

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

KIMMTRAK 100 mikrogramma/0.5 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed ta' 0.5 mL fih 100 mikrogramma ta' tebentafusp, li jikkorrispondu għal konċentrazzjoni ta' qabel id-dilwizzjoni ta' 200 mcg/mL.

Tebentafusp huwa proteina tal-fużjoni, magħmula permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'ċelluli ta' *Escherichia coli*.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara, bla kulur sa kemxejn safranija f'kunnett b'doża waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

KIMMTRAK huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'melanoma uveali li ma tistax titneħħa permezz ta' kirurġija jew metastatika pożittivi għall-antiġen tal-lewkoċiti tal-bniedem (HLA, *human leukocyte antigen*)-A*02:01.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

KIMMTRAK għandu jingħata taħt id-direzzjoni u s-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' sustanzi kontra l-kanċer u li huwa lest li jimmanigġja s-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina f'ambjent fejn hemm disponibbli fil-pront faċilitajiet kompluti ta' risuxxitazzjoni. Huwa rakkomandat li l-pazjent jibqa' l-isptar mill-inqas għall-ewwel tliet infużjonijiet ta' KIMMTRAK (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti ttrattati b'KIMMTRAK għandu jkollhom il-ġenotip HLA-A*02:01 determinat permezz ta' kwalunkwe assaġġ validat li jiddetermina l-ġenotip tal-HLA.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' KIMMTRAK hija ta' 20 mikrogramma f'Jum 1, 30 mikrogramma f'Jum 8, 68 mikrogramma f'Jum 15, u wara dan 68 mikrogramma darba fil-ġimgħa (ara sezzjoni 6.6). It-trattament b'KIMMTRAK għandu jitkompla waqt li l-pazjent ikun qed jikseb benefiċċju kliniku u fin-nuqqas ta' tossiċitajiet inaċċettabbli (ara sezzjoni 5.1).

Medikazzjoni minn qabel

Biex jitnaqqas ir-riskju ta' pressjoni baxxa assoċjat mas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS, *cytokine release syndrome*), għandhom jingħataw fluwidi fil-vini qabel tibda l-infużjoni ta' KIMMTRAK abbażi ta' evalwazzjoni klinika u l-istat tal-volum tal-pazjent.

Għal pazjenti b'insuffiċjenza adrenali eżistenti minn qabel li jkunu qed jiehdu kortikosteroidi sistemici bħala manteniment, għandu jiġi kkunsidrat agġustament tad-doża tal-kortikosteroidi biex jiġi mmaniġġjat ir-riskju ta' pressjoni baxxa.

Agġustamenti tad-doża

Mhux rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' KIMMTRAK. KIMMTRAK għandu jitwaqqaf b'mod temporanju jew b'mod permanenti biex jiġi mmaniġġjat reazzjonijiet avversi kif deskritt fit-Tabella 1 u t-Tabella 2.

Jekk ikun hemm suspett ta' CRS, is-sintomi għandhom jiġu identifikati u mmaniġġjati minnufih skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 1. Ara Tabella 2 għal linji gwida dwar l-immaniġġjar ta' reazzjonijiet akuti tal-ġilda.

Tabella 1: Gwida dwar il-gradazzjoni u l-immaniġġjar ta' CRS

Grad ta' CRS*	Immaniġġjar
Grad 1 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ L-ebda pressjoni baxxa jew nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti	Kompli bit-trattament u pprovi appoġġ sintomatiku. Immonitorja għal żieda fis-severità ta' CRS.
Grad 2 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Pressjoni baxxa li ttrispjoni għal fluwidi u ma teħtieġx vażopressuri Il-ħtieġa ta' ossiġnu tinkludi kannula fl-imnieher li tipprovi fluss baxx (li twassal $\leq 6\text{ L/min}$ ta' ossiġnu) jew <i>blow-by</i>	- Kompli bit-trattament u aġti fluwidi bolus fil-vini u ossiġnu permezz ta' kannula fl-imnieher li tipprovi fluss baxx jew ossiġnu <i>blow-by</i> kif meħtieġ. - Jekk il-pressjoni baxxa u n-nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti ma jmorrux għall-aħjar fi żmien 3 sigħat jew is-CRS tmur għall-aħjar, aġti doża għolja ta' kortikosteroid fil-vini (eż. 2 mg/kg/jum ta' methylprednisolone jew ekwivalenti). - Għal CRS ta' Grad 2 li hija persistenti (iddum 2-3 sigħat) jew rikorrenti (okkorrenza ta' CRS ta' $\geq$ Grad 2 b'aktar minn doża wahda), aġti kortikosteroid bħala medikazzjoni minn qabel (eż. dexamethasone 4 mg jew ekwivalenti) mill-inqas 30 minuta qabel id-doża li jmiss

Grad ta' CRS*	Immaniġġjar
Grad 3 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Htieġa ta' vażopressur flimkien ma' jew mingħajr vasopressin Htieġa ta' kannula fl-imnieher li tipprovdi fluss għoli (li twassal $> 6 \text{ L/min}$ ta' ossiġnu), maskra tal-wiċċ jew maskra <i>non-rebreather</i> jew maskra Venturi	• Waqqaf KIMMTRAK sakemm is-CRS u s-sintomi morbużi jgħaddu • Agħti doża għolja ta' kortikosteroid fil-vini (eż. 2 mg/kg/jum ta' methylprednisolone jew ekwivalenti). • Agħti tocilizumab kif meħtieġ - Piż tal-pazjent $\leq 30 \text{ kg}$: 12 mg/kg fil-vini fuq medda ta' siegħa - Piż tal-pazjent $\geq 30 \text{ kg}$: 8 mg/kg fil-vini fuq medda ta' siegħa (doża massima ta' 800 mg) • Ibda KIMMTRAK mill-ġdid fl-istess livell ta' doża (jigifieri, iżżidx id-doża jekk seħhet CRS ta' Grad 3 waqt ż-żieda inizjali tad-doża; kompli żid id-doża ladarba d-dożaġg ikun ittollerat) • Għal CRS ta' Grad 3, agħti kortikosteroid bħala medikazzjoni minn qabel (eż. dexamethasone 4 mg jew ekwivalenti) mill-inqas 30 minuta qabel id-doża li jmiss
Grad 4 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Htieġa ta' vażopressuri multipli (minbarra vasopressin) Htieġa ta' pressjoni pożittiva (eż. CPAP, BiPAP, intubazzjoni u ventilazzjoni mekkanika).	• Waqqaf KIMMTRAK b'mod permanenti • Agħti kortikosteroid fil-vini (eż., 2 mg/kg/jum ta' methylprednisolone jew ekwivalenti)

* Abbażi ta' gradazzjoni ta' kunsens ta' kriterji ta' CRS tas-Socjetà Amerikana għal Trapjant u Terapija Ċellulari (ASTCT, *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*) (Lee et al. 2019).

Tabella 2: Immaniġġjar u modifiki fid-doża rakkomandati għal reazzjonijiet akuti tal-ġilda

Reazzjonijiet avversi	Severità ^a	Immaniġġjar
Reazzjonijiet akuti tal-ġilda (ara sezzjoni 4.4)	Grad 2	• Waqqaf KIMMTRAK sakemm jgħaddu għall-Grad ≤ 1 jew għal-linja bażi. • Agħti kors kontra l-hakk (eż. antiistamina b'azzjoni fit-tul li mhix sedattiva) • Agħti trattament ta' kortikosteroid topiku għal raxx sintomatiku li ma jirrispondix għal kors ta' mediċina kontra l-hakk. • Għal sintomi persistenti, agħti steroidi sistemici • Ibda żid id-doża ta' KIMMTRAK mill-ġdid jekk id-doża attwali hija inqas minn 68 mcg, jew ibda mill-ġdid fl-istess livell ta' doża jekk iż-żieda fid-doża tlestiet
	Grad 3	• Waqqaf KIMMTRAK sakemm jilhaq Grad ≤ 1 jew il-linja bażi. • Agħti kortikosteroid topiku u kortikosteroidi orali • Għal reazzjonijiet persistenti li ma jirrispondux għal steroidi orali, ikkunsidra kortikosteroid fil-vini (eż., 2 mg/kg/jum methylprednisolone jew ekwivalenti) • Ibda KIMMTRAK mill-ġdid fl-istess livell ta' doża (jiġifieri, iżżid id-doża jekk sehhew reazzjonijiet fil-ġilda ta' Grad 3 waqt ż-żieda inizjali tad-doża; kompli żid id-doża ladarba d-dożaġg ikun ittollerat)
	Grad 4	• Waqqaf KIMMTRAK b'mod permanenti. • Agħti kortikosteroid fil-vini (eż., 2 mg/kg/jum methylprednisolone jew ekwivalenti)

^a Abbażi tal-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer verżjoni 4.03 (NCI CTCAEv4.03, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03*).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' KIMMTRAK fit-tfal b'età inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (età ta' ≥ 65 sena).

Indeboliment tal-kliwi

Abbażi ta' analizijiet tas-sigurtà u l-effikaċja, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'disfunzjoni ħafifa sa moderata tal-kliwi. Ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi minhabba nuqqas ta' *data* farmakokinetika; għalhekk, id-doża għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi għandu jsir b'kawtela u b'monitoraġġ bir-reqqa (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti bi storja medika ta' mard tal-qalb

KIMMTRAK ma ġiex studjat f'pazjenti bi storja medika ta' mard tal-qalb sinifikanti. Pazjenti b'mard tal-qalb, titwil tal-QT u fatturi ta' riskju għal insuffiċjenza tal-qalb għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

KIMMTRAK huwa għall-użu fil-vini. Il-perjodu ta' infużjoni rakkomandat huwa ta' 15 sa 20 minuta.

KIMMTRAK jeħtieġ dilwizzjoni b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) li jkun fiha albumina tal-bniedem biex tingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini. Kull kunjett ta' KIMMTRAK huwa maħsub biex jintuża bħala doża waħda biss. Thawwad il-kunjett ta' KIMMTRAK.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni u l-ġoti tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.6.

