

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

KIMMTRAK 100 mikrogramov/0,5 ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna 0,5 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mikrogramov tebentafuspu, čo zodpovedá koncentrácii pred zriedením 200 µg/ml.

Tebentafusp je fúzny proteín vyrobený technológiou rekombinantnej DNA v bunkách *Escherichia coli*.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číry, bezfarebný až jemne svetložltý roztok v jednodávkovej injekčnej liekovke.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

KIMMTRAK je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov pozitívnych na ľudský leukocytový antigén (HLA)-A*02:01 s neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

KIMMTRAK sa má podávať pod vedením a dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových látok a ktorý je schopný liečiť syndróm uvoľňovania cytokínov v prostredí, v ktorom je okamžite k dispozícii kompletne resuscitačné zariadenie. Hospitalizácia sa odporúča aspoň pri prvých troch infúziách KIMMTRAKU (pozri časť 4.4).

Pacienti liečení KIMMTRAKOM musia mať genotyp HLA-A*02:01 stanovený pomocou akéhokoľvek validovaného genotypizačného testu HLA.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka KIMMTRAKU je 20 mikrogramov v 1. deň, 30 mikrogramov v 8. deň, 68 mikrogramov v 15. deň a potom 68 mikrogramov raz týždenne (pozri časť 6.6). V liečbe KIMMTRAKOM sa má pokračovať, kým má pre pacienta klinický prínos a pokiaľ sa nevyskytne neprijateľná toxicita (pozri časť 5.1).

Premedikácia

Na minimalizáciu rizika hypotenzie spojenej so syndrómom uvoľňovania cytokínov (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) sa majú podávať intravenózne tekutiny pred začatím infúzie KIMMTRAKU na základe klinického hodnotenia a objemového stavu u pacienta.

U pacientov s existujúcou insuficienciou nadobličiek, ktorí užívajú udržiavacie dávky systémových kortikosteroidov, sa má zvážiť úprava dávky kortikosteroidov kvôli zvládnutiu rizika hypotenzie.

Úpravy dávky

Neodporúčajú sa žiadne zníženia dávky KIMMTRAKU. Liečba KIMMTRAKOM sa má prerušiť alebo ukončiť, aby sa zvládli nežiaduce reakcie, ako je opísané v tabuľke 1 a tabuľke 2.

Ak je podozrenie na CRS, majú sa identifikovať symptómy a okamžite liečiť podľa odporúčaní v tabuľke 1. Pokyny pre liečbu akútnych kožných reakcií nájdete v tabuľke 2.

Tabuľka 1: Usmernenia pre klasifikáciu a liečbu CRS

Stupeň CRS*	Liečba
1. stupeň Telesná teplota $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Žiadna hypotenzia ani hypoxia	Má sa pokračovať v liečbe a podať symptomatická podporná liečba. Má sa sledovať stupňovanie závažnosti CRS.
2. stupeň Telesná teplota $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Hypotenzia, ktorá reaguje na tekutiny a nevyžaduje vazopresíva Potreba kyslíka zahrňa nosovú kanylu s nízkym prietokom (dodávanie kyslíka $\leq 6\text{ l/min}$) alebo tzv. „ <i>blow-by</i> “ metódu (bezkontaktný prívod kyslíka v blízkosti pacienta)	- Má sa pokračovať v liečbe a podľa potreby sa majú podávať tekutiny intravenóznym bolusom a kyslík pomocou nosovej kanyly s nízkym prietokom alebo „<i>blow-by</i>“ metódou. - Ak sa hypotenzia a hypoxia nezlepšia do 3 hodín alebo sa CRS zhorší, majú sa podať vysoké dávky intravenózneho kortikosteroidu (napr. metylprednizolón 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent). - Pri 2. stupni CRS, ktorý pretrváva (trvá 2-3 hodiny) alebo sa opakuje (výskyt $\geq 2.$ stupňa CRS pri viac ako jednej dávke), sa má podať premedikácia kortikosteroidom (napr. dexametazón 4 mg alebo ekvivalent) najmenej 30 minút pred ďalšou dávkou.

Stupeň CRS*	Liečba
3. stupeň Telesná teplota $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Vyžaduje sa vazopresívum s vazopresínom alebo bez neho Vyžaduje sa nosová kanyla s vysokým prietokom (dodávanie kyslíka $> 6\text{ l/min}$), tvárová maska alebo maska zabráňujúca opätovnému vdýchnutiu vydýchnutého vzduchu (tzv. non-rebreather mask) alebo Venturiho maska	- Má sa prerušiť liečba KIMMTRAKOM až do vyriešenia CRS a jeho následkov. - Majú sa podať vysoké dávky intravenózneho kortikosteroidu (napr. metylprednizolón 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent). - Podľa potreby sa má podať tocilizumab - Telesná hmotnosť pacienta $\leq 30\text{ kg}$: 12 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny - Telesná hmotnosť pacienta $\geq 30\text{ kg}$: 8 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny (maximálna dávka 800 mg) - Liečba KIMMTRAKOM sa má znovu začať na rovnakej úrovni dávky (t.j. dávka sa nemá zvyšovať, ak sa počas počiatočného zvyšovania dávky vyskytol CRS 3. stupňa; ak je dávka tolerovaná, má sa pokračovať vo zvyšovaní dávky). - Pri 3. stupni CRS sa má podať premedikácia kortikosteroidom (napr. dexametazón 4 mg alebo ekvivalent) najmenej 30 minút pred ďalšou dávkou.
4. stupeň Telesná teplota $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Vyžaduje sa viacero vazopresív (okrem vazopresínu) Vyžaduje sa pozitívny tlak (napr. CPAP, BiPAP, intubácia a mechanická ventilácia)	- Liečba KIMMTRAKOM sa má natrvalo ukončiť. - Má sa podať intravenózne kortikosteroid (napr. metylprednizolón 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent).

* Na základe konsenzuálnej klasifikácie kritérií CRS Americkej spoločnosti pre transplantáciu a bunkovú terapiu (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT*) (Lee et al. 2019).

Tabuľka 2: Odporúčaná liečba a úpravy dávky pri akútnych kožných reakciách

Nežiaduce reakcie	Závažnosť ^a	Liečba
Akútne kožné reakcie (pozri časť 4.4)	2. stupeň	• Liečba KIMMTRAKOM sa má prerušiť až do dosiahnutia $\leq$ 1. stupňa alebo východiskového stavu • Má sa podať antipruritická liečba (napr. nesesedatívne, dlhodobé účinkujúce antihistaminikum) • Pri symptomatickej vyrážke, ktorá nereaguje na antipruritickú liečbu, sa má podať lokálna liečba kortikosteroidmi • Pri pretrvávajúcich príznakoch sa majú podať systémové steroidy • Zvyšovanie dávky KIMMTRAKU sa má znova začať, ak je súčasná dávka menej ako 68 μg alebo ak sa zvyšovanie dávky ukončilo, má sa liečba znova začať na rovnakej úrovni dávky
	3. stupeň	• Liečba KIMMTRAKOM sa má prerušiť až do dosiahnutia $\leq$ 1. stupňa alebo východiskového stavu • Má sa podať lokálna liečba kortikosteroidmi a perorálne kortikosteroidy • Pri pretrvávajúcich reakciách, ktoré nereagujú na perorálne steroidy, sa má zvážiť liečba intravenóznym kortikosteroidom (napr. metylprednizolón 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent) • Liečba KIMMTRAKOM sa má znova začať na rovnakej úrovni dávky (t.j. dávka sa nemá zvyšovať, ak sa počas počiatočného zvyšovania dávky vyskytli kožné reakcie 3. stupňa; ak je dávka tolerovaná, má sa pokračovať vo zvyšovaní dávky)

	4. stupeň	• Liečba KIMMTRAKOM sa má natrvalo ukončiť • Má sa podať intravenózne kortikosteroid (napr. metylprednizolón 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent)
--	-----------	---

^a Na základe spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) Národného onkologického inštitútu verzia 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť KIMMTRAKU u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Na základe analýz bezpečnosti a účinnosti nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Z dôvodu chýbania farmakokinetických údajov nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Preto má byť u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek dávkovanie vykonávané s opatnosťou a počas dôkladného sledovania (pozri časť 5.2).

