 mg/kg/dag af metýlprednisólóni eða samsvarandi)

* Byggt á samhljóða mati bandarísku samtakanna um ígræðslu og frumumeðferðir (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) (Lee et.al 2019).

Tafla 2: Ráðlögð meðhöndlun og skammtabreytingar vegna bráðra húðviðbragða

Aukaverkanir	Alvarleiki ^a	Meðhöndlun
Bráð húðviðbrögð (sjá kafla 4.4)	Stig 2	- Gerið hlé á meðferð með KIMMTRAK fram að $\leq$ stigi 1 eða upphafsgildi. - Veitið meðferð gegn kláða (t.d. með langverkandi andhistamíni sem ekki hefur róandi áhrif) - Veitið staðbundna meðferð með barksterum við útbrotum með einkennum sem svara ekki kláðastillandi meðferð. - Við þrálátum einkennum skal veita meðferð með altækum sterum. - Hefjið skammtahækkun KIMMTRAK á ný ef núverandi skammtur er minni en 68 míkróg, eða hefjið gjöf á ný á sama skammtastigi ef skammtahækkun er lokið
	Stig 3	- Gerið hlé á meðferð með KIMMTRAK fram að $\leq$ stigi 1 eða upphafsgildi. - Veitið staðbundna meðferð með barksterum eða gefið barkstera til inntöku - Ef um er að ræða þrálát viðbrögð sem ekki svara sterum til inntöku skal íhuga að gefa barkstera í bláæð (t.d. 2 mg/kg/dag af metýlprednisólóni eða samsvarandi) - Hefjið gjöf KIMMTRAK á ný á sama skammtastigi (þ.e. ekki hækka skammtinn ef húðviðbrögð á stigi 3 komu fram við upphaflega skammtahækkun, hefjið skammtahækkun á ný um leið og skammturinn þolist)
	Stig 4	- Hættið meðferð með KIMMTRAK til frambúðar - Gefið stóra skammta af barksterum í bláæð (t.d. 2 mg/kg/dag af metýlprednisólóni eða samsvarandi)

^a Byggt á hugtakaviðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar fyrir aukaverkanir (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) útgáfu 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun KIMMTRAK börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára).

Skert nýrnastarfsemi

Samkvæmt greiningum á öryggi og verkun er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta fyrir sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi vegna skorts á lyfjahvarfafræðilegum upplýsingum. Því skal gæta varúðar við skömmtun og hafa náðið eftirlit með sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með sögu um hjartasjúkdóm

KIMMTRAK hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með sögu um mikilvægan hjartasjúkdóm. Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum með hjartasjúkdóm, lengingu á QT-bili og áhættuþætti hjartabilunar (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

KIMMTRAK er til notkunar í bláæð. Ráðlagður innrennslistími er 15 til 20 mínútur.

KIMMTRAK þarf að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn sem inniheldur mannaalbúmín fyrir gjöf með innrennsli í bláæð. Hvert hettuglas af KIMMTRAK er eingöngu ætlað til notkunar sem stakur skammtur. Ekki má hrista KIMMTRAK hettuglasið.

Sjá leiðbeiningar um þynningu og gjöf lyfsins í kafla 6.6.

Fyrstu þrjár meðferðarskammtarnir

Fyrstu þrjá skammtana af KIMMTRAK á að gefa á sjúkrahúsi þar sem eftirlit er haft allan sólarhringinn með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna cýtókinlosunarheilkennis í a.m.k. 16 klukkustundir. Mæla skal lífsmörk fyrir gjöf og að lágmarki á 4 klukkustunda fresti þangað til einkennin ganga til baka. Ef klínískar ábendingar eru til staðar skal hafa tíðara eftirlit með sjúklingum eða framlengja sjúkrahúsinnlögnina.

Ef sjúklingar fá lágþrýsting af stigi 3 eða 4 meðan á einhverju af fyrstu þremur KIMMTRAK innrennslunum stendur, skal hafa eftirlit með sjúklingum á göngudeild á klukkustundar fresti í að minnsta kosti 4 klukkustundir eftir næstu þrjú innrennslin.

Frekari meðferðarskammtar

Þegar 68 mÍkróg skammtur þolist (þ.e. án þess að lágþrýstingur af stigi ≥ 2 sem krefst lækni meðferðar komi fram), má gefa frekari skammta á viðeigandi göngudeild. Hafa skal eftirlit með sjúklingum í a.m.k. 60 mínútur eftir hvert innrennsli. Styttu má eftirlit á göngudeild eftir innrennsli í að lágmarki 30 mínútur eftir næstu skammta hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með KIMMTRAK á göngudeild í a.m.k. 3 mánuði án þess að hlé hafi verið gert sem varði lengur en í 2 vikur.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Cýtókínlosunarheilkenni (CRS)

Flestir sjúklingar fengu cýtókínlosunarheilkenni eftir innrennsli með tebentafusp. Greining á cýtókínlosunarheilkenni var oftast byggð á sótthita, lágþrýstingi sem kom í kjölfarið og sjaldan súrefnisskort. Önnur algeng einkenni cýtókínlosunarheilkennis voru kuldahrollur, ógleði, uppköst, þreyta og höfuðverkur. Cýtókínlosunarheilkenni hefur verið tengt við vanstarfsemi líffæra, þar með talið vanstarfsemi lifrar, nýrna, briss, hjarta og lungna.

Í flestum tilvikum kom cýtókínlosunarheilkenni fram á innrennslisdegi með miðgildi tímalengdar þangað til það gekk til baka sem nam 2 dögum. Sótthiti kom fram í nær öllum tilvikum cýtókínlosunarheilkennis og hjá þessum sjúklingum hækkaði líkamshitinn almennt á fyrstu 8 klukkustundunum eftir tebentafusp innrennslið. Cýtókínlosunarheilkenni leiddi mjög sjaldan (1,2%) til þess að meðferð væri hætt.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna cýtókínlosunarheilkennis í a.m.k. 16 klukkustundir eftir fyrstu þrjú tebentafusp innrennslin á heilbrigðisstofnun, þar sem tafarlaus aðgangur er að lyfjum og endurlífgunarbúnaði til að meðhöndla cýtókínlosunarheilkenni. Ef vart verður við cýtókínlosunarheilkenni skal tafarlaust hefja stuðningsmeðferð, m.a. með hitalækkandi lyfjum, vökva í bláæð, tocilizumabi eða barksterum til að koma í veg fyrir að ástandið stigmagnist og verði alvarlegt eða lífshættulegt og halda síðan eftirlitinu áfram þangað til ástandið hefur gengið til baka.

Við næstu skammta skal fylgjast náið með sjúklingum eftir meðferðina til þess að hægt sé að greina snemmbúið teikn og einkenni cýtókínlosunarheilkennis (sjá kafla 4.2, Lyfjagjöf). Sjúklingar með fylgisjúkdóma, þar með talið hjarta- og æðasjúkdóma, geta verið í aukinni hættu á afleiðingum í tengslum við cýtókínlosunarheilkenni.

Meðferð með tebentafusp hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm (sjá kafla 5.1). Gera skal hlé á eða hætta notkun tebentafusp á grundvelli varanleika og alvarleika cýtókínlosunarheilkennis (sjá kafla 4.2, töflu 1).

Bráð húðviðbrögð

Greint hefur verið frá bráðum húðviðbrögðum við innrennsli tebentafusp, sem geta byggst á verkunarmáta þess og tjáningu gp100 í eðlilegum sortufrumum í húðinni. Bráð húðviðbrögð voru einkum útbrot, kláði, roði og bjúgur í húð (sjá kafla 4.8).

Bráð húðviðbrögð komu venjulega fram í kjölfar fyrstu þriggja tebentafusp innrennslanna og það dró úr alvarleika og tíðni þeirra með tímanum. Meirihluti einkenna gekk til baka án altækra barkstera eða langvarandi afleiðinga.

Hægt er að meðhöndla bráð húðviðbrögð með andhistamínum og staðbundnum barksterum. Við þrálátum eða alvarlegum einkennum skal íhuga meðferð með altækum sterum. Meðhöndlun á teiknum og einkennum húðviðbragða gæti haft í för með sér tímabundnar tafir á frekari meðferðum með tebentafusp (sjá kafla 4.2, töflu 2).