L-ewwel tliet doži ta' trattament

L-ewwel tliet doži ta' KIMMTRAK għandhom jingħataw f'ambjent ta' sptar b'monitoraġġ tul il-lejl għal sinjali u sintomi ta' CRS għal mill-inqas 16-il siegħa. Is-sinjali vitali għandhom jiġu mmonitorjati qabel id-doża u mill-inqas kull 4 sigħat sakemm jgħaddu s-sintomi. Jekk ikun indikat klinikament, għandu jsir monitoraġġ aktar frekwenti jew iż-żamma fl-isptar għandha titwal.

Jekk il-pazjenti jkollhom pressjoni baxxa ta' Grad 3 jew 4 waqt kwalunkwe waħda mill-ewwel tliet infużjonijiet ta' KIMMTRAK, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kull siegħa għal mill-inqas 4 sigħat f'ambjent ta' kura ambulatorja għat-tliet infużjonijiet ta' wara.

Doži sussegwenti ta' trattament

Wara li jiġi ttollerat il-livell tad-doża ta' 68 mcg (jiġifieri nuqqas ta' pressjoni baxxa ta' Grad ≥ 2 li teħtieġ intervent mediku), doži sussegwenti jistgħu jingħataw f'ambjent xieraq ta' kura ambulatorja barra minn sptar. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal minimu ta' 60 minuta wara kull infużjoni. Għal pazjenti li rċewew trattament ambulatorju b'KIMMTRAK għal mill-inqas 3 xhur u ma esperjenzaw l-ebda interruzzjoni ta' aktar minn ġimagħtejn, il-monitoraġġ tal-kura ambulatorja wara l-infużjoni jista' jitnaqqas għal minimu ta' 30 minuta għal doži sussegwenti.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Trasmissibilità

Sabiex tittejjeb it-trasmissibilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS, *cytokine release syndrome*)

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti esperjenzaw CRS wara infużjonijiet ta' tebentafusp. Id-dijanżosi ta' CRS fil-biċċa l-kbira kienet ibbażata fuq deni segwit minn pressjoni baxxa u b'mod mhux frekwenti nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti. Sintomi oħra osservati b'mod komuni b'CRS kienu jinkludu tkexkix ta' bard, dardir, rimettar, gheja, u wġiġh ta' ras. CRS ġie assoċjat ma' disfunzjoni tal-organi, inkluża disfunzjoni tal-fwied, tal-kliewi, tal-frixa, tal-qalb, u tal-pulmun.

Fil-maġġoranza tal-każijiet, CRS bdiet fil-jum tal-infużjoni bi żmien medjan ta' jumejn sakemm għaddiet. Deni kien innutat fi kważi l-każijiet kollha ta' CRS, u f'dawn il-pazjenti, żieda fit-temperatura tal-ġisem ġeneralment sehhiet fl-ewwel 8 sigħat wara l-infużjoni ta' tebentafusp. CRS rarament (1.2 %) wasslet għal waqfien tat-trattament.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali jew sintomi ta' CRS għal mill-inqas 16-il siegħa wara l-ewwel tliet infużjonijiet ta' tebentafusp f'ambjent ta' sptar b'aċċess immedjat għall-prodotti mediċinali u għal tagħmir ta' risuxxittazzjoni għall-immaniġġjar ta' CRS. Jekk tiġi osservata CRS, għandu jinbeda trattament fil-pront b'kura ta' appoġġ inklużi mediċini kontra d-deni, fluwidi fil-vini, tocilizumab, jew kortikosteroidi biex tiġi evitata eskalazzjoni għal avvenimenti severi jew ta' periklu għall-ħajja u l-monitoraġġ għandu jitkompla sakemm tgħaddi.

B'dożi sussegwenti, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib wara t-trattament għal identifikazzjoni bikrija tas-sinjali u s-sintomi ta' CRS (ara sezzjoni 4.2, Metodu ta' kif għandu jingħata). Pazjenti b'ko-morbiditajiet, inklużi disturbi kardjovaskulari, jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' sintomi morbużi assoċjati ma' CRS.

It-trattament b'tebentafusp ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard tal-qalb klinikament sinifikanti (ara sezzjoni 5.1). Skont il-persistenza u s-severità ta' CRS, it-trattament b'tebentafusp għandu jitwaqqaf b'mod temporanju jew permanenti (ara sezzjoni 4.2, Tabella 1).

Reazzjonijiet akuti tal-ġilda

Reazzjonijiet akuti tal-ġilda ġew irrappurtati bl-infużjoni ta' tebentafusp, li jistgħu jkunu bbażati fuq il-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu u l-espressjoni ta' gp100 f'melanociti normali fil-ġilda. Reazzjonijiet akuti tal-ġilda fil-biċċa l-kbira kienu jinkludu raxx, ħakk, eritema u edima tal-ġilda (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet akuti tal-ġilda tipikament sehhew wara kull waħda mill-ewwel tliet infużjonijiet ta' tebentafusp u naqsu fis-severità u l-frekwenza maż-żmien. Il-biċċa l-kbira tas-sintomi għaddew mingħajr kortikosteroidi sistemici jew kwalunkwe sintomi morbużi fit-tul.

Reazzjonijiet akuti tal-ġilda jistgħu jiġu mmaniġġjati b'antistamini u kortikosteroidi topici. Għal sintomi persistenti jew severi, għandhom jiġu kkunsidrati steroidi sistemici. L-immaniġġjar ta' sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet tal-ġilda jista' jeħtieġ ittarđjar temporanju ta' trattamenti sussegwenti b'tebentafusp (ara sezzjoni 4.2, Tabella 2).

Mard tal-qalb

Ġew osservati avvenimenti kardijaċi bħal takikardija tas-sinus u aritmija f'pazjenti li rċewew trattament b'tebentafusp (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'disturbi kardjovaskulari eżistenti minn qabel jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw kondizzjonijiet assoċjati ma' CRS u għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa. Kwalunkwe pazjent li għandu sinjali jew sintomi konsistenti ma' avvenimenti kardijaċi għandu jiġi evalwat u ttrattat fil-pront. Barra minn hekk, għandu jingħata trattament xieraq għal kull CRS sottostanti bħala fattur preċipitanti.

Ġew irrappurtati każijiet ta' titwil fl-intervall tal-QT wara t-trattament b'tebentafusp (ara sezzjoni 4.8). It-trattament b'tebentafusp għandu jingħata b'attenzjoni f'pazjenti bi storja medika ta' titwil fl-intervall tal-QT jew bi predispożizzjoni għalih u f'pazjenti li qed jieħdu prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtaqlu l-intervall tal-QT.

Għandha titwettaq elettrokardjogramma (ECG, *electrocardiogram*) fil-pazjenti kollha qabel u wara t-trattament b'tebentafusp, matul l-ewwel 3 ġimgħat tat-trattament u mbagħad kif indikat klinikament. Jekk il-QTcF jaqbeż il-500 msec jew jiżdied b' ≥ 60 msec meta mqabbel mal-valur fil-linja bażi t-trattament b'tebentafusp għandu jitwaqqaf u l-pazjenti għandhom jiġu ttrattati għal kwalunkwe fattur preċipitanti sottostanti inklużi anormalitajiet fl-elettroliti. It-trattament b'tebentafusp għandu jinbeda mill-ġdid ladarba l-intervall tal-QTcF jitjieb għal < 500 msec jew ikun < 60 msec mill-valur tal-linja bażi. Skont il-persistenza u s-severità tal-avveniment kardijaku u kwalunkwe CRS assoċjata t-trattament b'tebentafusp għandu jitwaqqaf b'mod temporanju jew permanenti (ara sezzjoni 4.2, Tabella 1).

Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni effettiva matul u għal mill-inqas sa ġimgħa wara l-aħħar doża tat-trattament b'tebentafusp (ara sezzjoni 4.6)

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull mL, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettqu l-ebda studji formali ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra b'tebentafusp.

Il-bidu tat-trattament b'tebentafusp jikkawża rilaxx temporanju ta' ċitokini li jistgħu jrażżnu l-enzimi CYP450. L-oġġla riskju ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra huwa matul l-ewwel 24 siegħa tal-ewwel tliet dożi ta' te bentafusp f'pazjenti li jkunu qed jirċievu substrati ta' CYP450 fl-istess waqt, partikolarment daw k b'indici terapewtiku dejjaq. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għat-tossicità (eż., warfarin) jew għall-konċentrazzjonijiet tal-mediċina (eż., cyclosporine). Id-doża tal-mediċini li jingħataw fl-istess waqt għandha tiġi aġġustata kif meħtieġ.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'tebentafusp u għal mill-inqas sa ġimgħa wara l-aħħar doża ta' te bentafusp.

Tqala

M'hemm dejta dwar l-użu ta' te bentafusp f'nisa tqal. Ma twettqux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali b'tebentafusp (ara sezzjoni 5.3).

Tebentafusp mhux rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu jhorgu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni. L-istat tat-tqala f'nisa li jista' jkollhom it-tfal għandu jiġi vverifikat qabel ma tibda t-trattament b'tebentafusp.

Treddigh

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-eliminazzjoni ta' tebentafusp/metaboliti fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'tebentafusp.

Fertilità

Ma twettqu l-ebda studji dwar il-fertilità b'tebentafusp (ara sezzjoni 5.3). L-effett ta' tebentafusp fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa mhux magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tebentafusp m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina komuni f'pazjenti ttrattati b'KIMMTRAK kienu sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (88 %), raxx (85 %), deni (79 %), ħakk (72 %), għeja (66 %), dardir (56 %), tkexxix ta' bard (55 %), uġigh addominali (49 %), edima (49 %), ipo/iperpigmentazzjoni (48 %), pressjoni baxxa (43 %), ġilda xotta (35 %), uġigh ta' ras (32 %) u rimettar (34 %).

Ir-reazzjonijiet avversi wasslu għal twaqqif permanenti f'4 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu KIMMTRAK. L-aktar reazzjoni avversa komuni li wasslet għat-twaqqif ta' KIMMTRAK kienet is-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina.