Pacienti s ochorením srdca v anamnéze

KIMMTRAK sa neskúmal u pacientov s významným ochorením srdca v anamnéze. Pacienti s ochorením srdca, predĺženým QT intervalom a rizikovými faktormi pre zlyhanie srdca majú byť dôkladne sledovaní (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

KIMMTRAK je určený na intravenózne použitie. Odporúčané trvanie infúzie je 15 až 20 minút.

KIMMTRAK je potrebné riediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) obsahujúcim ľudský albumín na intravenóznú infúziu. Každá injekčná liekovka KIMMTRAKU je určená len na jednorazové použitie. Injekčnou liekovkou KIMMTRAKU netraste.

Pokyny na riedenie a podávanie lieku, pozri časť 6.6.

Prvé tri liečebné dávky

Prvé tri dávky KIMMTRAKU sa majú podať v nemocnici so sledovaním prejavov a príznakov CRS po dobu najmenej 16 hodín počas hospitalizácie cez noc. Vitálne znaky sa majú sledovať pred podaním dávky a najmenej 4 hodiny po odznení príznakov. Ak je to klinicky indikované, môže sa vykonávať častejšie sledovanie alebo predĺžiť hospitalizácia.

Ak sa u pacientov vyskytne počas ktorejkoľvek z prvých troch infúzií KIMMTRAKU hypotenzia 3. alebo 4. stupňa, majú byť počas ďalších troch infúzií v ambulantnom zariadení sledovaní každú hodinu najmenej po dobu 4 hodín.

Následné liečebné dávky

Potom, ako je tolerovaná dávka 68 µg (t.j. neprítomnosť hypotenzie ≥ 2 . stupňa vyžadujúcej lekárskej zásah), sa ďalšie dávky môžu podávať vo vhodnom prostredí ambulantnej starostlivosti. Po každej infúzii majú byť pacienti sledovaní po dobu minimálne 60 minút. U pacientov, ktorí dostávali liečbu KIMMTRAKOM v ambulantnom zariadení aspoň 3 mesiace a nevyskytli sa u nich prerušenia liečby dlhšie ako 2 týždne, sa môže pre ďalšie dávky sledovanie po infúzii v ambulantnom zariadení skrátiť na minimálne 30 minút.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)

U väčšiny pacientov sa po infúzii tebentafuspu vyskytol CRS. Diagnóza CRS bola najčastejšie stanovená na základe pyrexie, po ktorej nasledovala hypotenzia a menej často hypoxia. Medzi ďalšie často pozorované príznaky CRS patrili triaška, nevoľnosť, vracanie, únava a bolesť hlavy. CRS sa spájal s orgánovou dysfunkciou vrátane dysfunkcie pečene, obličiek, pankreasu, srdca a pľúc.

Vo väčšine prípadov sa CRS začal v deň infúzie s mediánom času do odznenia 2 dni. Takmer vo všetkých prípadoch CRS sa zaznamenala pyrexia a u týchto pacientov sa zvýšenie telesnej teploty zvyčajne objavilo počas prvých 8 hodín po infúzii tebentafuspu. CRS zriedkavo (1,2 %) viedol k ukončeniu liečby.

Pacienti majú byť sledovaní z hľadiska prejavov alebo príznakov CRS najmenej 16 hodín po prvých troch infúziách tebentafuspu v nemocničnom prostredí s okamžitým prístupom k liekom a resuscitačnému zariadeniu na liečbu CRS. Ak sa pozoruje CRS, má sa začať okamžitá liečba s podpornou starostlivosťou vrátane antipyretík, intravenózných tekutín, tocilizumabu alebo kortikosteroidov, aby sa zabránilo vystupňovaniu do závažných alebo život ohrozujúcich udalostí, a má sa pokračovať v sledovaní až do odoznenia.

Pri ďalších dávkach majú byť pacienti pozorne sledovaní po liečbe, aby sa včas identifikovali prejavy a príznaky CRS (pozri časť 4.2, Spôsob podávania). Pacienti s komorbiditami vrátane kardiovaskulárnych porúch môžu byť vystavení zvýšenému riziku následkov spojených s CRS.

Liečba tebentafuspom nebola skúmaná u pacientov s klinicky významným ochorením srdca (pozri časť 5.1). Liečba tebentafuspom sa má prerušiť alebo ukončiť v závislosti od pretrvávania a závažnosti CRS (pozri časť 4.2, tabuľku 1).

Akútne kožné reakcie

Pri infúzii tebentafuspu boli hlásené akútne kožné reakcie, ktoré môžu vychádzať z mechanizmu účinku a exprimácie gp100 v normálnych melanocytoch v koži. Akútne kožné reakcie zahŕňali najmä vyrážku, pruritus, erytém a kožný edém (pozri časť 4.8).

Akútne kožné reakcie sa zvyčajne vyskytli po každej z prvých troch infúzií tebentafuspu a ich závažnosť a frekvencia sa časom znižovali. Väčšina príznakov vymizla bez použitia systémového kortikosteroidu alebo bez dlhodobých následkov.

Akútne kožné reakcie sa môžu liečiť antihistaminikami a lokálnymi kortikosteroidmi. Pri pretrvávajúcich alebo závažných príznakoch sa má zvážiť podanie systémových steroidov. Liečba prejavov a príznakov kožných reakcií môže vyžadovať dočasné odloženie následnej liečby tebentafuspom (pozri časť 4.2, tabuľku 2).

Ochorenie srdca

U pacientov, ktorí dostávali liečbu tebentafuspom, sa pozorovali srdcové príhody, ako je sínusová tachykardia a arytmia (pozri časť 4.8). Pacienti s existujúcimi kardiovaskulárnymi poruchami môžu mať zvýšené riziko následkov súvisiacich s CRS a majú byť dôkladne sledovaní. Všetci pacienti s prejavmi alebo príznakmi konzistentnými so srdcovými príhodami majú byť vyšetrení a bezodkladne liečení. Okrem toho sa má podať vhodná liečba akéhokoľvek základného CRS ako spúšťajúceho faktora.

Po liečbe tebentafuspom sa hlásili prípady predĺženia QT intervalu (pozri časť 4.8). Liečba tebentafuspom sa má podávať opatrne u pacientov s predĺžením QT intervalu v anamnéze alebo s predispozíciou predĺženia QT intervalu, ako aj u pacientov, ktorí užívajú lieky, pre ktoré je známe, že predlžujú QT interval.

U všetkých pacientov sa má pred podaním a po podaní tebentafuspu počas prvých 3 týždňov liečby a následne podľa klinickej indikácie vykonávať elektrokardiografické vyšetrenie (EKG). Liečba tebentafuspom sa má prerušiť, ak QTcF interval prekročí 500 ms alebo sa zvýši o ≥ 60 ms od východiskovej hodnoty a u pacientov sa majú liečiť akékoľvek spúšťajúce faktory vrátane abnormalít elektrolytov. V liečbe tebentafuspom sa má pokračovať, keď sa QTcF interval zlepší na < 500 ms alebo je < 60 ms vzhľadom na východiskovú hodnotu. Liečba tebentafuspom sa má prerušiť alebo ukončiť v závislosti od pretrvávania a závažnosti srdcovej príhody a akéhokoľvek súvisiaceho CRS (pozri časť 4.2, tabuľku 1).

Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke liečby tebentafuspom (pozri časť 4.6)

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

S tebentafuspom sa neuskutočnili žiadne formálne liekové interakčné štúdie.

Začatie liečby tebentafuspom spôsobuje prechodné uvoľňovanie cytokínov, ktoré môžu potláčať enzýmy CYP450. Najvyššie riziko liekových interakcií je počas prvých 24 hodín po podaní prvých troch dávok tebentafuspu u pacientov, ktorí súbežne dostávajú substráty CYP450, najmä tie s úzkym terapeutickým indexom. U týchto pacientov sa má sledovať toxicita (napr. warfarín) alebo koncentrácie lieku (napr. cyklosporín). Podľa potreby sa má upraviť dávka súbežne podávaných liekov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby tebentafuspom a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke tebentafuspu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití tebentafuspu u gravidných žien. Reprodukčné štúdie na zvieratách s tebentafuspom sa nevykonali (pozri časť 5.3).

Tebentafusp sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. U žien vo fertilnom veku sa má pred začatím liečby tebentafuspom overiť, či nie sú tehotné.

Dojčenie

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní tebentafuspu/metabolitov do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť počas liečby tebentafuspom ukončené.

Fertilita

S tebentafuspom neboli vykonané žiadne štúdie fertility (pozri časť 5.3). Vplyv tebentafuspu na fertilitu mužov a žien nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tebentafusp nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie na liek u pacientov liečených KIMMTRAKOM boli syndróm uvoľňovania cytokínov (88 %), vyrážka (85 %), pyrexia (79 %), pruritus (72 %), únava (66 %), nevoľnosť (56 %), triaška (55 %), bolesť brucha (49 %), edém (49 %), hypo-/hyperpigmentácia (48 %), hypotenzia (43 %), suchá koža (35 %), bolesť hlavy (32 %) a vracanie (34 %).

Nežiaduce reakcie viedli k trvalému ukončeniu liečby u 4 % pacientov, ktorí dostávali KIMMTRAK. Najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá viedla k ukončeniu liečby KIMMTRAKOM, bol syndróm uvoľňovania cytokínov.

Nežiaduce reakcie, ktoré viedli k prerušeniu aspoň jednej dávky, sa vyskytli u 26 % pacientov liečených KIMMTRAKOM (týždenné dávkovanie) a viedli k mediánu jednej vynechanej dávky. Nežiaduce reakcie vyžadujúce prerušenie dávkovania u ≥ 2 % pacientov zahŕňali únavu (3 %, 1. – 3. stupeň), pyrexiiu (2,7 %, 1. – 3. stupeň), zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy (2,4 %, 1. – 4. stupeň), zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy (2,4 %, 1. – 3. stupeň), bolesť brucha (2,1 %, 1. – 3. stupeň) a zvýšenú hladinu lipázy (2,1 %, 1. – 3. stupeň).

Nežiaduce reakcie vedúce k aspoň jednej úprave dávky sa vyskytli u 4,2 % pacientov v skupine liečenej KIMMTRAKOM. Nežiaduce reakcie, ktoré si vyžadovali úpravu dávky u ≥ 1 % pacientov, boli syndróm uvoľňovania cytokínov (1,9 %, 1. – 3. stupeň) a hypotenzia (1,1 %, 2. – 4. stupeň).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 3 sú zhrnuté nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u 378 pacientov s metastatickým uveálnym melanómom v dvoch klinických štúdiách (IMCgp100-102 a IMCgp100-202), ktorí dostávali odporúčaný dávkovací režim KIMMTRAKU 20 mikrogramov v 1. deň, 30 mikrogramov v 8. deň a 68 mikrogramov v 15. deň a následne 68 mikrogramov týždenne.

Frekvencia nežiaducich reakcií na liek je uvedená podľa tried orgánových systémov (*System Organ Class*, SOC) MedDRA na úrovni preferovaného termínu. Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených monoterapiou KIMMTRAKU

	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	
Časté	nazofaryngitída
Poruchy imunitného systému	
Veľmi časté	syndróm uvoľňovania cytokínov ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	znížená chuť do jedla, hypomagneziémia, hyponatriémia, hypokalcémia, hypokaliémia
Menej časté	syndróm z rozpadu nádoru
Psychické poruchy	
Veľmi časté	nespavosť
Časté	úzkosť
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	bolesť hlavy ² , závrat, parestézia
Časté	porucha chuti
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Veľmi časté	tachykardia ²
Časté	arytmia ² , fibrilácia predsiení ²
Menej časté	angína pectoris ² , zlyhanie srdca ²
Poruchy ciev	
Veľmi časté	hypotenzia ² , sčervenanie, hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	kašeľ, dyspnoe
Časté	orofaryngálna bolesť, hypoxia ²
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	nevoľnosť ² , vracanie ² , hnačka, bolesť brucha, zápcha, dyspepsia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	vyrážka, pruritus, suchá koža, hypo-/hyperpigmentácia ⁴ , erytém
Časté	alopécia, nočné potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	artralgia, bolesť chrbta, myalgia, bolesť končatín
Časté	svalový kŕč
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	pyrexia ² , únava ³ , triaška ² , edém ⁵ , ochorenie podobné chrípke
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina lipázy, anémia, znížený počet lymfocytov, znížené hladiny fosfátov v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi

Časté	zvýšená hladina amylázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšený počet bielych krviniek, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi
Menej časté	predĺžený QT interval na elektrokardiograme

¹ CRS bol posudzovaný použitím konsenzuálnej klasifikácie CRS spoločnosti ASTCT (Lee et al. 2019).

Posudzovaný CRS je uvedený namiesto CRS, ktorý bol nahlásený skúšajúcim.

² Niektoré z týchto udalostí môžu súvisieť s CRS alebo môže ísť o ojedinele hlásené udalosti.

³ Zahŕňa únavu a asténiu.

⁴ Zahŕňa získanú achromotrichiu, efelidy, zmenu farby mihalníc, hypopigmentáciu mihalníc, zmeny farby vlasov, lentigo, poruchu pigmentácie, depigmentáciu sietnice, depigmentáciu kože, zmenu farby kože, hyperpigmentáciu kože, hypopigmentáciu kože, solárne lentigo, vitiligo.

⁵ Zahŕňa očný edém, opuch oka, edém očného viečka, periorbitálny opuch, periorbitálny edém, opuch očného viečka, faryngálny edém, edém pier, opuch pier, tvárový edém, generalizovaný edém, lokalizovaný edém, edém, periférny edém, periférny opuch, opuch, opuch tváre.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)

V klinickej štúdii IMCgp100-202 sa syndróm uvoľňovania cytokínov (posudzovaný na základe konsenzuálnej klasifikácie ASTCT 2019) vyskytol u 89 % pacientov liečených KIMMTRAKOM. Celková frekvencia výskytu CRS zahŕňala 12 % udalostí 1. stupňa, 76 % udalostí 2. stupňa a 0,8 % udalostí 3. stupňa. Najčastejšie pozorované príznaky CRS zahŕňali triašku, nevoľnosť, vracanie, únavu, hypotenziu a bolesť hlavy. Udalosti 3. stupňa, ktoré sa môžu pozorovať v súvislosti s CRS, zahŕňajú tachykardiu, hypoxiu, angínu pectoris, flutter predsiení a dysfunkciu ľavej komory.

Vo väčšine (84 %) prípadov sa CRS začal v deň infúzie. Medián času do vymiznutia CRS bol 2 dni. CRS zriedkavo (1,2 %) viedol k ukončeniu liečby. Všetky príznaky CRS boli reverzibilné a boli väčšinou liečené intravenóznymi tekutinami, antipyretikami alebo jednou dávkou kortikosteroиду. Dvaja pacienti (0,8 %) dostali tocilizumab.