Hjartasjúkdómur

Hjartatilvik eins og skútahraðtaktur og hjartsláttartruflun hafa sést hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með tebentafusp (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með hjarta- og æðasjúkdóma geta verið í aukinni hættu á afleiðingum tengdum cýtókínlosunarheilkenni og hafa þarf náíð eftirlit með þeim. Meta skal alla sjúklinga sem sýna teikn eða einkenni sem samræmast hjartatilvikum og meðhöndla tafarlaust. Að auki skal veita viðeigandi meðferð við undirliggjandi cýtókínlosunarheilkenni sem er orsakabáttur.

Tilkynnt var um lengingu QT-bils eftir meðferð með tebentafusp (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar við meðferð með tebentafusp hjá sjúklingum með sögu um eða tilhneigingu til lengingar QT-bils og hjá sjúklingum sem taka lyf sem vitað er að lengja QT-bil.

Taka skal hjartalínurit hjá öllum sjúklingum fyrir og eftir meðferð með tebentafusp á fyrstu 3 vikum meðferðar og síðan samkvæmt klínískum ábendingum. Ef QTcF fer yfir 500 msek eða eykst um ≥ 60 msek frá upphafsgildi skal gera skal hlé á meðferð með tebentafusp og meðhöndla skal alla undirliggjandi orsakabætti, þar með talið frávik í blóðsöltum. Halda skal meðferð áfram þegar QTcF-bil er komið niður í < 500 msek eða er < 60 msek frá upphafsgildi. Á grundvelli varanleika og alvarleika hjartatilviksins og tengds cýtókínlosunarheilkennis skal gera hlé á eða hætta notkun tebentafusp (sjá kafla 4.2, töflu 1).

Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammtinn af tebentafusp meðferðinni (sjá kafla 4.6).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar með tebentafusp.

Upphaf meðferðar með tebentafusp veldur skammvinnri losun frumuboðefna sem geta bælt CYP450 ensím. Mesta hættan á milliverkunum lyfja er á fyrstu 24 klst. eftir gjöf á fyrstu þremur skömmtunum af tebentafusp hjá sjúklingum sem fá samhliða CYP450 hvarfefni, einkum þau sem eru með þröngan lækningalegan stuðul. Hafa skal eftirlit með eiturverkunum (t.d. warfarín) eða lyfjapéttni (t.d. cýklósporín) hjá þessum sjúklingum. Aðlaga skal skammtinn af lyfjum sem gefin eru samhliða eftir þörfum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvörn

Konur á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með tebentafusp stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn af tebentafusp.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tebentafusp á meðgöngu. Dýrarannsóknir á æxlun hafa ekki verið gerðar með tebentafusp (sjá kafla 5.3).

Tebentafusp er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Staðfesta skal að konur á barneignaraldri séu ekki þungaðar áður en meðferð með tebentafusp er hafin.

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað tebentafusp/umbrotsefna í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með tebentafusp stendur.

Frjósemi

Engar rannsóknir á frjósemi hafa verið gerðar með tebentafusp (sjá kafla 5.3). Áhrif tebentafusp á frjósemi karla og kvenna eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tebentafusp hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með KIMMTRAK voru cýtókínlosunarheilkenni (88%), útbrot (85%), sótthiti (79%), kláði (72%), þreyta (66%), ógleði (56%), kuldahrollur (55%), kviðverkur (49%), bjúgur (49%), van-/oflitun (48%), lágþrýstingur (43%), húðþurrkur (35%), höfuðverkur (32%) og uppköst (34%).

Aukaverkanir leiddu til þess að meðferð var stöðvuð til frambúðar hjá 4% sjúklinga sem fengu KIMMTRAK. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð með KIMMTRAK var stöðvuð var cýtókínlosunarheilkenni.

Aukaverkanir sem leiddu til þess að gjöf á a.m.k. einum skammti var frestað komu fyrir hjá 26% sjúklinga sem fengu KIMMTRAK (vikuleg skömmtun) og leiddu til þess að einum skammti að miðgildi var sleppt. Aukaverkanir sem urðu til þess að gera þurfti hlé á skömmtun hjá $\geq 2\%$ sjúklinga voru m.a. þreyta (3%, stig 1-3), sótthiti (2,7%, stig 1-3), hækkun alanín-aminótransferasa (2,4%, stig 1-4), hækkun aspartat-aminótransferasa (2,4%, stig 1-3), kviðverkur (2,1%, stig 1-3) og hækkun lípasa (2,1%, stig 1-3).

Aukaverkanir sem leiddu til þess að a.m.k. einum skammti var breytt komu fyrir hjá 4,2% sjúklinga í hópnum sem fékk KIMMTRAK. Aukaverkanir sem ollu því að breyta þurfti skammtinum hjá $\geq 1\%$ sjúklinga voru cýtókínlosunarheilkenni (1,9%, stig 1-3) og lágþrýstingur (1,1%, stig 2-4).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 3 eru teknar saman aukaverkanir sem komu fyrir hjá 378 sjúklingum með sortuæxli í æðahjúp augna með meinvörpum í tveimur klínískum rannsóknum (IMCgp100-102 og IMCgp100-202) sem fengu ráðlagða skammtaáætlun af KIMMTRAK sem var 20 míkrogrömm á degi 1, 30 míkrogrömm á degi 8 og 68 míkrogrömm á degi 15 og 68 míkrogrömm vikulega eftir það.

Tíðni aukaverkana er skráð samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum (SOC) og kjörheitum. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 3: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð með KIMMTRAK

	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Algengar	Nefkoksbólga
Ónæmiskerfi	
Mjög algengar	Cýtókínlosunarheilkenni ¹

Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Minnkuð matarlyst, blóðmagnesiumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðkalíumlækkun
Sjaldgæfar	Æxlislýsuheilkenni
Geðræn vandamál	
Mjög algengar	Svefnleysi
Algengar	Kvíði
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur ² , sundl, náladofi
Algengar	Bragðtruflun
Hjarta	
Mjög algengar	Hraðsláttur ²
Algengar	Hjartsláttartruflanir ² , gáttatif ²
Sjaldgæfar	Hjartaöng ² , hjartabilun ²
Æðar	
Mjög algengar	Lágbrýstingur ² , andlitsroði, háprýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar	Hósti, mæði
Algengar	Verkur í munnkoki, súrefnisskortur ²
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Ógleði ² , uppköst ² , niðurgangur, kviðverkur, hægðatregða, meltingartruflun
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Útbrot, kláði, húðþurrkur, van-/oflitun ⁴ , hörundsroði
Algengar	Hármissir, nætursviti
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	Liðverkir, bakverkir, vöðvaverkir, verkir í útlimum
Algengar	Sinadráttur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Sótthiti ² , þreyta ³ , kuldahrollur ² , bjúgur ⁵ , flensulík veikindi
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar	Hækkun aspartat-amínótransferasa, hækkun alanín-amínótransferasa, hækkun gallrauða í blóði, hækkun lípasa, blóðleysi, fækkun eítílfrumna, lækkun fosfats í blóði, hækkun kreatíníns í blóði
Algengar	Hækkun amýlasa, hækkun gamma-glútamýltransferasa, fjölgun hvíttra blóðkorna, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, hækkaður blóðsykur
Sjaldgæfar	Lenging QT-bils á hjartalínuriti

¹ Cýtókínlosunarheilkenni var metið (adjudicated) með notkun á samhljóða viðmiðum ASTCT fyrir cýtókínlosunarheilkenni (American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) consensus grading of CRS criteria) (Lee et.al 2019). Metið cýtókínlosunarheilkenni kemur í stað cýtókínlosunarheilkennis sem tilkynnt var af rannsóknaraðila.

² Sum tilvikanna geta tengst cýtókínlosunarheilkenni eða verið einstök tilkynnt atvik.

³ Felur í sér þreytu og þróttleysi.

⁴ Felur í sér áunna aflitun hárs (achromotrichia), freknur (ephelides), mislitun augnhára, vanlitun augnhára, breytingar á hárlit, linsufreknu (lentigo), röskun á húðlitun, aflitun sjónhimnu, aflitun

húðar, litabreytingu í húð, oflitun húðar, vanlitun húðar, sólarlinsufreknu (solar lentigo), skjallblett (vitiligo).