Reazzjonijiet avversi li wasslu għal mill-inqas interruzzjoni ta' doża waħda seħħew f'26 % tal-pazjenti ttrattati b'KIMMTRAK (iddożati darba fil-ġimgħa) u wasslu għal medjan ta' doża maqbuża waħda. Reazzjonijiet avversi li kienu jehtiegu interruzzjoni tad-dożaġġ f' ≥ 2 % tal-pazjenti kienu jinkludu għeja (3 %; Grad 1-3), deni (2.7 %; Grad 1-3), zieda ta' alanine aminotransferase (2.4 %, Grad 1-4), zieda ta' aspartate aminotransferase (2.4 %, Grad 1-3), uġigh addominali (2.1 %, Grad 1-3), u zieda ta' lipase (2.1 %; Grad 1-3).

Reazzjonijiet avversi li wasslu għal mill-inqas bidla waħda fid-doża seħħew f'4.2 % tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'KIMMTRAK. Reazzjonijiet avversi li kienu jehtiegu bidla fid-doża f' ≥ 1 % tal-pazjenti kienu sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (1.9 %; Grad 1-3), u pressjoni baxxa (1.1 %; Grad 2-4).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 3 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi li seħħew f'378 pazjent b'melanoma uveali metastatika minn żewġ studji kliniċi (IMCgp100-102 u IMCgp100-202) li rċewew il-kors ta' dożaġġ rakkomandat ta' KIMMTRAK ta' 20 mikrogramma f'Jum 1, 30 mikrogramma f'Jum 8 u 68 mikrogramma f'Jum 15 u 68 mikrogramma kull ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi tal-medicina hija elenkata skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (SOC, *System Organ Class*) tal-MedDRA fil-livell tat-terminu ppreferut. Il-frekwenzi tal-okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi huma definiti bħala: komuni (ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'KIMMTRAK bhala monoterapija

	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni	Nażofaringite
Disturbi fis-sistema immuni	
Komuni ħafna	Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina ¹
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit, ipomanjesimja, iponatremija, ipokalcimija, ipokalmija
Mhux komuni	Sindrome tal-lisi tat-tumur
Disturbi psikjatriċi	
Komuni ħafna	Nuqqas ta' rqad
Komuni	Ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras ² , sturdament, parestesija
Komuni	Disturb fit-togħma
Disturbi fil-qalb	
Komuni ħafna	Takikardija ²
Komuni	Arritmija ² , fibrillazzjoni atriġali ²
Mhux komuni	Angina pectoris ² , insuffiċjenza tal-qalb ²
Disturbi vaskulari	
Komuni ħafna	Pressjoni baxxa ² , fwawar, pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni ħafna	Sogħla, qtugħ ta' nifs
Komuni	Uġiġħ fil-ħalq u fil-faringi, nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti ²
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna	Dardir ² , rimettar ² , dijarea, uġiġħ addominali, stitikezza, dispepsja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni ħafna	Raxx, ħakk, ġilda xotta, ipo/iperpigmentazzjoni ⁴ , eritema
Komuni	Alopeċja, għaraq matul il-lejl
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni ħafna	Artralġja, uġiġħ fid-dahar, majalġja, uġiġħ fl-estremittajiet
Komuni	Spažmu fil-muskoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna	Deni ² , gheja ³ , tkexkix ta' bard ² , edima ⁵ , marda tixbah lill-influwenza
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna	Żieda ta' aspartate aminotransferase, żieda ta' alanine aminotransferase, żieda ta' bilirubina fid-demmm, żieda ta' lipase, anemija, tnaqqis fl-ghadd ta' limfoċiti, tnaqqis ta' phosphate fid-demmm, żieda ta' kreatinina fid-demmm
Komuni	Żieda ta' amylase, żieda ta' gamma glutamyltransferase, żieda fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demmm, żieda ta' alkaline phosphatase fid-demmm, żieda ta' glucose fid-demmm
Mhux komuni	Titwil tal-QT fuq l-elettrokardjogramma

¹ CRS kienet aġġudikata bl-użu tal-gradazzjoni ta' kunsens ta' kriterji ta' CRS tal-ASTCT (Lee et al. 2019). CRS aġġudikata hija pprovduta minflok CRS irrappurtata mill-investigatur.

² Xi whud mill-avvenimenti jistgħu jkunu assoċjati ma' CRS jew jistgħu jkunu avvenimenti iżolati li ġew irrappurtati.

³ Tinkludi gheja u astenja.

⁴ Tinkludi nuqqas jew telf tal-pigment tax-xagħar akkwistati, nemex, bidla fil-kulur tax-xagħar tal-ghajnejn, ipopigmentazzjoni tax-xagħar tal-ghajnejn, bidla fil-kulur tax-xagħar, lentigo, disturb tal-pigmentazzjoni, depigmentazzjoni tar-retina, depigmentazzjoni tal-ġilda, bidla fil-kulur tal-ġilda, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, lentigo solari, vitiligo.

⁵ Tinkludi edima fl-ghajnejn, nefha fl-ghajnejn, edima fil-kappell tal-ghajn, nefha madwar l-ghajnejn, edima madwar l-ghajnejn, nefha tal-kappell tal-ghajn, edima fil-faringi, edima fix-xufftejn, nefha fix-xufftejn, edima fil-wiċċ, edima ġeneralizzata, edima lokalizzata, edima, edima periferali, nefha periferali, nefha, nefha fil-wiċċ.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS, cytokine release syndrome)

Fl-istudju kliniku IMCgp100-202, is-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (aġġudikata abbażi tal-gradazzjoni ta' kunsens tal-ASTCT tal-2019) seħħet f'89 % tal-pazjenti ttrattati b'KIMMTRAK. L-inċidenza globali ta' CRS inkludiet 12 % tal-avvenimenti ta' Grad 1, 76 % ta' Grad 2 u 0.8 % ta' Grad 3. L-aktar sintomi osservati b'mod komuni b'CRS kienu jinkludu tkexxix ta' bard, dardir, rimettar, gheja, pressjoni baxxa, u wġiħ ta' ras. Avvenimenti ta' Grad 3 li jistgħu jiġu osservati f'assoċjazzjoni ma' CRS jinkludu takikardija, nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti, aġina pectoris, l-atriju jhabbat b'mod mghaġġel wisq, u disfunzjoni tal-ventriklju tax-xellug.

Il-maġġoranza (84 %) tal-episodji ta' CRS bdew fil-jum tal-infuzjoni. Iż-żmien medjan sakemm CRS għaddiet kien ta' jumejn. CRS rarament (1.2 %) wasslet għal waqfien tat-trattament. Is-sintomi kollha ta' CRS kienu reversibbli u fil-biċċa l-kbira kienu mmaniġġjati permezz ta' fluwidi fil-vini, mediċini kontra d-deni, jew doża waħda ta' kortikosteroid. Żewġ pazjenti (0.8 %) irċewew tocilizumab.

Għall-immaniġġjar kliniku ta' CRS, ara sezzjoni 4.2, Tabella 1.

Reazzjonijiet akuti tal-ġilda

Fl-Istudju IMCgp100-202, reazzjonijiet akuti tal-ġilda seħħew f'91 % tal-pazjenti ttrattati b'KIMMTRAK inklużi raxx ta' kwalunkwe grad (83 %), ħakk (69 %), eritema (25 %) u edima tal-ġilda (27 %). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet tal-ġilda kienu ta' Grad 1 (28 %) jew 2 (44 %) u xi pazjenti ttrattati b'KIMMTRAK kellhom avvenimenti ta' Grad 3 (21 %). Fost pazjenti b'osservazzjoni ta' raxx, pazjenti b'mod komuni esperjenzaw raxx (55 %), raxx makulo-papulari (31 %) u tqaxxir tal-ġilda (21 %). Reazzjonijiet avversi ta' raxx ta' Grad 3 kienu rappurtati f'5 % tal-pazjenti u kienu jinkludu raxx (2.4 %) u raxx makulo-papulari (1.6 %).

Reazzjonijiet akuti tal-ġilda tipikament seħħew wara kull waħda mill-ewwel tliet infużjonijiet ta' KIMMTRAK, bi frekwenza li tonqos ta' reazzjonijiet ta' $\geq$ Grad 3 (doża 1; 17 %, doża 2; 10 %, doża 3; 8 %, doża 4; 3 %). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' reazzjonijiet akuti tal-ġilda kien ta' jum f'pazjenti ttrattati b'KIMMTRAK u ż-żmien medjan sa titjib għal $\leq$ Grad 1 kien ta' 6 ijiem.

Għall-immaniġġjar kliniku ta' reazzjonijiet akuti tal-ġilda, ara sezzjoni 4.2, Tabella 2.

Enzimi tal-fwied elevati

Fl-Istudju IMCgp100-202 fejn 95 % tal-pazjenti kellhom metastasi fil-fwied eżistenti minn qabel, zieda fl-ALT/AST għal $\geq$ Grad 1 kienet osservata f'65 % tal-pazjenti ttrattati b'KIMMTRAK. Żidiet fil-bilirubina kienu rappurtati f'27 % tal-pazjenti u dawn primarjament kienu assoċjati ma' zieda fid-daqs tal-metastasi fil-fwied. Il-maġġoranza ta' żidiet fl-ALT/AST ta' Grad 3 jew 4 ġeneralment seħħew matul l-ewwel 3 infużjonijiet ta' KIMMTRAK. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li kellhom żidiet fl-ALT/AST ta' Grad 3 jew 4 kellhom titjib għal $\leq$ Grad 1 fi żmien 7 ijiem.

Immunogenicità

Antikorpi kontra l-medicina (ADA, *anti-drug antibodies*) li jitfaċċaw mat-trattament kontra tebentafusp kienu osservati fi 33 % u 29 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu tebentafusp bid-doži kollha fl-istudju IMCgp100-102 u fl-istudju IMCgp100-202, rispettivament. Iż-żmien għall-bidu medjan sa formazzjoni ta' ADA kien ta' 6 sa 9 ġimgħat wara l-bidu tat-trattament b'tebentafusp.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' impatt ta' ADA fuq is-sigurtà jew l-effikaċja ta' tebentafusp, għalkemm minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti li żviluppaw ADA ta' titru għoli mhuwiex possibbli li jinsiltu konklużjonijiet sodi rigward l-impatt kliniku tagħhom.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva b'tebentafusp. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq immedjatament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħrajn, Kodiċi ATC: L01XX75

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tebentafusp huwa proteina bispeċifika tal-fużjoni, magħmula minn riċettur taċ-ċelluli T (TCR, *T cell receptor*; dominju li jimmira) magħqud ma' framment ta' antikorp li jimmira CD3 (*cluster of differentiation 3*; dominju effettur). It-tarf tat-TCR jingħaqad b'affinità għolja ma' peptide gp100 ipprezentat minn antiġen tal-lewkoċiti tal-bniedem - A*02:01 (HLA-A*02:01) fuq il-wiċċ taċ-ċellula taċ-ċelluli tat-tumur tal-melanoma uveali, u d-dominju effettur jehel mar-riċettur tas-CD3 fuq iċ-ċellula T poliklonali.