Informácie o klinickej liečbe CRS nájdete v časti 4.2, tabuľke 1.

Akútne kožné reakcie

V štúdii IMCgp100-202 sa akútne kožné reakcie vyskytli u 91 % pacientov liečených KIMMTRAKOM vrátane vyrážky akéhokoľvek stupňa (83 %), pruritu (69 %), erytému (25 %) a kožného edému (27 %). Väčšina kožných reakcií bola 1. stupňa (28 %) alebo 2. stupňa (44 %) a u niektorých pacientov liečených KIMMTRAKOM sa vyskytli udalosti 3. stupňa (21 %). U pacientov s pozorovanou vyrážkou sa často vyskytla vyrážka (55 %), makulopapulárna vyrážka (31 %) a exfoliácia kože (21 %). Nežiaduce reakcie vyrážky 3. stupňa boli hlásené u 5 % pacientov a zahŕňali vyrážku (2,4 %) a makulopapulárnu vyrážku (1,6 %).

Akútne kožné reakcie sa zvyčajne vyskytli po každej z prvých troch infúzií KIMMTRAKU s klesajúcou frekvenciou reakcií ≥ 3 . stupňa (1. dávka: 17 %, 2. dávka: 10 %, 3. dávka: 8 %, 4. dávka: 3 %). Medián času do nástupu akútnych kožných reakcií bol u pacientov liečených KIMMTRAKOM 1 deň a medián času do zlepšenia na ≤ 1 . stupeň bol 6 dní.

Informácie o klinickej liečbe akútnych kožných reakcií nájdete v časti 4.2, tabuľke 2.

Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov

V štúdii IMCgp100-202, v ktorej 95 % pacientov malo existujúce metastázy v pečeni, sa zvýšenie hladiny ALT/AST na ≥ 1 . stupeň pozorovalo u 65 % pacientov liečených KIMMTRAKOM. Zvýšenie hladiny bilirubínu sa hlásilo u 27 % pacientov a súviselo predovšetkým so zväčšením veľkosti metastáz v pečeni. Väčšina zvýšení hladiny ALT/AST 3. alebo 4. stupňa sa vo všeobecnosti vyskytla

počas prvých 3 infúzií KIMMTRAKU. U väčšiny pacientov, u ktorých sa vyskytlo zvýšenie hladiny ALT/AST 3. alebo 4. stupňa, došlo k zlepšeniu na ≤ 1 . stupeň do 7 dní.

Imunogenita

V štúdií IMCgp100-102 a v štúdií IMCgp100-202 sa v uvedenom poradí u 33 % a u 29 % pacientov dostávajúcich tebentafusp pri ktorejkoľvek z podávaných dávok zistili protilátky proti lieku (*Anti-Drug Antibodies*, ADA). Medián času nástupu tvorby ADA bol 6 až 9 týždňov od začiatku liečby tebentafuspom.

Nenašiel sa dôkaz vplyvu ADA na bezpečnosť alebo účinnosť tebentafuspu, avšak malý počet pacientov, u ktorých sa vytvoril vysoký titer ADA, neumožňuje konečné závery týkajúce klinického vplyvu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o predávkovaní tebentafuspom. V prípade predávkovania treba pacientov pozorne sledovať, či sa u nich neobjavia prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií, a okamžite sa má začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX75

Mechanizmus účinku

Tebentafusp je bišpecifický fúzny proteín pozostávajúci z T-bunkového receptora (TCR; cieľová doména) pripojeného k fragmentu protilátky cielenej na CD3 (klaster diferenciácie 3; efektorová doména). Koniec TCR sa viaže s vysokou afinitou na peptid gp100 prezentovaný ľudským leukocytovým antigénom – A*02:01 (HLA-A*02:01) na bunkovom povrchu nádorových buniek uveálneho melanómu a efektorová doména sa viaže na receptor CD3 na polyklonálnej T-bunke.

Keď sa cieľová doména TCR tebentafuspu naviaže na bunky uveálneho melanómu a efektorová doména CD3 sa naviaže na polyklonálne T-bunky, vytvorí sa imunitná synapsa. Táto imunitná synapsa spôsobí presmerovanie a aktiváciu polyklonálnych T-buniek bez ohľadu na ich prirodzenú špecifitu TCR. Polyklonálne T-bunky aktivované tebentafuspom uvoľnia zápalové cytokíny a cytolytické proteíny, čo spôsobí priamu lýzu nádorových buniek uveálneho melanómu.

Farmakodynamické účinky

Po liečbe tebentafuspom sa pozorovalo prechodné a klinicky nevýznamné zníženie počtu lymfocytov v krvi. Počet lymfocytov sa znížil deň po prvých 3 dávkach a pred ďalšími dávkami sa vrátil na východiskovú hodnotu.

Po liečbe tebentafuspom sa vo vzorkách odobratých po prvých troch dávkach pozorovalo prechodné zvýšenie sérových hladín prozápalových cytokínov a chemokínov. Maximálne hladiny sa pozorovali v rozsahu 8 až 24 hodín po liečbe tebentafuspom a pred ďalšími dávkami sa hladiny vrátili na východiskovú hodnotu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia IMCgp100-202: Predtým neliečený metastatický uveálny melanóm

Štúdia IMCgp100-202 bola randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia, do ktorej boli zaradení HLA-A*02:01 pozitívni pacienti s metastatickým uveálnym melanómom, ktorí neboli predtým liečení systémovou liečbou. Pacienti nemohli dostať predchádzajúcu systémovú liečbu ani lokalizovanú liečbu (zameranú na pečeň) metastatického uveálneho melanómu s výnimkou predchádzajúcej chirurgickej resekcie oligometastatického ochorenia. Pacienti boli vylúčení pre prítomnosť symptomatických alebo neliečených mozgových metastáz, symptomatického kongestívneho srdcového zlyhávania, QT intervalu korigovaného na základe vzorca podľa Fridericia (QTcF) > 470 ms alebo vrodeného syndrómu dlhého QT intervalu, akútneho infarktu myokardu alebo nestabilnej angíny pectoris menej ako 6 mesiacov pred začatím liečby.

Pacienti boli randomizovaní (2:1) na liečbu tebentafuspom týždenne intravenóznou infúziou podľa odporúčaného dávkovacieho režimu pre individuálneho pacienta uvedeného v časti 4.2 alebo na liečbu podľa výberu skúšajúceho (pembrolizumab, ipilimumab alebo dakarbazín) v schválených dávkach týchto látok až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Pacienti mohli dostávať liečbu tebentafuspom, pembrolizumabom alebo ipilimumabom aj po progresii ochorenia, ak boli podľa skúšajúceho klinicky stabilní, mali klinický prínos a nevykazovali žiadne prejavy neprijateľnej toxicity. Prerušenia liečby trvajúce až 2 po sebe nasledujúce týždne boli povolené. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu laktátdehydrogenázy (LDH), ktorá je známym prognostickým faktorom pri neresekovateľnom alebo metastatickom UM.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (*Overall Survival*, OS) u všetkých pacientov randomizovaných v štúdiu. Posúdenie nádoru sa vykonávalo každých 12 týždňov. Ďalším ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (*Progression Free Survival*, PFS) hodnotené skúšajúcim. Celkovo bolo randomizovaných 378 pacientov, 252 do skupiny liečenej tebentafuspom a 126 do skupiny liečenej podľa výberu skúšajúceho (pembrolizumab: 82 %; ipilimumab: 12 %; alebo dakarbazín: 6 %). Medián veku bol 64 rokov (rozsah 23 až 92 rokov), pričom 49,5 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov, 87 % bolo belochov, 50 % boli ženy. Východiskový výkonnostný stav podľa ECOG bol 0 (72 %) alebo 1 (20,4 %) alebo 2 (0,3 %), 36 % malo zvýšenú hladinu LDH a 95 % malo pečeňové metastázy.