⁵ Felur í sér augnbjúg, augnþrota, bjúg á augnlokum, þrota í augntótt, bjúg í augntótt, þrota í augnlokum, bjúg í koki, bjúg í vör, þrota í vör, bjúg í andliti, altækan bjúg, staðbundinn bjúg, bjúg, bjúg á útlimum, þrota í útlimum, þrota, þrota í andliti.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Cýtókínlosunarheilkenni (CRS)

Í klínísku rannsókninni IMCgp100-202 kom cýtókínlosunarheilkenni (metið á grundvelli samhljóða ASTCT viðmiðs frá 2019) fyrir hjá 89% sjúklinga sem fengu KIMMTRAK. Heildartíðni cýtókínlosunarheilkennis var 12% af stigi 1, 76% af stigi 2 og 0,8% af stigi 3. Algengustu einkenni cýtókínlosunarheilkennis sem fram komu voru kuldaheillur, ógleði, uppköst, þreyta, lágbíringur og höfuðverkur. Tilvik af stigi 3 sem kunna að koma fram í tengslum við cýtókínlosunarheilkenni eru m.a. hraðtaktur, súrefnisskortur, hjartaöng, gáttaflökt og vanstarfsemi vinstri slegils.

Í flestum (84%) tilvikum kom cýtókínlosunarheilkennið fram á innrennslisdeginum. Miðgildi tímalengdar þar til cýtókínlosunarheilkennið gekk til baka var 2 dagar. Cýtókínlosunarheilkenni leiddi mjög sjaldan (1,2%) til þess að meðferð væri hætt. Öll einkenni cýtókínlosunarheilkennis gengu til baka og voru oftast meðhöndluð með vökvagjöf í bláæð, hitalækkandi lyfjum eða stökum skammti af barksterum. Tveir sjúklingar (0,8%) fengu tocilizumab.

Sjá upplýsingar um klínísku meðhöndlun cýtókínlosunarheilkennis í kafla 4.2, töflu 1.

Bráð húðviðbrögð

Í rannsókn IMCgp100-202 komu alvarleg húðviðbrögð fyrir hjá 91% sjúklinga sem fengu meðferð með KIMMTRAK, þar með talin útbrot (83%), kláði (69%), roði (25%) og bjúgur í húð (27%) af öllum stigum. Flest húðviðbrögðin voru af stigi 1 (28%) eða 2 (44%) og sumir sjúklingar sem fengu meðferð með KIMMTRAK fengu tilvik af stigi 3 (21%). Sjúklingar sem fengu útbrot fengu oftast útbrot (55%), dröfnuörðuútbrot (31%) og húðflögnun (21%). Tilkynt var um aukaverkunina útbrot af stigi 3 hjá 5% sjúklinga sem voru m.a. útbrot (2,4%) og dröfnuörðuútbrot (1,6%).

Bráð húðviðbrögð komu venjulega fram eftir hvert innrennsli af KIMMTRAK í fyrstu þrjú skiptin með lækkaðri tíðni tilvika á stigi ≥ 3 (skammtur 1; 17%, skammtur 2; 10%, skammtur 3; 8%, skammtur 4; 3%). Miðgildi tímalengdar fram að upphafi bráðra húðviðbragða var 1 dagur hjá sjúklingum sem fengu KIMMTRAK og miðgildi tímalengdar þangað til þau gengu til baka að $\leq$ stigi 1 var 6 dagar.

Sjá upplýsingar um klínísku meðhöndlun bráðra húðviðbragða í kafla 4.2, töflu 2.

Hækkuð lifrarendím

Í rannsókn IMCgp100-202 þar sem 95% sjúklinga voru fyrir með meinvörp í lifur, kom í ljós hækkun á ALAT/ASAT í $\geq$ stig 1 hjá 65% sjúklinga sem fengu meðferð með KIMMTRAK. Tilkynt hefur verið um hækkun á gallrauða hjá 27% sjúklinga sem tengdist fyrst og fremst aukinni stærð meinvarpa í lifur. Meirihluti ALAT/ASAT hækkana af stigi 3 eða 4 komu almennt fyrir við fyrstu 3 KIMMTRAK innrennslin. Hjá flestum sjúklingum sem fengu ALAT/ASAT hækkunir af stigi 3 eða 4 gengu þær til baka að $\leq$ stigi 1 innan 7 daga.

Ónæmingargeta

Lyfjamótefni (ADA) gegn tebentafusp sem mynduðust við meðferðina greindust hjá 33% sjúklinga sem fengu tebentafusp í öllum skömmtum í rannsókn IMCgp100-102 og 29% sjúklinga í rannsókn IMCgp100-202. Miðgildi tímans fram að myndun lyfjamótefna var 6 til 9 vikum eftir að meðferð með tebentafusp var hafin.

Engar vísbendingar voru um áhrif lyfjamótefna á öryggi eða verkun tebentafusp, þó hafa þeir fáu sjúklingar sem mynduðu lyfjamótefni með háum títra þau áhrif að ekki er hægt að draga ákveðnar niðurstöður um klínísk áhrif þeirra.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun tebentafusp. Í tilviki ofskömmtnunar á að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um aukaverkanir og hefja tafarlaust viðeigandi einkennameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefnjandi lyf, önnur æxlishefnjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX75

Verkunarháttur

Tebentafusp er tvísérhæft samrunaprótein sem inniheldur T-frumuvíðtaka (TCR; markhneppi) sem er sameinaður mótefnabroti sem miðar á CD3 (aðgreiningarþyrping 3; stýrihneppi (effector domain)). TCR-endinn binst með mikilli sækni við gp100 peptíð sem vefjaflokkasameind manna – A*02:01 (HLA-A*02:01) sýnir á yfirborði æxlisfrumna í sortuæxli í æðahjúp augna, og stýrihneppið binst CD3 víðtakanum á fjöklóna T-frumunni.

Ónæmistaugamót myndast þegar TCR-markhneppi tebentafusp binst frumum í sortuæxli í æðahjúp augna og CD3 stýrihneppið binst fjöklóna T-frumum. Þessi ónæmistaugamót leiða til stefnubreytingar og virkunar fjöklóna T-frumna óháð upprunalegri TCR sérhæfni þeirra. Fjöklóna T-frumur virkjaðar af tebentafusp gefa frá sér bólgufrumuboða og frumueyðandi prótein, sem orsaka beina sundrun á æxlisfrumum í sortuæxli í æðahjúp augna.

Lyfhrif

Skammvinn og klínískt ómarktæk fækkun eítílfrumna í blóði kom í ljós eftir meðferð með tebentafusp. Eítílfrumum fækkaði daginn eftir að fyrstu 3 skammtarnir voru gefnir og höfðu náð upphafsgildi að nýju áður en næstu skammtar voru gefnir.

Eftir meðferð með tebentafusp kom í ljós skammvinn hækkun á sermispéttni for-bólguvaldandi frumuboðefna og efnatoga (chemokine) í sýnum sem tekin voru eftir fyrstu þrjá skammtana. Hæstu gildi mældust 8 til 24 klst. eftir meðferð með tebentafusp og upphafsgildi var náð að nýju áður en næstu skammtar voru gefnir.

Verkun og öryggi

Rannsókn IMCgp100-202: Áður ómeðhöndlað sortuæxli í æðahjúp augna með meinvörpum

Rannsókn IMCgp100-202 var slembiröðuð, opin, fjölsetra rannsókn sem tók til sjúklinga með HLA-A*02:01 jákvæð sortuæxli í æðahjúp augna með meinvörpum sem höfðu ekki áður fengið altæka meðferð. Sjúklingur mátti ekki áður hafa fengið altæka meðferð eða staðbundna (sem beindist að lifur) meðferð við sortuæxli í æðahjúp augna með meinvörpum, nema ef um var að ræða

skurðaðgerð við sjúkdómi með fáum meinvörpum (oligometastatic disease). Sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku ef þeir höfðu verið með meinvörp í heila, með einkennum eða ómeðhöndluð, hjartabilun með einkennum, QT-bil leiðrétt með formúlu Fridericia (QTcF) > 470 msek eða meðfætt heilkenni langs QT-bils, brátt hjartadrep eða óstöðuga hjartaöng innan 6 mánaða fyrir upphaf meðferðar.

Sjúklingum var slembiraðað (2:1) til að fá tebentafusp vikulega með innrennsli í bláæð í samræmi við ráðlagða skammtaáætlun fyrir sjúklinga í kafla 4.2 eða meðferð samkvæmt vali rannsóknaraðila (pembrolizumab, ipilimumab eða dacarbazín) í viðurkenndum skömmtum þessara lyfja fram að versnun sjúkdómsins eða óviðunandi eiturvekun.