Sinapsi immuni tiġi ffurmata meta d-dominju li jimmira t-TCR ta' tebentafusp jingħaqad maċ-ċelluli tal-melanoma uveali u d-dominju effettur tas-CD3 jehel maċ-ċelluli T poliklonali. Din is-sinapsi immuni twassal għal direzzjoni mill-ġdid u attivazzjoni taċ-ċelluli T poliklonali irrispettivament mill-ispeċifità nattiv tagħhom għat-TCR. Iċ-ċelluli T poliklonali attivati minn Tebentafusp jirrilaxxaw ċitokini infjammatorji u proteini ċitolitiċi, li jwasslu għal lisi diretta taċ-ċelluli tat-tumur tal-melanoma uveali.

Effetti farmakodinamiċi

Wara trattament b'tebentafusp kien osservat tnaqqis temporanju u klinikament mhux sinifikanti fl-għadd ta' limfoċiti fid-demm. Il-limfoċiti naqsu jum wara l-ewwel 3 doži u reġġu lura għal-linja bażi qabel doži sussegwenti.

Wara t-trattament b'tebentafusp, kienu osservati żidiet temporanji fil-livelli fis-serum ta' ċitokini u kemokini proinfjammatorji f'kampjuni miġbura wara l-ewwel tliet doži. Livelli massimi kienu

osservati minn 8 sa 24 siegħa wara t-trattament b'tebentafusp u l-livelli reġgħu lura għal-linja bażi qabel dożi sussegwenti.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju IMCgp100-202: Melanoma uveali metastatika li ma kinitx ittrattata qabel

Studju IMCgp100-202 kien studju fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, b'aktar minn ċentru wieħed li fih ġew irregistrati pazjenti b'melanoma uveali metastatika pożittivi għal HLA-A*02:01 li qatt ma kienu ħadu terapija sistemika qabel. Pazjent ma setax kien irċieva trattament sistemiku preċedenti jew terapija lokalizzata (diretta għall-fwied) għal melanoma uveali metastatika hlief għal tnehhija kirurgika preċedenti ta' marda oligometastatika. Il-pazjenti kienu esklużi għall-preżenza ta' metastasi fil-moħħ sintomatika jew mhux ittrattata, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb sintomatika, intervall QT ikkoreġut permezz tal-formula ta' Fridericia (QTcF, *QT interval corrected by Fridericia's formula*) ta' > 470 msec jew sindrome kongenitali ta' QT twil, infart mijokardijaku akut, jew angina pectoris instabbli inqas minn 6 xhur qabel il-bidu tat-trattament.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (2:1) biex jirċievu tebentafusp darba fil-ġimgħa permezz ta' infużjoni fil-vini skont il-kors ta' dożaġġ rakkomandat għall-pazjent sezzjoni 4.2 jew trattament tal-għażla tal-investigatur (pembrolizumab, ipilimumab, jew dacarbazine) bid-dożi approvati ta' dawn is-sustanzi sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli.

Il-pazjenti setgħu jirċievu trattament b'tebentafusp, pembrolizumab, jew ipilimumab wara l-progressjoni tal-marda jekk il-pazjenti kienu klinikament stabbli, kienu qed jiksibu benefiċċju kliniku u ma wrew l-ebda sinjali ta' tossiċità inaċċettabbli kif determinat mill-investigatur. Kienu permessi waqfiet fit-trattament sa ġimagħtejn konsekuttivi. L-għażla każwali kienet stratifikata skont l-istat ta' lactate dehydrogenase (LDH), fattur pronjostiku magħruf għal UM li ma tistax titneħħa permezz ta' kirurgija jew metastatika.

Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza globali (OS, *overall survival*) fil-pazjenti kollha li kienu magħżula b'mod każwali fl-istudju. Il-valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 12-il ġimgħa. Riżultati addizzjonali tal-effikaċja kienu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression free survival*) evalwata mill-investigatur. Total ta' 378 pazjent kienu magħżula b'mod każwali; 252 għall-grupp ittrattat b'tebentafusp u 126 għall-grupp ittrattat bl-għażla tal-investigatur (pembrolizumab: 82 %; ipilimumab: 12 %; jew dacarbazine: 6 %). L-età medjana kienet ta' 64 sena (firxa 23 sa 92 sena); b'49.5 % tal-pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena, 87 % kienu bojod, 50 % kienu nisa. L-istat tal-prestazzjoni ta' ECOG fil-linja bażi kien ta' 0 (72 %) jew 1 (20.4 %) jew 2 (0.3 %), 36 % kellhom livell elevat ta' LDH, u 95 % kellhom metastasi fil-fwied.

F'dan l-istudju IMCgp100-202, 43 % tal-pazjenti rċewu trattament wara l-progressjoni b'tebentafusp bla ma ġew identifikati l-ebda sinjali godda tas-sigurtà. It-tul medjan tat-trattament b'tebentafusp wara l-progressjoni kien ta' 8 ġimgħat. Mill-infużjonijiet totali ta' tebentafusp matul l-istudju, 21.5 % ingħataw wara l-progressjoni.

Wara t-tlestija tal-analiżi primarja tal-effikaċja, il-pazjenti mill-grupp tal-għażla tal-investigatur thallew jgħaddu għat-trattament b'tebentafusp. B'tul medjan ta' segwitu ta' 22.4 xhur, l-OS agġornata kompliet tiffavorixxi l-grupp ta' tebentafusp (HR = 0.58; CI ta' 95 %: 0.44, 0.77). Sa meta saret l-analiżi, 16-il pazjent kienu għaddew għat-trattament b'tebentafusp.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 4 u l-Figura 1. Il-Figura 1 tirrappreżenta analiżi bi 3 snin ta' segwitu. Fiż-żmien ta' din l-analiżi 16-il pazjent mill-grupp ta' kontroll kienu qablu għat-trattament b'tebentafusp.

Tabella 4: Rizultati tal-effikaċja fl-istudju IMCgp100-202

Punti finali primarji u sekondarji	KIMMTRAK (N = 252)	Terapija tal-ghazla tal-investigatur (N = 126)
Sopravivenza globali (OS, <i>overall survival</i>) ¹		
Numru ta' mwiet	87 (34.5 %)	63 (50 %)
Xhur medjana (CI ta' 95 %)	21.7 (18.6, 28.6)	16.0 (9.7, 18.4)
HR (CI ta' 95 %) ^{2, 4}	0.51 (0.37, 0.71)	
Valur p log-rank stratifikat ²	p = < 0.0001	
Sopravivenza minghajr progressjoni (PFS, <i>progression-free survival</i>) ^{3, 4}		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	198 (78.6 %)	97 (77 %)
Xhur medjana (CI ta' 95 %)	3.3 (3.0, 5.0)	2.9 (2.8, 3.0)
HR (CI ta' 95 %) ⁴	0.73 (0.58, 0.94)	
Valur p log-rank stratifikat ²	p = 0.0139	
Rata ta' rispons oggettiv (ORR, <i>objective response rate</i>) ⁶		
n (%)	26 (10.3)	6 (4.8)
CI ta' 95 %	6.9, 14.8	1.8, 10.1
Rispons Komplut (CR, <i>complete response</i>)	1 (0.4)	0
Rispons Parzjali (CR, <i>partial response</i>)	25 (9.9)	6 (4.8)
Marda Stabbli (SD, <i>stable disease</i>) ⁵	52 (20.6)	16 (12.7)
Tul medjan tar-rispons		
Xhur (CI ta' 95 %)	9.9 (5.6, 22.1)	9.7 (2.7,--)

CI = *Confidence interval* (Intervall ta' kunfidenza), HR = *Hazard ratio* (Proporzjon ta' periklu)

¹ F'analisi interim speċifikata minn qabel, ġew osservati 150 avveniment ta' OS, u limitu tal-valur p għad-dikjarazzjoni tal-effikaċja (0.006) kien determinat permezz ta' funzjoni ta' użu ta' Lan-Demets alpha b'konfini tat-tip O'Brien Fleming.

² Valur p ta' żewġ naħat ibbażat fuq test log rank stratifikat skont l-LDH.