V tejto štúdiu IMCgp100-202 dostávalo 43 % pacientov liečbu tebentafuspom po progresii, pričom neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné signály. Medián trvania liečby tebentafuspom po progresii bol 8 týždňov. Z celkového počtu infúzií tebentafuspu počas štúdie bolo 21,5 % podaných po progresii.

Po ukončení primárnej analýzy účinnosti bol pacientom zo skupiny liečenej podľa výberu skúšajúceho povolený prechod na liečbu tebentafuspom. S mediánom následného sledovania 22,4 mesiacov bolo aktualizované OS naďalej v prospech skupiny s tebentafuspom (HR = 0,58; 95 % IS: 0,44; 0,77). V čase analýzy prešlo na liečbu tebentafuspom 16 pacientov.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 4 a na obrázku 1. Obrázok 1 predstavuje analýzu s 3-ročným sledovaním. V čase tejto analýzy prešlo 16 pacientov z kontrolnej skupiny na liečbu tebentafuspom.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v štúdiu IMCgp100-202

Primárne a sekundárne koncové ukazovatele	KIMMTRAK (N = 252)	Liečby podľa výberu skúšajúceho (N = 126)
Celkové prežívanie (OS) ¹		
Počet úmrtí	87 (34,5 %)	63 (50 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
HR (95 % IS) ^{2, 4}	0,51 (0,37; 0,71)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota ²	p = < 0,0001	
Prežívanie bez progresie (PFS) ^{3, 4}		
Počet (%) pacientov s udalosťou	198 (78,6 %)	97 (77 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (95 % IS) ⁴	0,73 (0,58; 0,94)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota ²	p = 0,0139	
Miera objektívnej odpovede (<i>Objective response rate</i> , ORR) ⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95 % IS	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Úplná odpoveď (<i>Complete Response</i> , CR)	1 (0,4)	0
Čiastočná odpoveď (<i>Partial Response</i> , PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Stabilné ochorenie (<i>Stable Disease</i> , SD) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Medián trvania odpovede		
V mesiacoch (95 % IS)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7, --)

IS = interval spoľahlivosti, HR = pomer rizík (*Hazard Ratio*)

¹ Pri vopred špecifikovanej priebežnej analýze sa pozorovalo 150 udalostí OS a hranica p-hodnoty na vyhlásenie účinnosti (0,006) sa určila pomocou Lan-Demetovej metódy určenia hodnoty alfa s hraničnou hodnotou typu O'Brien-Fleming.

² Dvojstranná p-hodnota na základe log-rank testu stratifikovaného podľa LDH.

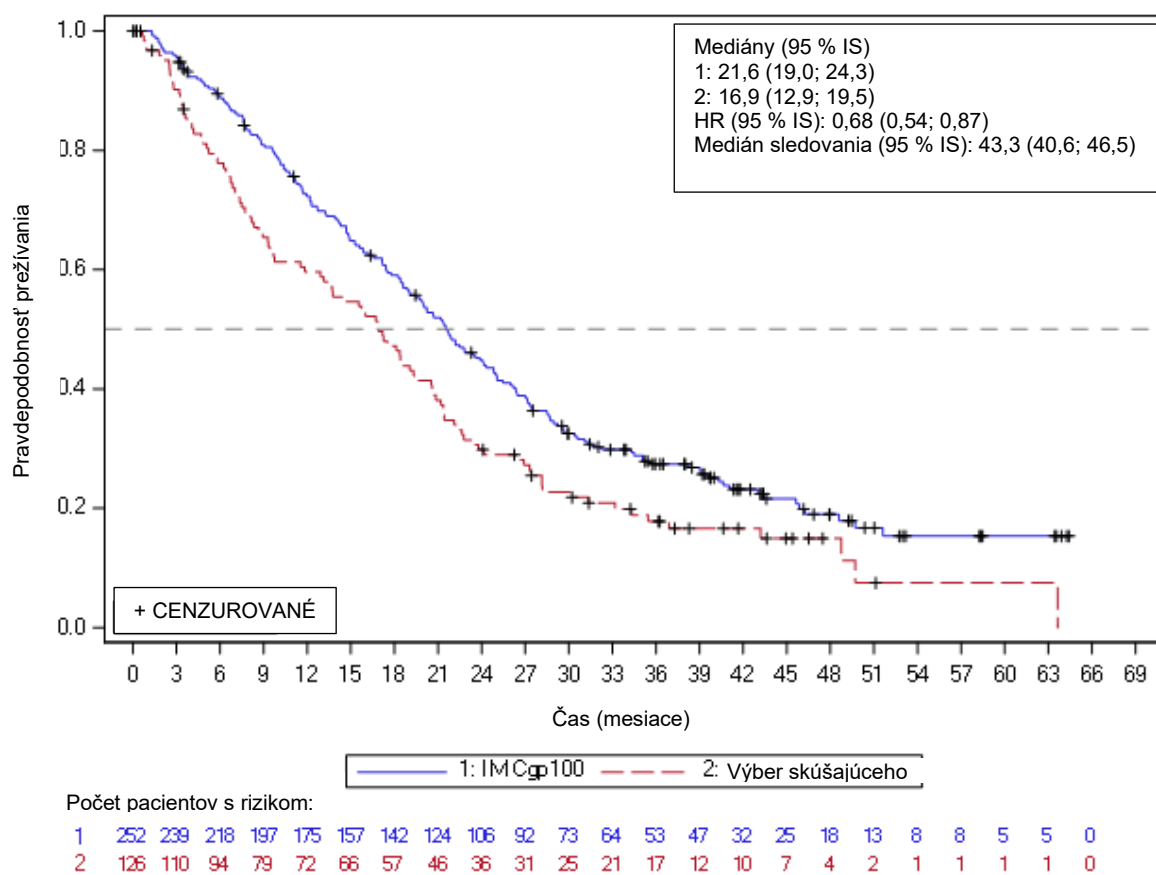
³ Podľa posúdenia skúšajúceho použitím kritérií RECIST v1.1.

⁴ Pomer rizík je z modelu proporcionálnych rizík stratifikovaných podľa stavu LDH.

⁵ Na základe ≥ 24 týždňov.

⁶ Aktualizované na základe všetkých pacientov, ktorí mali príležitosť absolvovať aspoň 3 rádiologické hodnotenia

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania v štúdií IMCgp100-202 (analýza 3-ročného sledovania) populácia ITT



IS = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizík; IMCgp100 = tebentafusp; ITT = všetci randomizovaní pacienti (Intent-to-treat).

Po 3 rokoch sledovania, tebentafusp naďalej poskytuje významný prínos pre prežívanie v porovnaní s výberom skúšajúceho.

Štúdia IMCgp100-102: Predtým liečený metastatický uveálny melanóm

Štúdia IMCgp100-102 bola otvorená, multicentrická štúdia fázy 2 vykonaná u 127 pacientov, ktorí boli liečení podľa dávkovacej schémy odporúčanej v časti 4.2. Požadovalo sa, aby pacienti boli HLA-A*02:01 pozitívni. Pacienti boli spôsobilí, ak u nich došlo k progresii ochorenia po najmenej 1 alebo viacerých predchádzajúcich líniiach liečby zameranej na pečeň alebo systémovej liečby vrátane inhibítorov imunitných kontrolných bodov pri metastatickom ochorení. Pacienti boli vylúčení pre klinicky významné srdcové ochorenie a prítomnosť symptomatických alebo neliečených metastáz v mozgu.

Hlavné ukazovatele účinnosti zahŕňali potvrdenú ORR podľa nezávislého centrálného hodnotenia (Independent Central Review, ICR) s použitím kritérií hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1. Sekundárne ukazovatele účinnosti zahŕňali PFS, DCR, DOR a OS.