Sjúklingar gátu fengið meðferð með tebentafusp, pembrolizumabi eða ipilimumabi þrátt fyrir versnun sjúkdómsins ef þeir voru klínískt stöðugir, höfðu klínískan ávinning af meðferðinni og sýndu engin merki um óviðunandi eiturvekanir samkvæmt ákvörðun rannsóknaraðila. Meðferðarhlé í allt að 2 vikur samfleytt voru leyfð. Slembiröðun var lagskipt eftir stöðu laktat dehydógenasa (LDH), sem er þekktur forspárþáttur fyrir sortuæxli í æðahjúp augna sem er óskurðtækt eða með meinvörpum.

Aðal verkunarniðurstaðan var heildarlífur (OS) hjá öllum sjúklingum sem var slembiraðað í rannsókninni. Mat á æxlinu var framkvæmt á 12 vikna fresti. Önnur verkunarniðurstaða var lífun án versunar (PFS) samkvæmt mati rannsóknaraðila. Alls var 378 sjúklingum slembiraðað; 252 í hópinn sem fékk meðferð með tebentafusp og 126 í hópinn sem fékk meðferð samkvæmt vali rannsóknaraðila (pembrolizumab: 82%; ipilimumab: 12%; eða dacarbazín: 6%). Miðgildi aldurs var 64 ár (á bilinu 23 til 92 ár); 49,5% sjúklinga voru ≥ 65 ára, 87% voru hvítir, 50% voru konur. Frammistaða á ECOG-kvarðanum í upphafi rannsóknarinnar var 0 (72%) eða 1 (20,4%) eða 2 (0,3%), 36% höfðu hækkað gildi laktat dehydógenasa og 95% voru með meinvörp í lifur.

Í þessari rannsókn, IMCgp100-202, fengu 43% sjúklinga meðferð með tebentafusp þrátt fyrir versnun án þess að ný öryggismerki hafi greinst. Miðgildi tímalengdar meðferðar með tebentafusp fram yfir versnun var 8 vikur. Af öllum tebentafusp innrennslum sem gefin voru meðan á rannsókninni stóð voru 21,5% gefin eftir versnun.

Þegar frumgreiningu á verkun var lokið var sjúklingum úr hópnum þar sem rannsóknaraðili valdi meðferð leyft að skipta yfir í tebentafusp meðferðina. Uppfærð heildarlífur með miðgildi eftirfylgni sem nam 22,4 mánuðum var áfram tebentafusp hópnum í hag (HR=0,58; 95% CI: 0,44; 0,77). Við greiningu höfðu 16 sjúklingar skipt yfir í tebentafusp meðferðina.

Verkunarniðurstöður er teknar saman í töflu 4 og mynd 1. Mynd 1 sýnir greiningu með 3 ára eftirfylgni. Þegar þessi greining var gerð höfðu 16 sjúklingar úr samanburðarhópnum skipt yfir í tebentafusp meðferðina.

Tafla 4: Verkunarniðurstöður úr rannsókn IMCgp100-202

Aðal- og aukaendapunktur	KIMMTRAK (N = 252)	Meðferð samkvæmt vali rannsóknaraðila (N = 126)
Heildarlifun (OS) ¹		
Fjöldi dauðsfalla	87 (34,5%)	63 (50 %)
Miðgildi mánuðir (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)	
Lagskipt log-rank p-gildi ²	p = < 0,0001	
Lifun án versnunar (PFS) ^{3, 4}		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	198 (78,6%)	97 (77 %)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (95% CI) ⁴	0,73 (0,58; 0,94)	
Lagskipt log-rank p-gildi ²	p = 0,0139	
Hlutlæg svörunartíðni (ORR) ⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95% CI	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Full svörun (CR)	1 (0,4)	0
Hlutasvörun (PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Stöðugur sjúkdómur (SD) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Miðgildi tímalengdar svörunar		
Mánuðir (95% CI)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7; --)

CI = öryggisbil, HR = áhættuhlutfall

¹ Í fyrirfram skilgreindri milligreiningu voru 150 tilvik heildarlifunar skoðuð, og mörk p-gildis til yfirlýsingar á verkun (0,006) voru ákvörðuð samkvæmt Lan-Demets alfa eyðslufalli (alpha spending function) með mörkum af O'Brien Fleming gerð.

² Tvíhliða p-gildi samkvæmt log rank prófi lagskiptu eftir LDH.

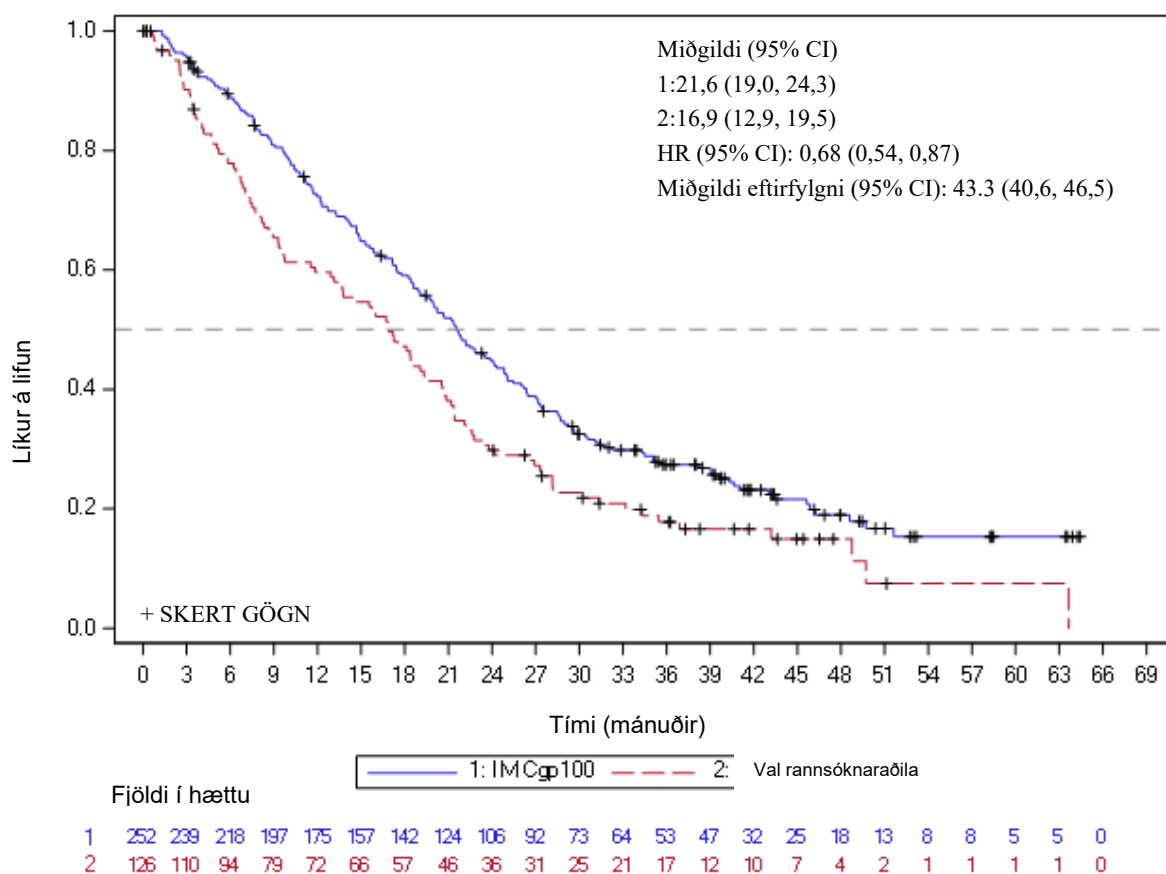
³ Samkvæmt mati rannsóknaraðila með notkun á RECIST v1.1 viðmiðum.

⁴ Áhættuhlutfall er fengið úr líkani fyrir hlutfallslega áhættu lagskiptu eftir LDH-stöðu.

⁵ Byggt á ≥ 24 vikum.

⁶ Uppfært á þeim grundvelli að allir sjúklingar hafi möguleika á að fara í a.m.k. 3 geislagreiningar.

Mynd 1: Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun í rannsókn IMCgp100-202 (3 ára greining á eftirfylgni) – Rannsóknarþýði



CI = öryggisbil; HR = áhættuhlutfall; IMCgp100 = tebentafusp.

Eftir 3 ára eftirfylgni heldur tebentafusp áfram að veita umtalsverðan ávinning hvað varðar lifun samanborið við val rannsóknaraðila.