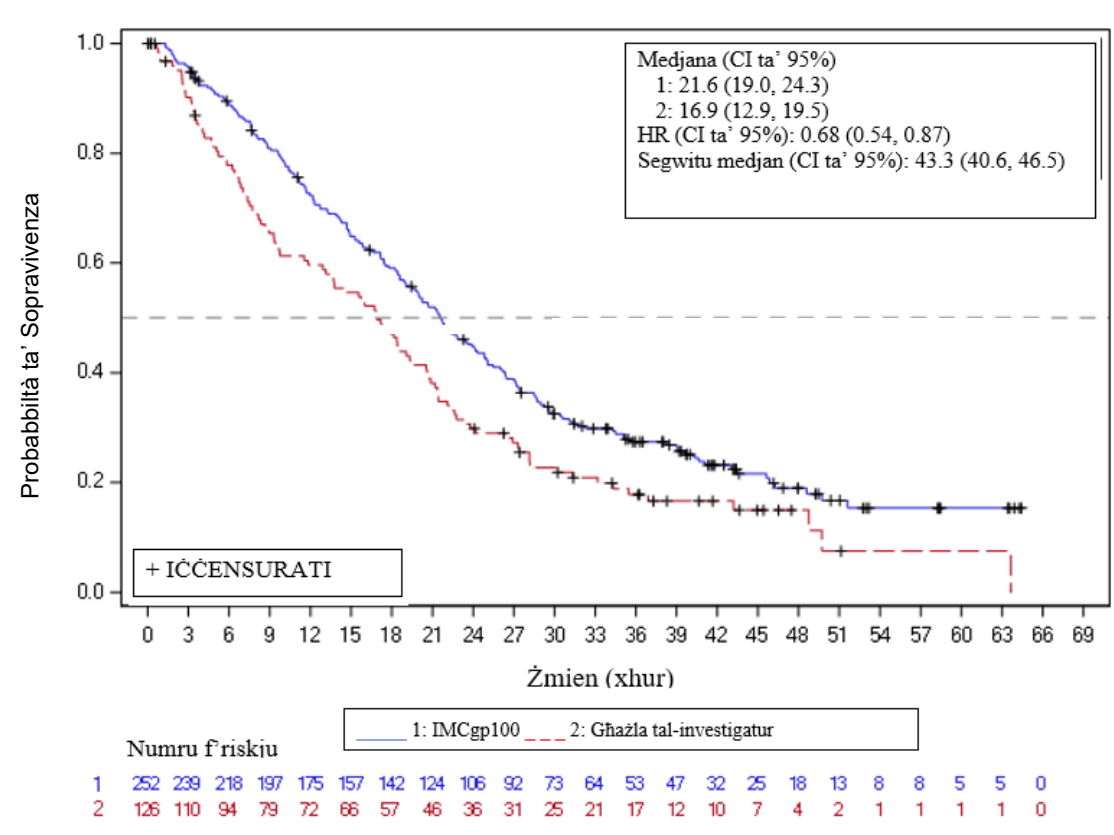
³ Kif ivvalutat mill-investigatur bl-użu tal-kriterji RECIST v1.1.

⁴ Il-proporzjon ta' periklu huwa minn mudell ta' perikli proporzjonali stratifikat skont l-istat ta' LDH

⁵ Ibbażat fuq ≥ 24 ġimgħa.

⁶ Aġġornat ibbażat fuq il-pazjenti kollha li jkollhom opportunità għal mill-inqas 3 valutazzjonijiet radjoloġiċi

Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju IMCgp100-202 (Analizi ta' Segwitu ta' 3 Snin) - Popolazzjoni ITT



CI = confidence interval (Intervall ta' kunfidenza), HR = hazard ratio (proporzjon ta' periklu); IMCgp100 = tebentafusp; ITT = Intent-to-treat (Intenzjoni li jiġu ttrattati).

Wara 3 snin ta' segwitu, tebentafusp ikompli jipprovdri benefiċċju ta' sopravivenza sostanzjali meta mqabbel mal-għażla tal-investigatur.

Studju IMCgp100-102: Melanoma uveali metastatika li kienet ittrattata qabel

L-istudju IMCgp100-102 kien studju open-label, ta' Fazi 2, b'aktar minn ċentru wiehed li twettaq fuq 127 pazjent, li kienu ttrattati bl-iskema ta' dożaġġ rakkomandata fis-sezzjoni 4.2. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu pożittivi għal HLA-A*02:01. Il-pazjenti kienu eliġibbli jekk kellhom progressjoni tal-marda wara mill-inqas linja waħda jew aktar preċedenti ta' terapija mmirata lejn il-fwied jew ta' terapija sistemika inklużi inibituri ta' punti ta' kontroll immuni fl-ambjent metastatiku. Il-pazjenti kienu esklużi għal mard kardijaku klinikament sinifikanti u għall-preżenza ta' metastasi fil-moħh sintomatika jew mhux ittrattata.

Kejl ewlieni tar-riżultat tal-effikaċja kien jinkludi ORR ikkonfermata kif ivvalutat minn Analizi Ċentrali Indipendenti (ICR, *Independent Central Review*) bl-użu ta' Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1. Ir-riżultati sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu PFS, DCR, DOR u OS.

L-età medjana kienet ta' 61 sena, 50 % kienu nisa, 99 % kienu bojod, il-punteġġ tal-prestazzjoni ta' ECOG kien ta' 0 (70 %) jew 1 (30 %) u 96 % tal-pazjenti kellhom metastasi fil-fwied. Trattamenti preċedenti kienu jinkludu immunoterapija (73 % tal-pazjenti) inklużi inibituri ta' punti ta' kontroll immuni (PD-1/PD-L1; 65 %; CTLA-4; 31 %) u terapija mmirata lejn il-fwied 45 %. Ir-riżultati tal-effikaċja mill-istudju IMCgp100-102 huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 5.

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja fl-istudju IMCgp100-102

Punti finali primarji u sekondarji	KIMMTRAK (N = 127)
Rata ta' rispons ogġettiv ikkonfermata¹	6 (4.7 %)
(CI ta' 95 %)	(1.8 %, 10 %)
Rispons Komplut (CR, <i>complete response</i>)	0
Rispons Parzjali (CR, <i>partial response</i>)	6 (4.7 %)
Marda Stabbli (SD, <i>stable disease</i>) ²	23 (18.1 %)
Tul medjan tar-rispons	
Xhur (CI ta' 95 %)	8.7 (5.6, 24.5)

¹ Kif ivvalutat minn analiżi ċentrali indipendenti bl-użu tal-kriterji RECIST v1.1.

² Abbażi ta' ≥ 24 ġimgħa

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'KIMMTRAK f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' melanoma fl-ġhajnejn (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-farmakokinetika ta' tebentafusp tidher lineari u proporzjonali mad-doża fuq medda ta' doži minn 20 mcg sa 68 mcg. Wara infużjoni fil-vini ta' darba fil-ġimgħa f'pazjenti b'melanoma uveali metastatika, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max} , *maximum plasma concentrations*) laħqu 4.2 ng/mL - 13.7 ng/mL immedjatement fi tmiem l-infużjoni (T = 0.5 sigħat). Ma kienet osservata l-ebda akkumulazzjoni b'kors ta' dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa bid-doži terapewtiċi fil-mira.

Distribuzzjoni

Tebentafusp ma kienx distribwit b'mod estensiv u wera volum ta' distribuzzjoni komparabbli mal-volum tad-demem (5.25 L).

Bijotrasformazzjoni

Ir-rota metabolika ta' tebentafusp ma ġietx ikkaratterizzata. B'hal terapewtiċi oħra li jikkonsistu minn proteini, tebentafusp huwa mistenni li jiġi degradat f'peptidi żgħar u aċidi amminiċi permezz ta' rotot kataboliċi.

Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' tebentafusp mhix ikkaratterizzata kompletament. Abbażi tad-daqs molekulari tiegħu li huwa qrib il-limitu ta' esklużjoni tad-daqs għall-filtrazzjoni glomerulari, ammonti żgħar ta' tebentafusp jistgħu jitneħħew fl-awrina.

Wara l-ġhoti ta' tebentafusp f'pazjenti b'melanoma uveali metastatika, it-tneħħija sistemika stmata kienet ta' 4.29 L/jum, b'*half-life* terminali ta' 6 sa 8 sigħat.

Popolazzjonijiet speċjali

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li ma kien hemm l-ebda effett sinifikanti tal-piż (43 sa 163 kg), sess tal-persuna, razza, u età (23 sa 91 sena) fuq it-tneħħija ta' tebentafusp.

Indeboliment tal-kliewi

Ma twettqu l-ebda studji farmakokinetiċi formali b'tebentafusp f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Ma gie identifikat l-ebda impatt fuq il-parametri tas-sigurtà jew tal-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment hafif (tnehhija tal-krejinina [CrCL, *creatinine clearance*] li tvarja minn 60 sa 89 mL/min) sa moderat (CrCL li tvarja minn 30 sa 59 mL/min) tal-kliewi u ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża. Hemm *data* limitata minn pazjenti (< 5 %) b'indeboliment moderat tal-kliewi u m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli minn pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (CrCL < 30 mL/min).

Indeboliment tal-fwied

Ma twettqu l-ebda studji farmakokinetiċi formali b'tebentafusp f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. L-analiżijiet tal-PK tal-popolazzjoni wrew li židiet ta' ALT/AST fil-linja bażi u waqt it-trattament ma kellhomx impatt fuq il-farmakokinetika ta' te bentafusp. Mhux rakkomandati aġġustamenti fid-doża abbażi tal-livelli ta' ALT/AST.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tebentafusp huwa proteina speċifika għall-bniedem u m'hemm l-ebda speċi ta' annimali rilevanti li fuqhom tista' tiġi ttestjata t-tossikoloġija mhux klinika ta' te bentafusp.

Ma twettqux studji b'tebentafusp dwar ir-riskju ta' kanċer, l-effett tossiku fuq il-ġeni, jew l-effett tossiku fuq l-iżvilupp u r-riproduzzjoni.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Citric acid monohydrate (E330)
Di-sodium hydrogen phosphate (E339)
Mannitol (E421)
Trehalose
Polysorbate 20 (E432)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

Wara li jinfetaħ

Mil-lat mikrobijoloġiku, ladarba jinfetaħ, il-prodott mediċinali għandu jiġi dilwit u infuż immedjatament.

Wara l-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu giet murija għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen u ttrasporta fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I b'tapp tal-gomma bromobutyl u sigill tal-aluminju/plastik li jitneħħa b'daqqa ta' saba', li fih 0.5 mL ta' konċentrat.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Prekawzjonijiet ġenerali

Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tiġi ppreparata minn professjonist tal-kura tas-saħħa permezz ta' teknika aseptika xierqa matul l-immaniġġjar ta' dan il-prodott mediċinali

Uża teknika aseptika għad-dilwizzjoni u l-preparazzjoni ta' soluzzjonijiet għad-dożaġġ.

M'għandux jintuża apparat ta' trasferiment b'sistema magħluqa (CSTDs, *closed system transfer devices*) għall-preparazzjoni tad-doża ta' KIMMTRAK soluzzjoni għall-infużjoni.

Prodotti mediċinali parenterali u boroż għall-infużjoni għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-għoti, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu.

Preparazzjoni

KIMMTRAK għandu jiġi dilwit qabel ma jingħata fil-vini.