Medián veku bol 61 rokov, 50 % boli ženy, 99 % boli belosi, výkonnostné skóre ECOG bolo 0 (70 %) alebo 1 (30 %) a 96 % pacientov malo metastázy v pečeni. Predchádzajúca liečba zahŕňala imunoterapiu (73 % pacientov) vrátane inhibítorov imunitných kontrolných bodov (PD-1/PD-L1; 65 %, CTLA-4; 31 %) a liečbu zameranú na pečeň 45 %. Výsledky účinnosti zo štúdie IMCgp100-102 sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v štúdií IMCgp100-102

Primárne a sekundárne koncové ukazovatele	KIMMTRAK (N = 127)
Potvrdená miera objektívnej odpovede¹	6 (4,7%)
(95 % IS)	(1,8 %, 10 %)
Úplná odpoveď (<i>Complete response</i> , CR)	0
Čiastočná odpoveď (<i>Partial Response</i> , PR)	6 (4,7%)
Stabilné ochorenie (<i>Stable Disease</i> , SD) ²	23 (18,1%)
Medián trvania odpovede	
V mesiacoch (95 % IS)	8,7 (5,6; 24,5)

¹ Podľa posúdenia nezávislého centrálného hodnotenia použitím kritérií RECIST v1.1.

² Na základe ≥ 24 týždňov

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s KIMMTRAKOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu očného melanómu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika tebentafuspu sa zdá byť lineárna a úmerná dávke v rozsahu dávok od 20 µg do 68 µg. Po intravenózne infúzii podávanej raz týždenne u pacientov s metastatickým uveálnym melanómom dosiahli maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) 4,2 ng/ml – 13,7 ng/ml bezprostredne po ukončení infúzie ($T = 0,5$ hodiny). Pri dávkovacom režime s podávaním cieľových terapeutických dávok raz týždenne sa nepozorovala žiadna kumulácia.

Distribúcia

Tebentafusp sa nedistribuoval vo veľkej miere a vykazoval distribučný objem porovnateľný s objemom krvi (5,25 l).

Biotransformácia

Metabolické dráhy tebentafuspu neboli charakterizované. Ako aj pri ostatných proteínových liečivách sa očakáva, že tebentafusp sa katabolickými cestami rozloží na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminácia

Vylučovanie tebentafuspu nie je úplne charakterizované. Na základe jeho molekulárnej veľkosti, ktorá je blízka prahu veľkosti vylúčenia glomerulárnej filtrácie, sa môžu malé množstvá tebentafuspu vylučovať močom.

Po podaní tebentafuspu pacientom s metastatickým uveálnym melanómom bol odhadovaný systémový klírens 4,29 l/d s terminálnym polčasom 6 až 8 hodín.

Osobitné populácie

Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že telesná hmotnosť (43 až 163 kg), pohlavie, rasa a vek (23 až 91 rokov) nemali významný vplyv na klírens tebentafuspu.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli vykonané žiadne formálne farmakokinetické štúdie tebentafuspu.

U pacientov s miernou (klírens kreatinínu [CrCL] v rozsahu 60 až 89 ml/min) až stredne ťažkou (CrCL v rozsahu 30 až 59 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa nezistil žiadny vplyv na parametre bezpečnosti alebo účinnosti a neodporúčajú sa žiadne úpravy dávky. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek je k dispozícii obmedzené množstvo údajov (< 5 %) a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCL < 30 ml/min) nie sú k dispozícii žiadne informácie.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene neboli vykonané žiadne formálne farmakokinetické štúdie tebentafuspu. Populačné farmakokinetické analýzy preukázali, že zvýšené hladiny ALT/AST pred liečbou a počas liečby nemali vplyv na farmakokinetiku tebentafuspu. Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávky na základe hladín ALT/AST.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Tebentafusp je proteín špecifický pre človeka a neexistujú žiadne relevantné druhy zvierat, na ktorých by sa mohla testovať predklinická toxikológia tebentafuspu.

S tebentafuspom neboli vykonané žiadne štúdie karcinogenity, genotoxicity ani vývojovej a reprodukčnej toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát kyseliny citrónovej (E330)
hydrogenfosforečnan sodný (E339)
manitol (E421)
trehalóza
polysorbát 20 (E432)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Po otvorení

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek po otvorení okamžite zriediť a podať infúziou.

Po príprave infúzneho roztoku

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek okamžite použiť. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C-8 °C).

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu I s brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým/plastovým vyklápacím tesnením, obsahujúca 0,5 ml koncentráту.

Veľkosť balenia je 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Všeobecné opatrenia

Infúzny roztok má pripravovať zdravotnícky pracovník použitím správnej aseptickkej techniky počas celého zaobchádzania s týmto liekom.

Pri riedení a príprave roztokov na podanie sa má používať aseptická technika.

Na prípravu dávky infúzneho roztoku KIMMTRAK sa nesmú používať zariadenia na prenos lieku s uzavretými systémami (*Closed System Transfer Devices, CSTD*).

Parenterálne lieky a infúzne vaky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať kvôli prítomnosti častíc a zmeny farby, ak to roztok a obal umožňujú.

Príprava

KIMMTRAK sa musí pred intravenóznym podaním zriediť.

Pred prípravou KIMMTRAKU na podanie sa uistite, že sú k dispozícii nasledujúce pomôcky:

- 1 ml sterilné striekačky so stupnicou po 2 desatinných miestach.
- Sterilné ihly.
- Ľudský albumín, použite koncentráciu podľa miestnej dostupnosti. Miestne dostupné koncentrácie zahŕňajú okrem iného 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- 100 ml infúzny vak obsahujúci injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %):
 - Infúzny vak má byť vyrobený z polyolefinov (PO) [ako je polyetylén (PE) a polypropylén (PP)] alebo polyvinylchloridu (PVC).
- Sterilný, nepyrogénny infúzny set s veľkosťou pórov integrovaného filtra 0,2 mikrometrov s nízkou väzbou proteínov na podávanie konečného roztoku z infúzneho vaku.

Riedenie a podávanie

Na prípravu konečnej dávky KIMMTRAKU je potrebný 2-krokový proces:

1. krok: Príprava infúzneho vaku

Pomocou aseptickkej techniky pripravte infúzny vak nasledovne:

- a. Pomocou 1 ml striekačky a sterilnej ihly odoberte vypočítaný objem ľudského albumínu do striekačky (pozri tabuľku 6 nižšie) a pridajte ho do 100 ml infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby bola konečná koncentrácia ľudského albumínu v rozsahu 225 µg/ml až 275 µg/ml.

Tabuľka 6: Príklady koncentrácie ľudského albumínu a prijateľných odberových objemov

Koncentrácia ľudského albumínu	Prijateľný objemový rozsah na pridanie do 100 ml infúzneho vaku pre koncentráciu ľudského albumínu v rozsahu 225 µg/ml až 275 µg/ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml až 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml až 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml až 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml až 0,11 ml)

- b. jemne homogenizujte zriedený roztok vykonaním nasledujúcich krokov:
- Obráťte infúzny vak tak, aby bol vstupný otvor umiestnený v hornej časti vaku, a poklepte na bočnú stranu vstupnej hadičky, aby sa zabezpečilo uvoľnenie zvyškového roztoku do celkového objemu roztoku.
 - Premiešajte jemným otáčaním vaku pozdĺžne o 360 stupňov z prevrátenej polohy aspoň 5-krát. Infúznym vakom NETRASTE.
 - Zopakujte (i) a (ii) ešte tri-krát.