Rannsókn IMCgp100-102: Áður meðhöndlað sortuæxli í æðahjúp augna með meinvörpum

Rannsókn IMCgp100-102 var opin, 2. stigs, fjölsetra rannsókn sem gerð var hjá 127 sjúklingum sem fengu meðferð með ráðlögðu skammtaáætluninni í kafla 4.2. Sjúklingar þurftu að vera HLA-A*02:01 jákvæðir. Sjúklingar voru hæfir til þátttöku ef sjúkdómurinn hafði versnað eftir að þeir höfðu fengið a.m.k. eina eða fleiri meðferðarlotur sem beindust að lifur eða altæka meðferð, m.a. með varðstöðvarhæmum ónæmiskerfis (immune check point inhibitors), þegar meinvörp voru til staðar. Sjúklingar voru útilokaðir ef þeir voru með klínískt marktækan hjartasjúkdóm og meinvörp í heila sem voru með einkennum eða ómeðhöndluð.

Helstu mælikvarðar á verkunarniðurstöður innihéldu staðfesta hlutlæga svörunartíðni samkvæmt mati óháðrar matsnefndar (Independent Central Review, ICR) með notkun á RECIST viðmiðum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1. Auka verkunarniðurstöður voru lifun án versunar sjúkdóms (PFS), hlutfall sjúkdómsstjórnunar (DCR), svörunarlengd (DOR) og heildarlifun.

Miðgildi aldurs var 61 ár, 50% voru konur, 99% voru hvítir, ECOG-frammistöðustigið var 0 (70%) eða 1 (30%) og 96% sjúklinga voru með meinvörp í lifur. Fyrri meðferðir fólu m.a. í sér ónæmismeðferð (73% sjúklinga), m.a. með varðstöðvahæmum ónæmiskerfis (PD-1/PD-L1; 65%; CTLA-4; 31%) og meðferð sem beindist að lifur 45%. Verkunarniðurstöður úr rannsókn IMCgp100-102 eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5: Verkunarniðurstöður úr rannsókn IMCgp100-102

Aðal- og aukaendapunktur	KIMMTRAK (N = 127)
Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall¹	6 (4,7%)
(95% CI)	(1,8%; 10 %)
Full svörun (CR)	0
Hlutasvörun (PR)	6 (4,7%)
Stöðugur sjúkdómur (SD) ²	23 (18,1%)
Miðgildi tímalengdar svörunar	
Mánuðir (95% CI)	8,7 (5,6; 24,5)

¹ Samkvæmt mati óháðrar matsnefndar með notkun á RECIST v1.1 viðmiðum.

² Byggt á ≥ 24 vikum

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á KIMMTRAK hjá öllum undirhópum barna við meðferð á sortuæxli í augum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Lyfjahvörf tebentafusp virðast vera línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 20 mínútur til 68 mínútur. Eftir vikuleg innrennsli í bláæð hjá sjúklingum með sortuæxli í æðahjúp augna með meinvörpum, var hámarksplasmaþéttinn (C_{max}) 4,2 ng/ml - 13,7 ng/ml strax í lok innrennislisins ($T = 0,5$ klst.). Ekki varð vart við uppsöfnun eftir vikulega skammtaáætlun með markmeðferðarskömmum.

Dreifing

Tebentafusp dreifðist ekki mikið og sýndi dreifingarrúmmál sem var sambærilegt við blóðrúmmál (5,25 l).

Umbrot

Umbrotaferill tebentafusp hefur ekki verið skilgreindur. Eins og við á um önnur prótein sem notuð eru til lækninga er gert ráð fyrir að tebentafusp sé brotið niður í lítill peptíð og amínósýrur í gegnum efnasundrunarferli.

Brotthvarf

Útskilnaður tebentafusp hefur ekki verið skilgreindur að fullu. Á grundvelli sameindastærðar tebentafusp sem er nálægt útilokunarmörkum gaukslúunarstærðar getur lítið magn af því skilist út í þvagi.

Eftir gjöf tebentafusp hjá sjúklingum með sortuæxli í æðahjúp augna með meinvörpum var áætluð heildarúthreinsun 4,29 l/d, með lokahelmingunartíma sem nam 6 til 8 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf til kynna að þyngd (43 til 163 kg), kyn, kynþáttur og aldur (23 til 91 árs) hefði engin marktæk áhrif á úthreinsun tebentafusp.

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar lyfjahvarfarannsóknir á tebentafusp hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Engin áhrif á öryggis- eða verkunarbreytur greindust hjá sjúklingum með væga (kreatínínúthreinsun [CrCL] á bilinu 60 til 89 ml/mín.) eða miðlungsmikla (kreatínínúthreinsun [CrCL] á bilinu 30 til 59 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi og ekki er mælt með aðlögun skammta. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga (< 5%) með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL < 30 ml/mín.).

Skert lifrastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir á lyfjahvörfum tebentafusp hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Greiningar á lyfjahvörfum þýðis sýndu fram á að hækkanir á gildum ALAT/ASAT í upphafi og meðan á meðferðinni stóð höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf tebentafusp. Ekki er mælt með aðlögun skammta á grundvelli ALAT/ASAT gilda.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Tebentafusp er prótein sem er sértækt fyrir menn og engar dýrategundir eru hentugar til forklínískra eiturefnafræðilega rannsókna á tebentafusp.

Engar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum, eiturverkunum á erfðaeefni eða eiturverkunum á þroska og æxlun hafa verið gerðar með tebentafusp.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sítrónusýrueinhýdrat (E330)
Tvínatríumvetnisfosfat (E339)
Mannítól (E421)
Trehalósi
Pólýsorbit 20 (E432)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

3 ár.

Eftir að hettuglasið hefur verið rofið

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal þynna lyfið og gefa það tafarlaust með innrennsli þegar hettuglasið hefur verið rofið.

Eftir blöndun innrennslislyfs, lausnar

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2 °C – 8 °C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I með brómóbútýlgúmmítappa og flettiloki úr áli/plasti sem inniheldur 0,5 ml af þykkni.

Pakkningastærð með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Almennar varúðarráðstafanir

Heilbrigðisstarfsmaður sem notar rétta smitgátartækni við alla meðhöndlun lyfsins á að blanda innrennslislyfið, lausnina.

Viðhafa skal smitgát þegar skammtalausnir eru þynntar og blandaðar.

Ekki má nota yfirfærslubúnað með lokuðu kerfi (closed system transfer devices, CSTD) við blöndun á skammti af KIMMTRAK innrennslislyfi, lausn.

Skoða skal innrennslislyf og innrennslispoka með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf, ef það er mögulegt með tilliti til lausnar og íláts.

Undirbúningur

KIMMTRAK þarf að þynna fyrir gjöf í bláæð.

Gangið úr skugga um að eftirfarandi búnaður sé tiltækur áður en KIMMTRAK er blandað fyrir lyfjagjöf:

- 1 ml sæfðar sprautur sem kvarðaðar eru með 2 aukastöfum.
- Sæfðar nálar.
- Mannaalbúmín; notið þá þéttni sem tiltæk er á hverjum stað. Tiltæk þéttni á hverjum stað felur í sér en takmarkast ekki við 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l).
- 100 ml innrennslispoki sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn:
 - Innrennslispokinn á að vera gerður úr pólýólefínum (PO) [eins og pólýetýleni (PE) og pólýprópýleni (PP)] eða pólývínýlklóríði (PVC).
- Nota skal sæft 0,2 míkrona innrennslissett með síu með lítilli próteinbindingu sem ekki er sótthitavaldandi til að gefa pokann með tilbúnu innrennslislausninni.

Þynning og lyfjagjöf

Tveggja þrepa ferli er nauðsynlegt við blöndun á lokaskammti KIMMTRAK:

Skref 1: Blandið innrennslispokann

Blandið innrennslispokann að viðhafðri smitgát sem hér segir:

- a. Notið 1 ml sprautu og sæfða nál, dragið reiknað magn mannaalbúmíns upp í sprautuna (sjá töflu 6 hér að neðan) og bætið því í 100 ml innrennslispokann sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn til að fá fram lokapéttni mannaalbúmíns sem er á bilinu 225 míkrog/ml til 275 míkrog/ml.