Kun żgur li l-provvisti li ġejjin huma disponibbli qabel ma tipprepara KIMMTRAK għall-għoti:

- Siringi sterili ta' 1 mL bi gradazzjonijiet ta' 2 postijiet deċimali.
- Labar sterili.
- Albumina tal-bniedem; uża l-konċentrazzjoni disponibbli lokalment. Konċentrazzjonijiet disponibbli lokalment jinkludu iżda mhux ristretti għal 4 % (40 g/L), 5 % (50 g/L), 20 % (200 g/L), 25 % (250 g/L).
- Borża għall-infużjoni ta' 100 mL li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%):
 - Il-borża għall-infużjoni għandha tkun magħmula minn polyolefins (PO) [bħal polyethylene (PE) u polypropylene (PP)] jew polyvinyl chloride (PVC).
- Sett għall-infużjoni sterili, mhux piroġeniku, b'filtru fil-pajp li ma jorbotx hafna proteini ta' 0.2 mikroni, għall-għoti tal-borża tal-infużjoni finali.

Dilwizzjoni u Għoti

Huwa meħtieġ proċess ta' 2 passi għall-preparazzjoni tad-doża finali ta' KIMMTRAK:

Pass 1: Ipprepara l-borża għall-infużjoni

Billi tuża teknika aseptika, ipprepara l-borża għall-infużjoni kif ġej:

- a. Billi tuża siringa ta' 1 mL u labra sterili, iġbed il-volum ikkalkulat ta' albumina tal-bniedem fis-siringa (ara Tabella 6 hawn taht) u židu mal-borża għall-infużjoni ta' 100 mL li fiha sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' albumina tal-bniedem bejn 225 mcg/mL u 275 mcg/mL.

Tabella 6: Eżempji ta' konċentrazzjoni ta' albumina tal-bniedem u volumi aċċettabbli li għandhom jingħibdu

Konċentrazzjoni ta' albumina tal-bniedem	Firxa ta' volum aċċettabbli biex jizzied ma' borża għall-infużjoni ta' 100 mL għal konċentrazzjoni ta' albumina tal-bniedem bejn 225 mcg/mL u 275 mcg/mL
4% (40 g/L)	0.63 mL (0.57 mL sa 0.69 mL)
5% (50 g/L)	0.50 mL (0.45 mL sa 0.55 mL)
20% (200 g/L)	0.13 mL (0.12 mL sa 0.14 mL)
25% (250 g/L)	0.10 mL (0.09 mL sa 0.11 mL)

- b. Bil-mod omoġenizza s-soluzzjoni dilwita billi twettaq il-passi li ġejjin:
 - i. Aqleb il-borża għall-infużjoni sabiex il-fetħa fejn tiddaħħal is-siringa tkun in-naħa ta' fuq tal-borża u ttekk il-ġenb tal-pajp tal-fetħa biex tiżgura li kwalunkwe soluzzjoni residwa tiġi rilaxxata fis-soluzzjoni ġewwa l-borża.
 - ii. Hallat billi ddawwar il-borża bil-mod fit-tul 360 grad mill-pożizzjoni maqluba mill-inqas 5 darbiet. THAWWADX il-borża għall-infużjoni.
 - iii. Irrepeti (i) u (ii) tliet darbiet addizzjonali.

Pass 2: Preparazzjoni ta' KIMMTRAK soluzzjoni għall-infużjoni

- c. Permezz ta' siringa ta' 1 mL u labra sterili, iġbed il-volum meħtieġ ta' KIMMTRAK 100 mikrogramma/0.5 mL skont id-doża meħtieġa (murija fit-Tabella 7 hawn taht) u židu mal-borża għall-infużjoni ta' 100 mL ippreparata li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), flimkien ma' albumina tal-bniedem.
- d. TLAHLAHX il-labra u s-siringa waqt it-trasferiment. Armi l-kunjett li fih il-porzjon mhux użat ta' KIMMTRAK skont ir-rekwiżiti lokali. Tippreparax aktar minn doża waħda mill-kunjett.

Tabella 7: Volumi ta' KIMMTRAK meħtieġa biex jizziedu mal-borża għall-infużjoni

Jum tat-trattament	Doża (mcg) ta' KIMMTRAK	Volum (mL) ta' KIMMTRAK
Jum 1	20	0.10
Jum 8	30	0.15
Jum 15 u darba fil-ġimgħa wara dan	68	0.34

- e. Hallat il-borża għall-infużjoni billi ssegwi l-istess proċedura deskritta fil-Pass 1b.

Għoti

- Agħti KIMMTRAK bħala infużjoni fil-vini biss.
- Agħti l-infużjoni immedjatament fuq medda ta' 15 sa 20 minuta permezz ta' pajp fil-vina apposta. Għandu jintuża sett għall-infużjoni sterili, mhux piroġeniku, b'filtru fil-pajp li ma jorbotx ħafna proteini ta' 0.2 mikroni. Agħti l-kontenut kollu tal-borża għall-infużjoni ta' KIMMTRAK lill-pazjent.
- Meta titlesta l-infużjoni ta' KIMMTRAK, laħlaħ il-pajp tal-infużjoni b'volum adegwat ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), biex tiżgura li jingħata l-kontenut kollu tal-borża għall-infużjoni. Tagħtix KIMMTRAK bħala push jew bolus fil-vini.

Thallatx KIMMTRAK ma' mediċini oħra u tagħtix mediċini oħra permezz tal-istess pajp fil-vini.

Hażna tal-borża għall-infużjoni ppreparata

- KIMMTRAK ma fihx preservattiv. Il-borża għall-infużjoni ppreparata għandha tingħata fi żmien 4 sigħat mill-ħin tal-preparazzjoni inkluż it-tul tal-infużjoni. Matul dan il-perjodu ta' 4 sigħat, il-borża għall-infużjoni ta' KIMMTRAK għandha tibqa' f'temperatura ta' inqas minn 30 °C.
- Jekk ma tintużax immedjatement, aħżen il-borża għall-infużjoni ta' KIMMTRAK fi friġġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal perjodu sa 24 siegħa mill-ħin tal-preparazzjoni li jinkludi l-ħin permess għall-ekwilibrizzjoni tal-borża għall-infużjoni għat-temperatura ambjentali u t-tul tal-infużjoni.
- Ladarba titneħħa mill-friġġ, il-borża għall-infużjoni ta' KIMMTRAK m'għandhiex terġa' titpoġġa fil-friġġ. Wara l-ħin ta' hażna rakkomandat armi s-soluzzjoni ta' KIMMTRAK mhux użata.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1630/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 01 April 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c (7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' KIMMTRAK f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH, *Marketing Authorisation Holder*) irid jaqbel mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv, inklużi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm.

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex jenfasizza l-proċess ta' monitoraġġ u jiffaċilita d-dijanjożi fil-pront u t-trattament tas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS, *cytokine release syndrome*) biex titnaqqas is-severità tagħha.

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn KIMMTRAK jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti kollha li huma mistennija li jippreskrivu jew jużaw KIMMTRAK ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-materjali edukattivi li ġejjin:

- Materjal edukattiv għat-tabib
- Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent

Materjal edukattiv għat-tabib:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida dwar it-Trattament għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa

Gwida dwar it-Trattament għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa:

- Dettalji dwar kif jiġu mmonitorjati l-pazjenti għall-ewwel tliet infużjonijiet u għal infużjonijiet sussegwenti.
- Dettalji ta' kif jitnaqqas ir-riskju ta' pressjoni baxxa assoċjat ma' CRS.
- Deskrizzjoni tas-sintomi ta' CRS, inklużi s-severità, il-frekwenza, iż-żmien għall-bidu, it-trattament, u r-riżoluzzjoni, f'pazjenti ttrattati b'KIMMTRAK.
- Dettalji dwar kif timmaniġġja CRS abbażi tal-grad tas-severità, inkluża r-rakkomandazzjoni biex tingħata medikazzjoni minn qabel ta' kortikosteroidi għal CRS ta' Grad 2 li hija persistenti jew rikorrenti jew għal kwalunkwe CRS ta' Grad 3.
- Deskrizzjoni tal-iskeda tal-ECG u l-htigijiet tal-immaniġġjar abbażi tar-riżultati tal-ECG.
- Rakkomandazzjoni biex pazjenti b'mard tal-qalb, titwil tal-QT u fatturi ta' riskju għal insuffiċjenza tal-qalb jiġu mmonitorjati bir-reqqa.
- Informazzjoni dwar l-importanza li l-pazjenti jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' CRS u l-htieġa li jikkuntattjaw immedjatament lit-tabib jew lill-infermier tagħhom jekk jiżviluppaw sintomi ta' CRS.
- Informazzjoni dwar l-importanza ta' rappurtar ta' reazzjonijiet avversi b'dettalji dwar kif tirrapporta.

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent:

- Fuljett ta' tagħrif
- Gwida għall-Pazjent

Gwida għall-Pazjent:

- Informazzjoni dwar ir-riskju ta' CRS assoċjat ma' KIMMTRAK b'deskrizzjoni tas-sintomi.
- Informazzjoni dwar l-importanza li tikkuntattja tabib jew infermier immedjatament jekk il-pazjent jiżviluppaw sintomi ta' CRS.
- Dettalji ta' x'għandu jistenna l-pazjent rigward l-iskeda ta' monitoraġġ.
- Informazzjoni dwar l-importanza ta' rappurtar tal-effetti sekondarji b'dettalji dwar kif tirrapporta.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

KIMMTRAK 100 mikrogramma/0.5 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tebentafusp

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed ta' 0.5 mL fih 100 mikrogramma ta' tebentafusp

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Citric acid monohydrate (E330), Di-sodium hydrogen phosphate (E339), Mannitol (E421), Trehalose, Polysorbate 20 (E432), u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu fil-vini wara d-dilwizzjoni.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen u ttrasporta fi friġġ (2 °C – 8 °C).
Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1630/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

KIMMTRAK 100 mcg/0.5 mL konċentrat sterili
tebentafusp
IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

KIMMTRAK 100 mikrogramma/0.5 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni tebentafusp

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermjer tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermjer tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum KIMMTRAK u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata KIMMTRAK
3. Kif jinghata KIMMTRAK
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen KIMMTRAK
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum KIMMTRAK u għalxiex jintuża

KIMMTRAK fih is-sustanza attiva **tebentafusp**.