2. krok: Príprava infúzneho roztoku KIMMTRAK

- c. Pomocou 1 ml striekačky a sterilnej ihly odoberte požadovaný objem KIMMTRAKU 100 mikrogramov/0,5 ml podľa požadovanej dávky (uvedenej v tabuľke 7 nižšie) a pridajte ho do pripraveného 100 ml infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a ľudský albumín.
- d. Ihlu a striekačku pri prenose NEVYPLACHUJTE. Injekčnú liekovku obsahujúcu nepoužitú časť KIMMTRAKU zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami. Nepripravujte viac ako jednu dávku z injekčnej liekovky.

Tabuľka 7: Objemy KIMMTRAKU požadované na pridanie do infúzneho vaku

Deň liečby	Dávka (µg) KIMMTRAKU	Objem (ml) KIMMTRAKU
1. deň	20	0,10
8. deň	30	0,15
15. deň a potom týždenne	68	0,34

- e. Infúzny vak premiešajte rovnakým postupom, aký je uvedený v kroku 1b.

Podávanie

- KIMMTRAK podávajte len ako intravenóznú infúziu.
- Okamžite podajte infúziu počas 15 až 20 minút cez vyhradenú intravenóznú linku. Má sa použiť sterilný, nepyrogénny infúzny set s veľkosťou pórov integrovaného filtra 0,2 mikrometrov s nízkou väzbou proteínov. Podajte celý obsah infúzneho vaku s KIMMTRAKOM pacientovi.
- Po ukončení infúzie KIMMTRAKU prepláchnite infúznú linku primeraným objemom sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby ste zabezpečili podanie celého obsahu infúzneho vaku. Nepodávajte KIMMTRAK ako rýchlu intravenóznú injekciu („push“) ani ako bolus. Nemiešajte KIMMTRAK s inými liekmi ani nepodávajte iné lieky cez tú istú intravenóznú linku.

Uchovávanie pripraveného infúzneho vaku

- KIMMTRAK neobsahuje konzervačné látky. Pripravený infúzny vak sa má podať do 4 hodín od času prípravy vrátane trvania infúzie. Počas 4-hodinového časového intervalu sa má infúzny vak KIMMTRAK uchovávať pri teplote do 30 °C.
- Ak sa infúzny vak KIMMTRAK nepoužije okamžite, má sa uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C maximálne 24 hodín od času prípravy, v čom je zahrnutý aj čas potrebný na vyrovnanie teploty infúzneho vaku na izbovú teplotu a trvanie infúzie.
- Po vybratí z chladničky sa infúzny vak KIMMTRAK nesmie znova uložiť do chladničky. Nepoužitý roztok KIMMTRAK sa má po uplynutí odporúčaného času uchovávania zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1630/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 01. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

AGC Biologics A/S
Vandtaarnsvej 83B,
DK-2860 Soeborg, Kodaň
Dánsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred uvedením KIMMTRAKU na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí dohodnúť so zodpovednou národnou liekovou agentúrou na obsahu a formáte edukačného programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a všetkých ostatných aspektov programu.

Cieľom edukačného programu je upozorniť na proces sledovania a uľahčiť rýchlu diagnostiku a liečbu syndrómu uvoľňovania cytokínov (CRS) s cieľom znížiť jeho závažnosť.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je KIMMTRAK uvedený na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti, ktorí budú predpisovať alebo používať KIMMTRAK, prístup k týmto edukačným materiálom/boli im tieto edukačné materiály poskytnuté:

- Edukačné materiály pre lekárov
- Informačný balík pre pacienta

Edukačné materiály pre lekárov:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručka o liečbe pre zdravotníckych pracovníkov

Príručka o liečbe pre zdravotníckych pracovníkov:

- Podrobnosti o tom, ako sledovať pacientov pri prvých troch infúziách a následných infúziách.
- Podrobnosti o tom, ako minimalizovať riziko hypotenzie spojené s CRS.
- Opis príznakov CRS vrátane závažnosti, frekvencie, času do nástupu, liečby a vymiznutia u pacientov liečených KIMMTRAKOM.
- Podrobnosti o tom, ako liečiť CRS na základe stupňa závažnosti, vrátane odporúčania podať premedikáciu kortikosteroidmi pri 2. stupni CRS, ktorý pretrváva alebo sa opakuje alebo pri akomkoľvek 3. stupni CRS.
- Popis rozvrhu EKG a požiadaviek liečby na základe výsledkov EKG.
- Odporúčanie dôkladne sledovať pacientov so srdcovým ochorením, predĺžením QT intervalu a rizikovými faktormi pre zlyhanie srdca.
- Informácie o dôležitosti informovania pacientov o riziku CRS a o potrebe okamžite kontaktovať lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u nich objavia príznaky CRS.
- Informácie o dôležitosti hlásenia nežiaducich reakcií obsahujúce podrobnosti o spôsobe hlásenia.

Informačný balík pre pacienta:

- Písomná informácia pre používateľa
- Príručka pre pacienta

Príručka pre pacienta:

- Informácie o riziku CRS súvisiacom s KIMMTRAKOM s opisom príznakov.
- Informácie o dôležitosti okamžitého kontaktovania lekára alebo zdravotnej sestry, ak sa u pacienta vyskytnú príznaky CRS.
- Podrobnosti o tom, čo má pacient očakávať v súvislosti s harmonogramom sledovania.
- Informácie o dôležitosti hlásenia vedľajších účinkov obsahujúce podrobnosti o tom, ako ich hlásiť.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

KIMMTRAK 100 mikrogramov/0,5 ml koncentrát na infúzny roztok
tebentafusp

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,5 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mikrogramov tebentafuspu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Monohydrát kyseliny citrónovej (E330), hydrogenfosforečnan sodný (E339), manitol (E421), trehalóza, polysorbát 20 (E432) a voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Iba na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C-8 °C).
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1630/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

KIMMTRAK 100 µg/0,5 ml sterilný koncentrát
tebentafusp
i.v. po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

KIMMTRAK 100 mikrogramov/0,5 ml koncentrát na infúzny roztok tebentafusp

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je KIMMTRAK a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete KIMMTRAK
3. Ako sa KIMMTRAK podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať KIMMTRAK
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je KIMMTRAK a na čo sa používa

KIMMTRAK obsahuje liečivo **tebentafusp**. Tebentafusp je liečivo proti rakovine vyrobené z dvoch rôznych proteínov, ktoré sú navzájom spojené. Jeden z týchto proteínov rozoznáva a viaže sa na antigén (cieľový proteín) nazývaný „gp100“. Gp100 sa nachádza vo vysokých hladinách v rakovinových bunkách uveálneho melanómu. Druhý proteín rozoznáva a viaže sa na proteín nazývaný CD3. CD3 sa nachádza na určitých bunkách imunitného systému tela. Naviazaním na gp100 a CD3 KIMMTRAK aktivuje váš imunitný systém, aby rakovinové bunky rozpoznal a zničil.

KIMMTRAK sa používa na liečbu dospelých so zriedkavým typom rakoviny oka nazývaným „**uveálny melanóm**“. Liek sa používa, keď uveálny melanóm napriek lokálnej liečbe narástol alebo sa rozšíril do iných častí tela.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete KIMMTRAK

Nepoužívajte KIMMTRAK, ak ste **alergický** na tebentafusp alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste istý, či nie ste alergický na niektorú zo zložiek, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako dostanete KIMMTRAK.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako dostanete KIMMTRAK, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru ohľadne všetkých vašich zdravotných ťažkostí, najmä ak máte niektoré z nasledujúcich:

- problémy so srdcom vrátane zmeny elektrickej aktivity vášho srdca (predĺženie QT intervalu).

Váš lekár vám môže pred liečbou urobiť krvný test nazývaný genotypizačný test HLA, aby určil, či je pre vás KIMMTRAK vhodný.