Tafla 6: Dæmi um péttni mannaalbúmíns og viðunandi magn sem þarf að draga upp

Péttni mannaalbúmíns	Viðunandi magn sem bæta þarf við 100 ml innrennslispoka til að fá fram péttni mannaalbúmíns sem er á bilinu 225 míkrog/ml til 275 míkrog/ml
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml til 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml til 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml til 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml til 0,11 ml)

- b. Blandið þynntu lausnina varlega með því að framkvæma eftirfarandi skref:
- Hvolfið innrennslispokanum þannig að inntaksopið sé staðsett efst á pokanum og sláið létt á hlið slöngunnar til að tryggja að öll afgangslaun losni yfir í meginlausnina.
 - Blandið með því að snúa pokanum varlega langsum í 360 gráður þannig að honum sé hvolft að minnsta kosti 5 sinnum. EKKI má hrista innrennslispokann.
 - Endurtakið (i) og (ii) þrisvar sinnum til viðbótar.

Skref 2: Blöndun KIMMTRAK innrennslislyfs, lausnar

- c. Notið 1 ml sprautu og sæfða nál, dragið upp tilskilið magn af KIMMTRAK 100 míkrogrömm/0,5 ml í samræmi við nauðsynlegan skammt (sýnt í töflu 7 hér að neðan) og bætið því í blandaða 100 ml innrennslispokann sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, auk mannaalbúmíns.
- d. EKKI má skola nálinu og sprautuna meðan á flutningi stendur. Fargið hettuglasinu sem inniheldur ónotaða skammtinn af KIMMTRAK í samræmi við gildandi reglur. Ekki má blanda meira en einn skammt úr hettuglasinu.

Tafla 7: Nauðsynlegt magn af KIMMTRAK til bæta í innrennslispokann

Meðferðardagur	Skammtur (míkrog) af KIMMTRAK	Rúmmál (ml) af KIMMTRAK
Dagur 1	20	0,10
Dagur 8	30	0,15
Dagur 15 og vikulega eftir það	68	0,34

- e. Blandið innrennslispokann með sömu aðferð og lýst er í skrefi 1b.

Lyfjagjöf

- Gefið KIMMTRAK eingöngu sem innrennsli í bláæð.
- Gefið innrennslið tafarlaust á 15 til 20 mínútum í gegnum sérstaka innrennslisslöngu. Nota skal sæft, lítið próteinbindandi 0,2 míkrona innrennslissett með innbyggðri síu, sem ekki er sótthitavaldandi. Gefið sjúklingnum allt innihald KIMMTRAK innrennslispokans.
- Þegar KIMMTRAK innrennslinu er lokið, skal skola innrennslisslönguna með nægu magni af sæfðu natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að tryggja að allt innihald innrennslispokans hafi verið gefið. Ekki má gefa KIMMTRAK með inndælingu eða hleðsluskammti í bláæð. Ekki má blanda KIMMTRAK saman við önnur lyf eða gefa önnur lyf í gegnum sömu bláæðaslöngu.

Geymsla blandaðs innrennslispoka

- KIMMTRAK inniheldur ekki rotvarnarefni. Blandaðan innrennslispoka á að gefa innan 4 klst. frá blöndun, að meðtöldum innrennslistímanum. Á þessu 4 klukkustunda tímabili þarf að geyma KIMMTRAK innrennslispokann við lægri hita en 30 °C.
- Ef KIMMTRAK innrennslispokinn er ekki notaður strax, þarf að geyma KIMMTRAK innrennslispokann í kæli við 2 °C til 8 °C í allt að 24 klst. frá blöndun, að meðtöldum tímanum sem það tekur innrennslispokann að ná stofuhita og innrennslistímanum.
- Þegar KIMMTRAK innrennslispokinn hefur verið tekinn úr kæli má ekki setja hann aftur í kæli. Fargið ónotaðri KIMMTRAK lausn sem geymd hefur verið umfram ráðlagðan geymslutíma.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1630/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 01. apríl 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu KIMMTRAK í hverju aðildarríki þarf markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi við yfirvöld í hverju landi um innihald og uppsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingaraðferðir og alla aðra þætti áætlunarinnar.

Fræðsluáætlunin miðar að því að varpa ljósi á eftirlitsferlið og auðvelda tafarlausa greiningu og meðferð á cýtókínlosunarheilkenni (CRS) til að draga úr alvarleika þess.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar sem gert er ráð fyrir að ávísi eða noti KIMMTRAK í þeim aðildarríkjum þar sem KIMMTRAK er markaðssett hafi aðgang að/fái afhent eftirfarandi fræðsluefni:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Upplýsingapakki fyrir sjúklinga

Fræðsluefni fyrir lækna:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Meðferðarleiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Meðferðarleiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn:

- Upplýsingar um hvernig hafa skuli eftirlit með sjúklingum við fyrstu þrjú innrennslin og við næstu innrennslu.
- Upplýsingar um hvernig lágmarka skuli hættu á lágþrýstingi í tengslum við cýtókínlosunarheilkenni.
- Lýsing á einkennum cýtókínlosunarheilkennis, þ.m.t. alvarleika, tíðni, tíma fram að upphafi, meðferð og hjöðnun hjá sjúklingum sem fá meðferð með KIMMTRAK.
- Upplýsingar um hvernig meðhöndla skuli cýtókínlosunarheilkenni á grundvelli alvarleikastigs, þ.m.t. ráðleggingar um forlyfjagjöf með barksterum við cýtókínlosunarheilkenni á stigi 2 sem er þrálátt eða endurtekið eða cýtókínlosunarheilkenni á stigi 3.
- Lýsing á áætlun um töku hjartalínurits og nauðsynlega meðhöndlun sem byggð er á niðurstöðum hjartalínuritsins.
- Ráðleggingar um að fylgjast náið með sjúklingum með hjartasjúkdóm, lengingu QT-bils og áhættuþætti hjartabilunar.
- Upplýsingar um mikilvægi þess að upplýsa sjúklinga um hættuna á cýtókínlosunarheilkenni og nauðsyn þess að þeir hafi tafarlaust samband við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þeir fá einkenni cýtókínlosunarheilkennis.
- Upplýsingar um mikilvægi þess að tilkynna um aukaverkanir ásamt leiðbeiningum um hvernig það skuli gert.

Upplýsingapakki fyrir sjúklinga:

- Fylgiseðill
- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga:

- Upplýsingar um hættuna á cýtókínlosunarheilkenni í tengslum við KIMMTRAK með lýsingu á einkennum.
- Upplýsingar um mikilvægi þess að sjúklingurinn hafi tafarlaust samband við lækni eða hjúkrunarfræðing ef hann fær einkenni cýtókínlosunarheilkennis.
- Upplýsingar um hverju sjúklingurinn geti búist við varðandi eftirlitsáætlunina.
- Upplýsingar um mikilvægi þess að tilkynna um aukaverkanir ásamt leiðbeiningum um hvernig það skuli gert.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

KIMMTRAK 100 míkrogrömm/0,5 ml innrennslisþykkni, lausn
tebentafusp

2. VIRK(T) EFNI

Eitt 0,5 ml hettuglas inniheldur 100 míkrogrömm af tebentafusp

3. HJÁLPAREFNI

Sítrónusýrueinhýdrat (E330), tvínatríumvetnisfosfat (E339), mannítól (E421), trehalósi, pólýsorbit 20 (E432) og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2 °C – 8 °C).
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1630/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

KIMMTRAK 100 míkrog/0,5 ml sæft þykkni
tebentafusp
i.v. eftir þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

KIMMTRAK 100 míkrogrömm/0,5 ml innrennslispykkni, lausn tebentafusp

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um KIMMTRAK og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota KIMMTRAK
3. Hvernig nota á KIMMTRAK
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á KIMMTRAK
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um KIMMTRAK og við hverju það er notað

KIMMTRAK inniheldur virka efnið **tebentafusp**. Tebentafusp er krabbameinslyf sem gert er úr tveimur mismunandi próteinum sem blandað hefur verið saman. Annað þessara próteina ber kennsl á og tengist mótefnavaka (markprótein) sem kallast „gp100“. Gp100 finnst í miklu magni í krabbameinsfrumum í sortuæxlum í æðahjúp augna. Hitt próteinið ber kennsl á og tengist próteini sem kallast CD3. CD3 er að finna á tilteknum frumum í ónæmiskerfi líkamans. Með því að bindast gp100 og CD3 virkjar KIMMTRAK ónæmiskerfið til að bera kennsl á og eyða krabbameinsfrumunum.