Tebentafusp huwa mediċina kontra l-kanċer magħmula minn żewġ proteini differenti li huma magħquda flimkien. Wahda minn dawn il-proteini tagħraf u tehel ma' antigen (proteina fil-mira) imsejjaħ 'gp100'. Gp100 jinstab f'livelli għoljin fiċ-ċelluli tal-kanċer tal-melanoma uveali. Il-proteini l-oħra tagħraf u tehel ma' proteina msejjaħ CD3. CD3 tinstab fuq ċerti ċelluli tas-sistema immuni tal-ġisem. Billi jehel ma' gp100 u CD3, KIMMTRAK jattiva s-sistema immuni tiegħek biex tagħraf u teqred iċ-ċelluli tal-kanċer.

KIMMTRAK jintuża biex jittratta adulti b'kanċer rari fl-għajnejn imsejjaħ '**melanoma uveali**'. Il-mediċina tintuża meta l-melanoma uveali tkun kibret minkejja trattament lokali, jew tkun infirxet lejn partijiet oħra tal-ġisem.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata KIMMTRAK

Tużax KIMMTRAK jekk inti **allergiku** għal tebentafusp jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk m'intix ċert jekk intix allergiku għal xi wiehed mill-ingredjenti, kellem lit-tabib jew lill-infermjer tiegħek qabel ma tinghata KIMMTRAK.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Qabel ma tinghata KIMMTRAK kellem lit-tabib jew lill-infermjer tiegħek dwar il-kondizzjonijiet mediċi kollha tiegħek, b'mod partikolari jekk għandek dawn li ġejjin:

- problemi tal-qalb inkluż bidla fl-attività elettrika ta' qalbek (titwil tal-intervall tal-QT)

It-tabib tiegħek jista' jagħmillek test tad-demem imsejjaħ ġenotipar tal-HLA qabel it-trattament biex jiddetermina jekk KIMMTRAK huwiex adattat għalik.

Għid lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata KIMMTRAK jekk qed tiehu medikazzjoni ta' kortikosteroidi biex tittratta insuffiċjenza adrenal (magħrufa wkoll bħala 'il-marda ta' Addison'). It-tabib tiegħek

jista' jkollu b'zonn jagġusta d-doża tiegħek ta' kortikosteroidi waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'KIMMTRAK.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jew fittex attenzjoni medika urgenti jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin waqt jew wara t-trattament tiegħek:

- deni, sturdament, mejt. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kondizzjoni serja msejha **sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina**. Sintomi oħra tas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina huma diffikultà biex tieħu n-nifs, dardir, rimettar, għeja, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi, nefha, pressjoni baxxa, rata tal-qalb mgħaġġla, jew uġiġħ ta' ras.
- ħakk fil-ġilda, raxx, horriqija severa (nefħiet bil-ħakk taħt il-ġilda), tqaxxir tal-ġilda, jew nefha tal-ġisem u/jew tal-ġilda madwar l-għajnejn li jistgħu jkunu sintomi ta' **reazzjonijiet tal-ġilda**.
- problemi bil-qalb bħal taħbit rapidu jew irregolari tal-qalb jew bidla fl-attività elettrika tal-qalb li tista' tikkawża ritmi tal-qalb irregolari serji li jistgħu jiġu osservati bħala palpitazzjonijiet, qtugħ ta' nifs, thoss kollox idur bik jew thossok sturdut, jew uġiġħ fis-sider.

It-tabib jew l-infermier tiegħek ser jimmonitorja għal sinjali u sintomi ta' dawn ir-reazzjonijiet waqt u wara kull doża. Jekk għandek xi problemi severi, it-trattament tiegħek jista' jitwaqqaf b'mod temporanju u jerga' jinbeda meta thossok aħjar.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena. Dan għaliex hemm informazzjoni limitata dwar kemm taħdem tajjeb f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u KIMMTRAK

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra.

Tqala, treddiġ u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Tqala

KIMMTRAK m'għandux jintuza waqt it-tqala sakemm int u t-tabib tiegħek ma taqblux li l-benefiċċju li tieħu din il-medicina jegħleb kwalunkwe riskju potenzjali. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, it-tabib jew l-infermier tiegħek ser jagħtuk test tat-tqala qabel tibda t-trattament b'KIMMTRAK. Jekk toħroġ tqila waqt it-trattament b'KIMMTRAK, għarraġ lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement.

Kontraċezzjoni

Jekk inti mara ta' età li tista' toħroġ tqila, trid tuza metodu ta' kontraċezzjoni effettiv biex tevita li toħroġ tqila waqt it-trattament b'KIMMTRAK u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża tiegħek. Iddiskuti mat-tabib tiegħek l-aktar metodi ta' kontraċezzjoni xierqa.

Treddiġ

M'għandekx tredda' waqt it-trattament b'KIMMTRAK. Mhux magħruf jekk KIMMTRAK jgħaddix fil-ħalib tas-sider tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

KIMMTRAK mhux probabbli li jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Jekk thossok ma tiflahx waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'din il-medicina m'għandekx issuq jew thaddem magni qabel ma terġa' thossok f'sikktek.

KIMMTRAK fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull mL, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif jinghata KIMMTRAK

Din il-medicina ser tinghatalek minn tabib jew infermier fi sptar jew f'ambjent ta' kura ambulatorja.

Tista' tinghata fluwidi permezz ta' infużjoni (drip) qabel kull infużjoni ta' KIMMTRAK biex tgħin tipprevjeni pressjoni baxxa kkawżata minn sindrome ta' rilaxx ta' citokina (ara sezzjoni 2 u 4).

It-tabib jew l-infermier tiegħek ser jagħtuk KIMMTRAK permezz ta' infużjoni (dripp) fil-vina tiegħek fuq medda ta' 15 sa 20 minuta. Inti ser tinghata KIMMTRAK **darba fil-gimgha**, sakemm it-tabib tiegħek jaħseb li qed tikseb benefiċċju mit-trattament.

Id-doża rakkomandata ta' KIMMTRAK hija:

- Jum 1: 20 mikrogramma
- Jum 8: 30 mikrogramma
- Jum 15: 68 mikrogramma

Darba fil-gimgha wara dan: 68 mikrogramma

L-ewwel tliet doži ser jinghatawlek fi sptar. Inti ser tiġi mmonitorjat għal kwalunkwe effett sekondarju waqt it-trattament u għal **mill-inqas 16-il siegħa** wara kull doża.

Jekk l-ewwel tliet doži ma jikkawżaw l-ebda effett sekondarju serju jew li ma jkunx jista' jiġi mmanigġjat, id-doži li jmiss tiegħek jistgħu jinghataw f'ambjent ta' kura ambulatorja. Inti ser tiġi mmonitorjat għal kwalunkwe effett sekondarju waqt it-trattament u għal mill-inqas 60 minuta wara kull doża. Jekk irċevejt trattament b'KIMMTRAK f'ambjent ta' kura ambulatorja għal mill-inqas 3 xhur mingħajr l-ebda waqfa ta' aktar minn ġimagħtejn, il-monitoraġġ wara kull doża jista' jitnaqqas għal mill-inqas 30 minuta.

Jekk tiflef appuntament għad-doża tiegħek li jmiss ta' KIMMTRAK, ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tiegħek malajr kemm jista' jkun biex terġa' tiskeda l-appuntament tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jew fittex attenzjoni medika urgenti jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji komuni hafna li ġejjin waqt jew wara t-trattament:

- Deni, sturdament, mejt. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kondizzjoni serja msejha 'sindrome ta' rilaxx ta' citokina'. Sintomi oħra tas-sindrome ta' rilaxx ta' citokina huma diffikultà biex tieħu n-nifs, dardir, rimettar, gheja, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi, nefha, pressjoni baxxa, rata tal-qalb mgħaġġla, jew uġiġħ ta' ras. Dawn is-sintomi jseħħu l-aktar wara l-ewwel tliet infużjonijiet.
- Hakk fil-ġilda, raxx, horriqija severa (nefhiel bil-hakk taħt il-ġilda), tqaxxir tal-ġilda, nefha tal-ġisem u/jew tal-ġilda madwar l-ġhajnejn li jistgħu jkunu sintomi ta' reazzjonijiet tal-ġilda. Dawn is-sintomi jseħħu l-aktar wara l-ewwel tliet infużjonijiet.
- Problemi bil-qalb bħal taħbit rapidu jew irregolari tal-qalb jew bidla fl-attività elettrika tal-qalb li tista' tikkawża ritmi tal-qalb irregolari serji li jistgħu jiġu osservati bħala palpitazzjonijiet, qtugħ ta' nifs, thoss kollox idur bik jew thossok sturdut, jew uġiġħ fis-sider.

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Effetti sekundarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- Tnaqqis fl-aptit
- Tingiż, tnemnim jew tmewwit fi kwalunkwe parti tal-ġisem
- Sogħla
- Dijarea
- Stitikezza
- Indigestjoni
- Uġiġh fl-istonku
- Tkexxix ta' bard
- Diffikultà biex torqod (insomnja)
- Sintomi jixbħu lill-influwenza
- Ma tkunx tista' torqod
- Fwawar tal-ġilda
- Pressjoni tad-demm għolja
- Ġilda xotta
- Tibdil fil-kulur tal-ġilda
- Ħmura fil-ġilda
- Livell imnaqqas ta' phosphate fid-demm
- Livell imnaqqas ta' magnesium fid-demm
- Livell imnaqqas ta' sodium fid-demm
- Livell imnaqqas ta' calcium fid-demm
- Livell imnaqqas ta' potassium fid-demm
- Tnaqqis fl-emoglobina fid-demm
- Livell miżjud tal-enzimi tal-fwied fid-demm, li jistghu jkunu sinjal ta' problemi fil-fwied
- Livell miżjud ta' bilirubina fid-demm, li jista' jkun sinjal ta' problemi fil-fwied
- Livell miżjud tal-enzima tal-frixa lipase fid-demm, li jista' jkun sinjal ta' problemi fil-frixa
- Tnaqqis fil-livell ta' ċelluli bojod tad-demm fid-demm
- Uġiġh fid-dahar, fid-dirġajn jew fir-riglejn