KIMMTRAK er notað til meðferðar hjá fullorðnum með sjaldgæft krabbamein í augum sem kallast „**sortuæxli í æðahjúp augna**“. Lyfið er notað þegar sortuæxli í æðahjúp augna hefur vaxið þrátt fyrir staðbundna meðferð eða hefur breiðst út til annarra hluta líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota KIMMTRAK

Ekki má nota KIMMTRAK ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir tebentafusp eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú ert ekki viss um hvort þú sért með ofnæmi fyrir einhverju af innihaldsefnunum, skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið KIMMTRAK.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum varðandi alla sjúkdóma sem þú ert með áður en þér er gefið KIMMTRAK, einkum ef þú ert með eftirfarandi:

- hjartakvilla, þar með talið breytingu á rafvirkni hjartans (lenging á QT-bili)

Læknirinn gæti framkvæmt blóðrannsókn sem kallast mæling á HLA arfgerð áður en meðferðin er hafin, til að ákvarða hvort KIMMTRAK henti þér.

Láttu lækinn vita áður en þú færð KIMMTRAK ef þú tekur barksteralyf til meðferðar á nýrnahettubarkarskerðingu (einnig þekkt sem „Addisons-sjúkdómur“). Læknirinn gæti þurft að aðlagða barksteraskammtinn á meðan þú færð meðferð með KIMMTRAK.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita eða leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum meðan á meðferðinni stendur eða að henni lokinni:

- hita, sundli, vægum svima. Þetta geta verið einkenni alvarlegs ástands sem kallast **cýtókinlosunarheilkenni**. Önnur einkenni cýtókinlosunarheilkennis eru erfiðleikar við öndun, ógleði, uppköst, þreyta, vöðvaverkir, liðverkir, þroti, lágur blóðþrýstingur, hraður hjartsláttur eða höfuðverkur.
- Kláði í húð, útbrot, verulegur ofsakláði (þroti undir húðinni sem veldur kláða), flagnandi húð, þroti í líkamanum og/eða húðinni umhverfis augun, sem geta verið einkenni **húðviðbragða**.
- Hjartakvillar eins og hraður eða óreglulegur hjartsláttur eða breyting á rafvirkni hjartans sem getur valdið alvarlegri hjartsláttaróreglu sem getur komið fram sem hjartsláttarónot, mæði, svimi eða sundl eða brjóstverkur.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun fylgjast með þér með tilliti til einkenna þessara viðbragða meðan á gjöf stendur og eftir hvern skammt. Ef alvarleg vandamál koma upp, er hugsanlegt að meðferðin verði stöðvuð tímabundið og hafin á ný þegar þér líður betur.

Börn og unglingar

Ekki má gefa lyfið börnum og unglingum yngri en 18 ára. Það er vegna þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um hversu vel það virkar hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða KIMMTRAK

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ekki má nota KIMMTRAK á meðgöngu nema þú og læknirinn séuð sammála um að ávinningurinn af því að taka lyfið vegi þyngra en hugsanleg áhætta. Ef þú ert kona á barneignaraldri, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur afhenda þér þungunarpróf áður en þú hefur meðferð með KIMMTRAK. Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með KIMMTRAK stendur, skaltu tafarlaust upplýsa lækinn eða hjúkrunarfræðinginn.

Getnaðarvarnir

Ef þú ert kona og ert á barneignaraldri, þarftu að nota örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferð með KIMMTRAK stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn. Ræddu við lækinn um hvaða aðferðir til getnaðarvarnar séu hentugastar.

Brjóstagið

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með KIMMTRAK stendur. Ekki er þekkt hvort KIMMTRAK berst í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að KIMMTRAK hafi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Ef þér líður illa á meðan þú færð meðferð með þessu lyfi, skaltu ekki aka né stjórna vélum fyrr en þér er farið að líða betur.

KIMMTRAK inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á KIMMTRAK

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér lyfið á sjúkrahúsi eða göngudeild.

Þér gæti verið gefinn vökví með innrennsli (dreypi) fyrir hvert KIMMTRAK innrennsli til að koma í veg fyrir lágan blóðþrýsting af völdum cýtókínlosunarheilkennis (sjá kafla 2 og 4).

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér KIMMTRAK með innrennsli (dreypi) í æð (í bláæð) á 15 til 20 mínútum. Þér verður gefið KIMMTRAK **einu sinni í viku**, eins lengi og læknirinn telur að þú hafir gagn af meðferðinni.

Ráðlagður skammtur af KIMMTRAK er:

- Dagur 1: 20 míkrogrömm
 - Dagur 8: 30 míkrogrömm
 - Dagur 15: 68 míkrogrömm
- Einu sinni í viku eftir það: 68 míkrogrömm

Fyrstu þrír skammtarnir verða gefnir á sjúkrahúsi. Haft verður eftirlit með þér með tilliti til aukaverkana meðan á meðferðinni stendur og í **að minnsta kosti 16 klukkustundir** eftir hvern skammt.

Ef fyrstu þrír skammtarnir valda engum alvarlegum eða óviðráðanlegum aukaverkunum, má gefa næstu skammta á göngudeild. Haft verður eftirlit með þér með tilliti til aukaverkana meðan á meðferðinni stendur og í **að minnsta kosti 60 mínútur** eftir hvern skammt. Ef þú hefur fengið KIMMTRAK meðferð á göngudeild í a.m.k. 3 mánuði án þess að hlé hafi verið gert sem varði lengur en í 2 vikur, er hugsanlegt að eftirlitið eftir hvern skammt verði stýtt í a.m.k. 30 mínútur.

Ef þú missir af tímanum þegar þú átt að fá næsta skammt af KIMMTRAK, skaltu hafa samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing eins fljótt og auðið er til að fá nýjan tíma.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita eða leitaðu bráðalæknishjálpar ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi mjög algengum aukaverkunum meðan á meðferðinni stendur eða að henni lokinni:

- Hita, sundli, vægum svima. Þetta geta verið einkenni alvarlegs ástands sem kallast „cýtókínlosunarheilkenni“. Önnur einkenni cýtókínlosunarheilkennis eru erfiðleikar við öndun, ógleði, uppköst, þreyta, vöðvaverkir, liðverkir, þroti, lágur blóðþrýstingur, hraður hjartsláttur eða höfuðverkur. Þessi einkenni koma einkum fram eftir fyrstu þrjú innrennslin.
- Kláði í húð, útbrot, verulegur ofsakláði (þroti undir húðinni sem veldur kláða), flagnandi húð, þroti í líkamanum og/eða húðinni umhverfis augun, sem geta verið einkenni húðviðbragða. Þessi einkenni koma einkum fram eftir fyrstu þrjú innrennslin.
- Hjartakvillar eins og hraður eða óreglulegur hjartsláttur eða breyting á rafvirkni hjartans sem getur valdið alvarlegri hjartsláttaróreglu sem getur komið fram sem hjartsláttarónót, mæði, svimi eða sundl eða brjóstverkur.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn vita ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Minnkuð matarlyst
- Stingir, náladofi eða dofi í hvaða hluta líkamans sem er
- Hósti
- Niðurgangur
- Hægðatregða

- Meltingartregða
- Magaverkur
- Kuldahrollur
- Erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- Flensulík einkenni
- Svefnleysi
- Andlitsroði í húð
- Hár blóðþrýstingur
- Húðþurrkur
- Breytingar á lit húðar
- Roði í húð
- Lækkuð gildi fosfats í blóðinu
- Lækkuð gildi magnesíums í blóðinu
- Lækkuð gildi natríums í blóðinu
- Lækkuð gildi kalsíums í blóðinu
- Lækkuð gildi kalíums í blóðinu
- Lækkaður blóðrauði í blóðinu
- Hækkuð gildi lifrarensíma í blóðinu, sem getur verið merki um lifrarkvilla
- Hækkuð gildi gallrauða í blóðinu, sem getur verið merki um lifrarkvilla
- Hækkuð gildi brisensímsins lípasa í blóðinu, sem getur verið merki um briskvilla
- Lækkuð gildi hvítra blóðkorna í blóðinu
- Verkur í baki, handleggjum eða fótleggjum

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýking í nefi og hálsi
- Verkur í munni og hálsi
- Hármisssir
- Mikill sviti að nóttu til
- Kvíði
- Breyting á bragðskyni
- Breyttur eða óreglulegur hjartsláttur
- Mæði
- Sinadráttur
- Hækkuð gildi brisensímsins amýlasa í blóðinu
- Hækkuð gildi kreatíníns í blóðinu, sem getur verið merki um nýrnakvilla
- Hækkuð gildi lifrarensímsins gamma-glútamýltransferasa í blóðinu
- Hækkuð gildi hvítra blóðkorna í blóðinu
- Hækkuð gildi lifrarensíma í blóðinu
- Hækkuð gildi alkalísks fosfatasa í blóðinu
- Hækkuð gildi blóðsykurs í blóðinu

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Hækkuð gildi kalíums, fosfats og þvagsýru í blóðinu, sem getur verið merki um deyjandi krabbameinsfrumur
- Óþægindi eða verkur fyrir brjósti, sem getur verið merki um hjartakvilla
- Hjartabilun (mæði, óþægindi fyrir brjósti, þroti í fótleggjum og ökkulum)
- Breytingar á rafvirkni hjartans sem geta valdið alvarlegri hjartsláttaróreglu.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á KIMMTRAK

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geyma skal órofin hettuglós við 2 °C til 8 °C.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ef blandaða innrennslið er ekki notað strax, má geyma það við lægri hita en 30 °C í allt að 4 klst. eða við 2 °C til 8 °C í 24 klst. frá blöndun/þynningu og þar til lyfjagjöf lýkur.

Ekki má nota lyfið ef vart verður við sýnileg merki um skemmdir (t.d. agnir, mislitun).

Ekki má geyma ónotað lyf til endurnotkunar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

KIMMTRAK inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tebentafusp. Eitt hettuglas með 0,5 ml af þykkni inniheldur 100 míkrogrömm af tebentafusp.
- Önnur innihaldsefni eru sítrónusýrueinhýdrat (E330), tvínatríumvetnisfosfat (E339), mannítól (E421), trehalósi, pólýsorbit 20 (E432) og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2).

Lýsing á útliti KIMMTRAK og pakkningastærðir

KIMMTRAK innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni) er tær, litlaus eða örlítið gulleit lausn í stakskammta hettuglasi.

Pakkningastærðin er 1 hettuglas úr gleri í hverri öskju.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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/Irla-
nde/Irška/Irország/Írland/Irlanda/Airija/Īrija/L-
Irlanda/Ierland/Irlandia/Írsko/Irška

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

EL:

Medison Pharma Greece Μονοπρόσωπη
Ανώνυμη Εταιρεία
Τηλ: +30 210 0100 188

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Mikilvægt: Kynnið ykkur samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) áður en lyfið er notað.

Almennar varúðarráðstafanir

Heilbrigðisstarfsmaður sem notar rétta smitgátartækni við alla meðhöndlun lyfsins á að blanda innrennslislyfið, lausnina.

Ekki má nota yfirfærslubúnað með lokuðu kerfi (closed system transfer devices, CSTD) við blöndun á skammti af KIMMTRAK innrennslislausn.

Skoða skal innrennslislyf og innrennslispoka með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf, ef það er mögulegt með tilliti til lausnar og íláts.

Undirbúningur

KIMMTRAK þarf að þynna fyrir gjöf í bláæð. Hvert hettuglas með KIMMTRAK er eingöngu ætlað til notkunar einu sinni. EKKI má hrista KIMMTRAK hettuglasið.

Gangið úr skugga um að eftirfarandi búnaður sé tiltækur áður en KIMMTRAK er blandað fyrir lyfjagjöf:

- 1 ml sæfðar sprautur sem kvarðaðar eru með 2 aukastöfum.
- Sæfðar nálar.
- Mannaalbúmin; notið þá þéttni sem tiltæk er á hverjum stað. Tiltæk þéttni á hverjum stað felur í sér en takmarkast ekki við 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l).
- 100 ml innrennslispoki sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn.
 - Innrennslispokinn á að vera gerður úr pólýólefínum (PO) [eins og pólýetýleni (PE) og pólýprópýleni (PP)] eða pólývínýlklóríði (PVC).

- Nota skal sæft 0,2 míkróna innrennslissett með síu með lítilli próteinbindingu sem ekki er sótthitavaldandi til að gefa pokann með tilbúnu innrennslislausninni.

Þynning og lyfjagjöf

Tveggja þrepa ferli er nauðsynlegt við blöndun á lokaskammti KIMMTRAK:

Skref 1: Blandið innrennslispokann

Blandið innrennslispokann að viðhafðri smitgát sem hér segir:

- Notið 1 ml sprautu og sæfða nál, dragið reiknað magn mannaalbúmíns upp í sprautuna (sjá töflu 1 hér að neðan) og bætið því í 100 ml innrennslispokann sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að fá fram lokabéttni mannaalbúmíns sem er á bilinu 225 míkróg/ml til 275 míkróg/ml.

Tafla 1: Dæmi um þéttni mannaalbúmíns og viðunandi magn sem þarf að draga upp

Þéttni mannaalbúmíns	Viðunandi magn sem bæta þarf við 100 ml innrennslispoka til að fá fram þéttni mannaalbúmíns sem er á bilinu 225 míkróg/ml til 275 míkróg/ml
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml til 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml til 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml til 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml til 0,11 ml)

- Blandið þynntu lausnina varlega með því að framkvæma eftirfarandi skref:
 - Hvolfið innrennslispokanum þannig að inntaksopið sé staðsett efst á pokanum og sláið létt á hlið slöngunnar til að tryggja að öll afgangslausn losni yfir í meginlausnina.
 - Blandið með því að snúa pokanum varlega langsum í 360 gráður þannig að honum sé hvolfið að minnsta kosti 5 sinnum. EKKI má hrista innrennslispokann.
 - Endurtakið (i) og (ii) þrisvar sinnum til viðbótar.

Skref 2: Blöndun KIMMTRAK innrennslislyfs, lausnar

- Notið 1 ml sprautu og sæfða nál, dragið upp tilskilið magn af KIMMTRAK 100 míkrógrömm/0,5 ml í samræmi við nauðsynlegan skammt (sýnt í töflu 2 hér að neðan) og bætið því í blandaða 100 ml innrennslispokann sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, auk mannaalbúmíns.
- EKKI má skola nálina og sprautuna meðan á flutningi stendur. Fargið hettuglasinu sem inniheldur ónotaða skammtinn af KIMMTRAK í samræmi við gildandi reglur. Ekki blanda meira en einn skammt úr hettuglasinu.

Tafla 2: Nauðsynlegt magn af KIMMTRAK til bæta í innrennslispokann

Meðferðardagur	Skammtur (míkróg) af KIMMTRAK	Magn (ml) af KIMMTRAK
Dagur 1	20	0,10
Dagur 8	30	0,15
Dagur 15 og vikulega eftir það	68	0,34

- Blandið innrennslispokann með sömu aðferð og lýst er í skrefi 1b.

Lyfjagjöf

- Gefið KIMMTRAK eingöngu sem innrennsli í bláæð.
- Gefið innrennslið tafarlaust á 15 til 20 mínútum í gegnum sérstaka innrennsslöngu. Nota skal sæft, lítið próteinbindandi 0,2 míkrona innrennsslissett með innbyggðri síu, sem ekki er sótthitavaldandi. Gefið sjúklingnum allt innihald KIMMTRAK innrennslispokans.
- Þegar KIMMTRAK innrennslinu er lokið, skal skola innrennsslönguna með nægu magni af sæfðu natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að tryggja að allt innihald innrennslispokans hafi verið gefið. Ekki má gefa KIMMTRAK með inndælingu eða hleðsluskammti í bláæð. Ekki má blanda KIMMTRAK saman við önnur lyf eða gefa önnur lyf í gegnum sömu bláæðaslöngu.

Geymsla blandaðs innrennslispoka

- KIMMTRAK inniheldur ekki rotvarnarefni. Blandaðan innrennslispoka á að gefa innan 4 klst. frá blöndun, að meðtöldum innrennslistímanum. Á þessu 4 klukkustunda tímabili þarf að geyma KIMMTRAK innrennslispokann við lægri hita en 30 °C.
- Ef KIMMTRAK innrennslispokinn er ekki notaður strax, þarf að geyma KIMMTRAK innrennslispokann í kæli við 2 °C til 8 °C í allt að 24 klst. frá blöndun, að meðtöldum tímanum sem það tekur innrennslispokann að ná stofuhita og innrennslistímanum.
- Þegar KIMMTRAK innrennslispokinn hefur verið tekinn úr kæli má ekki setja hann aftur í kæli. Fargið ónotaðri KIMMTRAK lausn sem geymd hefur verið umfram ráðlagðan geymslutíma.