Effetti sekundarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- Infezzjoni fl-immieħer u l-gerżuma
- Uġiġh fil-halq u fil-gerżuma
- Telf ta' xagħar
- Għaraq eċċessiv matul il-lejl
- Ansjetà
- Bidliet fil-kapaċità li ttiegħem
- Rata ta' taħbit tal-qalb mibdula jew irregolari
- Qtuġh ta' nifs
- Spażmi fil-muskoli
- Żieda fil-livell tal-enzima pankreatika, amylase fid-demm
- Żieda fil-livell ta' krejatinina fid-demm, li tista' tkun sinjal ta' problemi tal-kliwi
- Żieda fil-livell tal-enzima tal-fwied gamma glutamyltransferase fid-demm
- Żieda fil-livell ta' ċelluli bojod tad-demm fid-demm
- Żieda fil-livell tal-enzimi tal-fwied fid-demm
- Żieda fil-livelli tal-alkaline phosphatase fid-demm
- Żieda fil-livell ta' glucose fid-demm

Effetti sekundarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- Żieda fil-livelli ta' potassium, fosfat, u aċidu uriku fid-demm, li huma sinjali li qed imutu ċ-
ċelluli tal-kanċer
- Skumdità jew uġiġh fis-sider, li jistghu jkunu sinjali ta' problemi fil-qalb
- Insuffiċjenza tal-qalb (qtuġh ta' nifs, skumdità fis-sider, nefħa tar-riglejn u tal-għekiesi)
- Bidliet fl-attività elettrika tal-qalb li tista' twassal għal ritmi ta' taħbit tal-qalb irregolari serji.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen KIMMTRAK

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjetti mhux miftuħa għandhom jinħażnu f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Jekk ma tintużax immedjatement, l-infużjoni ppreparata tista' tinħażen f'temperatura ta' inqas minn 30 °C għal perjodu sa 4 sigħat jew f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal 24 siegħa mill-ħin tal-preparazzjoni/dilwizzjoni sat-tmiem tal-ġhoti.

Tużax din il-medicina jekk tinnota sinjali viżibbli ta' deterjorament (jiġifieri frak, bidla fil-kulur).

Taħzinx medicina mhux użata għall-użu mill-ġdid. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih KIMMTRAK

- Is-sustanza attiva hi tebentafusp. Kunjett wieħed ta' 0.5 mL ta' konċentrat fih 100 mikrogramma ta' tebentafusp.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma citric acid monohydrate (E330), di-sodium hydrogen phosphate (E339), mannitol (E421), trehalose, polysorbate 20 (E432), u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2).

Kif jidher KIMMTRAK u l-kontenut tal-pakkett

KIMMTRAK konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) huwa soluzzjoni ċara, bla kulur sa kemxejn safranija f'kunjett b'doża waħda.

Id-daqs tal-pakkett huwa ta' kunjett tal-ħġieġ wieħed f'kull kartuna.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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/Irimaa/Irlanti/Irl
ande/Irška/Irország/Irland/Irlanda/Airija/Irija/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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħha:

Importanti: Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC, *Summary of Product Characteristics*) qabel l-użu.

Prekawzjonijiet ġenerali

Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tiġi ppreparata minn professjonist tal-kura tas-saħha permezz ta' teknika aseptika xierqa matul l-immaniġġjar ta' dan il-prodott mediċinali.

Apparati ta' trasferiment b'sistema magħluqa (CSTDs, *closed system transfer devices*) m'għandhomx jintużaw għall-preparazzjoni tad-doża tas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' KIMMTRAK.

Prodotti mediċinali parenterali u boroż għall-infużjoni għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-ġhoti, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu.

Preparazzjoni

KIMMTRAK għandu jiġi dilwit qabel ma jinghata fil-vini. Kull kunjett ta' KIMMTRAK huwa maħsub biex jintuża darba waħda biss. THAWWADX il-kunjett ta' KIMMTRAK.

Kun żgur li l-provvisti li ġejjin huma disponibbli qabel ma tipprepara KIMMTRAK għall-ġhoti:

- Siringi sterili ta' 1 mL bi gradazzjonijiet ta' 2 postijiet deċimali.
- Labar sterili.
- Albumina tal-bniedem; uża l-koncentrazzjoni disponibbli lokalment. Koncentrazzjonijiet disponibbli lokalment jinkludu iżda mhux ristretti għal 4 % (40 g/L), 5 % (50 g/L), 20 % (200 g/L), 25 % (250 g/L).
- Borża għall-infużjoni ta' 100 mL li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %).
 - Il-borża għall-infużjoni għandha tkun magħmula minn polyolefins (PO) [bħal polyethylene (PE) u polypropylene (PP)] jew polyvinyl chloride (PVC).
- Sett għall-infużjoni sterili, mhux piroġeniku, b'filtru fil-pajp li ma jorbotx ħafna proteini ta' 0.2 mikroni, għall-ġhoti tal-borża tal-infużjoni finali.

Dilwizzjoni u Ġhoti

Huwa meħtieġ proċess ta' 2 passi għall-preparazzjoni tad-doża finali ta' KIMMTRAK:

Pass 1: Ipprepara l-borża għall-infużjoni

Billi tuża teknika aseptika, ipprepara l-borża għall-infużjoni kif ġej:

- a. Billi tuża siringa ta' 1 mL u labra sterili, iġbed il-volum ikkalkulat ta' albumina tal-bniedem fis-siringa (ara Tabella 1 hawn taht) u židu mal-borża għall-infużjoni ta' 100 mL li fiha sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' albumina tal-bniedem bejn 225 mcg/mL u 275 mcg/mL.

Tabella 1: Eżempji ta' konċentrazzjoni ta' albumina tal-bniedem u volumi aċċettabbli li għandhom jinġibdu

Konċentrazzjoni ta' albumina tal-bniedem	Firxa ta' volum aċċettabbli biex jiżdied ma' borża għall-infużjoni ta' 100 mL għal konċentrazzjoni ta' albumina tal-bniedem bejn 225 mcg/mL u 275 mcg/mL
4 % (40 g/L)	0.63 mL (0.57 mL sa 0.69 mL)
5 % (50 g/L)	0.50 mL (0.45 mL sa 0.55 mL)
20 % (200 g/L)	0.13 mL (0.12 mL sa 0.14 mL)
25 % (250 g/L)	0.10 mL (0.09 mL sa 0.11 mL)

- b. Bil-mod omoġenizza s-soluzzjoni dilwita billi twettaq il-passi li ġejjin:
- Aqleb il-borża għall-infużjoni sabiex il-fetha fejn tiddaħhal is-siringa tkun in-naħa ta' fuq tal-borża u ttekk il-ġenb tal-pajp tal-fetha biex tiżgura li kwalunkwe soluzzjoni residwa tiġi rilaxxata fis-soluzzjoni ġewwa l-borża.
 - Hallat billi ddawwar il-borża bil-mod fit-tul 360 grad mill-pożizzjoni maqluba mill-inqas 5 darbiet. THAWWADX il-borża għall-infużjoni.
 - Irrepeti (i) u (ii) tliet darbiet addizzjonali.

Pass 2: Preparazzjoni ta' KIMMTRAK soluzzjoni għall-infużjoni

- Permezz ta' siringa ta' 1 mL u labra sterili, iġbed il-volum meħtieġ ta' KIMMTRAK 100 mikrogramma/0.5 mL skont id-doża meħtieġa (murija fit-Tabella 2 hawn taht) u żidu mal-borża għall-infużjoni ta' 100 mL ippreparata li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), flimkien ma' albumina tal-bniedem.
- TLAHLAHX il-labra u s-siringa waqt it-trasferiment. Armi l-kunjett li fih il-porzjon mhux użat ta' KIMMTRAK skont ir-rekwiżiti lokali. Tippreparax aktar minn doża waħda mill-kunjett.

Tabella 2: Volumi ta' KIMMTRAK meħtieġa biex jiżdiedu mal-Borża għall-infużjoni

Jum tat-trattament	Doża (mcg) ta' KIMMTRAK	Volum (mL) ta' KIMMTRAK
Jum 1	20	0.10
Jum 8	30	0.15
Jum 15 u darba fil-ġimgħa wara dan	68	0.34

- Hallat il-borża għall-infużjoni billi ssegwi l-istess proċedura deskritta fil-Pass 1b.

Għoti

- Agħti KIMMTRAK bħala infużjoni fil-vini biss.
- Agħti l-infużjoni immedjatement fuq medda ta' 15 sa 20 minuta permezz ta' pajp fil-vina apposta. Għandu jintuża sett għall-infużjoni sterili, mhux piroġeniku, b'filtru fil-pajp li ma jorbotx hafna proteini ta' 0.2 mikroni. Agħti l-kontenut kollu tal-borża għall-infużjoni ta' KIMMTRAK lill-pazjent.
- Meta titlesta l-infużjoni ta' KIMMTRAK, lahlah il-pajp tal-infużjoni b'volum adegwat ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), biex tiżgura li jingħata l-kontenut kollu tal-borża għall-infużjoni. Tagħtix KIMMTRAK bħala push jew bolus fil-vini. Thallatx KIMMTRAK ma' mediċini oħra u tagħtix mediċini oħra permezz tal-istess pajp fil-vini.

Hażna tal-borża għall-infużjoni ppreparata

- KIMMTRAK ma fihx preservattiv. Il-borża għall-infużjoni ppreparata għandha tingħata fi żmien 4 sigħat mill-hin tal-preparazzjoni inkluż it-tul tal-infużjoni. Matul dan il-perjodu ta'

4 sigħat, il-borża għall-infużjoni ta' KIMMTRAK għandha tibqa' f'temperatura ta' inqas minn 30 °C.

- Jekk ma tintużax immedjatement, aħżen il-borża għall-infużjoni ta' KIMMTRAK fi friġġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal perjodu sa 24 siegħa mill-ħin tal-preparazzjoni li jinkludi l-ħin permess għall-ekwilibrazzjoni tal-borża għall-infużjoni għat-temperatura ambjentali u t-tul tal-infużjoni.
- Ladarba titneħħa mill-friġġ, il-borża għall-infużjoni ta' KIMMTRAK m'għandhiex terġa' titpoġġa fil-friġġ. Wara l-ħin ta' hażna rakkomandat armi s-soluzzjoni ta' KIMMTRAK mhux użata.