Ak užívate kortikosteroidy na liečbu nadobličkovej nedostatočnosti (známej aj ako „Addisonova choroba“), informujte o tom svojho lekára predtým, ako vám podá KIMMTRAK. Počas liečby KIMMTRAKOM môže byť potrebné, aby vám lekár upravil dávku kortikosteroidu.

Ak sa u vás počas liečby alebo po liečbe vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre alebo vyhľadajte urgentnú lekársku pomoc:

- horúčka, závrat, točenie hlavy. Môže ísť o príznaky závažného ochorenia, ktoré sa nazýva **syndróm uvoľňovania cytokínov**. Ďalšími príznakmi syndrómu uvoľňovania cytokínov sú ťažkosti s dýchaním, nevoľnosť, vracanie, únava, bolesť svalov, bolesť kĺbov, opuch, nízky krvný tlak, zrýchlený srdcový tep alebo bolesť hlavy.
- svrbenie kože, vyrážka, závažná žihľavka (svrbivý opuch pod kožou), olupovanie alebo šupinaté kože alebo opuch tela a/alebo kože okolo očí, ktoré môžu byť príznakmi **kožných reakcií**.
- problémy so srdcom, ako je rýchly a nepravidelný srdcový tep alebo zmena elektrickej aktivity srdca, ktorá môže spôsobiť závažný nepravidelný srdcový rytmus, ktorý sa môže prejavovať ako búšenie srdca, dýchavičnosť, točenie hlavy alebo závrat alebo bolesť hrudníka.

Váš lekár alebo zdravotná sestra vás bude počas každej dávky a po nej sledovať z hľadiska prejavov a príznakov týchto reakcií. Ak máte akékoľvek závažné problémy, liečba sa môže dočasne prerušiť a znovu začať, keď sa budete cítiť lepšie.

Deti a dospelí

Tento liek nepodávajú deťom mladším ako 18 rokov. Dôvodom sú obmedzené informácie o tom, ako dobre funguje v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a KIMMTRAK

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

KIMMTRAK sa nemá používať v tehotenstve, pokiaľ sa s lekárom nedohodnete, že prínos užívania tohto lieku prevažuje nad možnými rizikami. Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, váš lekár alebo zdravotná sestra vám pred začatím liečby KIMMTRAKOM urobí tehotenský test. Ak počas liečby KIMMTRAKOM otehotniete, okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Antikoncepcia

Ak ste žena a ste v plodnom veku, musíte používať účinnú antikoncepciu, aby ste počas liečby KIMMTRAKOM a najmenej 1 týždeň po poslednej dávke neotehotnela. Poradte sa so svojim lekárom o najvhodnejších metódach antikoncepcie.

Dojčenie

Počas liečby KIMMTRAKOM nedojčíte. Nie je známe, či sa KIMMTRAK vylučuje do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

KIMMTRAK pravdepodobne neovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo používať stroje. Ak sa počas liečby týmto liekom necítite dobre, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, kým sa opäť nebudete cítiť dobre.

KIMMTRAK obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa KIMMTRAK podáva

Tento liek vám podá lekár alebo zdravotná sestra v nemocnici alebo ambulantnom zariadení.

Pred každou infúziou KIMMTRAKU vám môžu byť podané tekutiny infúziou, aby sa zabránilo nízkemu krvnému tlaku zapríčinenému syndrómom uvoľňovania cytokínov (pozri časti 2 a 4).

Lekár alebo zdravotná sestra vám podajú KIMMTRAK infúziou do žily (intravenózne) počas 15 až 20 minút. KIMMTRAK budete dostávať **raz týždenne**, a to tak dlho, ako dlho si bude lekár myslieť, že liečba má pre vás prínos.

Odporúčaná dávka KIMMTRAKU je:

- 1. deň: 20 mikrogramov
- 8. deň: 30 mikrogramov
- 15. deň: 68 mikrogramov

Potom raz každý týždeň: 68 mikrogramov

Prvé tri dávky vám budú podané v nemocnici. Počas liečby a **najmenej 16 hodín** po každej dávke budete sledovaný z hľadiska prípadných vedľajších účinkov.

Ak prvé tri dávky nespôsobia žiadne závažné alebo neznášanlivé vedľajšie účinky, ďalšie dávky vám môžu byť podané v ambulantnom zariadení. Počas liečby a najmenej 60 minút po každej dávke budete sledovaný z hľadiska prípadných vedľajších účinkov. Ak ste dostávali KIMMTRAK v ambulantnom zariadení aspoň 3 mesiace bez prestávky trvajúcej viac ako 2 týždne, sledovanie sa môže skrátiť na minimálne 30 minút po každej dávke.

Ak zmeškáte termín na ďalšiu dávku KIMMTRAKU, čo najskôr kontaktujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, aby ste dostali nový termín.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa používania tohto lieku, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás počas liečby alebo po liečbe vyskytne niektorý z nasledujúcich veľmi častých vedľajších účinkov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre alebo vyhľadajte urgentnú lekársku pomoc:

- horúčka, závrat, točenie hlavy. Môže ísť o príznaky závažného ochorenia, ktoré sa nazýva syndróm uvoľňovania cytokínov. Ďalšími príznakmi syndrómu uvoľňovania cytokínov sú ťažkosti s dýchaním, nevoľnosť, vracanie, únava, bolesť svalov, bolesť kĺbov, opuch, nízky krvný tlak, zrýchlený srdcový tep alebo bolesť hlavy. Tieto príznaky sa najčastejšie vyskytujú po prvých troch infúziách.
- svrbenie kože, vyrážka, závažná žihľavka (svrbivý opuch pod kožou), olupovanie alebo šupinatenie kože alebo opuch tela a/alebo kože okolo očí, ktoré môžu byť príznakmi kožných reakcií. Tieto príznaky sa najčastejšie vyskytujú po prvých troch infúziách.
- problémy so srdcom, ako je rýchly a nepravidelný srdcový tep alebo zmena elektrickej aktivity srdca, ktorá môže spôsobiť závažný nepravidelný srdcový rytmus, ktorý sa môže prejavovať ako búšenie srdca, dýchavičnosť, točenie hlavy alebo závrat alebo bolesť hrudníka.

Ďalšie vedľajšie účinky

Informujte svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížená chuť do jedla,

- pichanie, brnenie alebo trpnutie v ktorejkoľvek časti tela,
- kašeľ,
- hnačka,
- zápcha,
- tráviace ťažkosti,
- bolesť brucha,
- triaška,
- problémy so spánkom (nespavosť),
- príznaky podobné chrípke,
- neschopnosť spať,
- pocit tepla na koži,
- vysoký krvný tlak,
- suchá koža,
- zmeny farby kože,
- sčervenanie kože,
- znížená hladina fosfátov v krvi,
- znížená hladina horčíka v krvi,
- znížená hladina sodíka v krvi,
- znížená hladina vápnika v krvi,
- znížená hladina draslíka v krvi,
- znížená hladina hemoglobínu v krvi,
- zvýšené hladiny pečenejých enzýmov v krvi, ktoré môžu byť prejavom problémov s pečeňou,
- zvýšené hladiny bilirubínu v krvi, ktoré môžu byť prejavom problémov s pečeňou,
- zvýšená hladina pankreatického enzýmu lipázy v krvi, ktorá môže byť prejavom problémov s pankreasom,
- znížená hladina bielych krviniek v krvi,
- bolesť chrbta, rúk alebo nôh.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- infekcia nosa a hrdla,
- bolesť v ústach a hrdle,
- vypadávanie vlasov,
- nadmerné potenie v noci,
- úzkosť,
- zmeny schopnosti vnímať chuť,
- zmenený alebo nepravidelný srdcový tep,
- dýchavičnosť,
- svalové kŕče,
- zvýšená hladina pankreatického enzýmu amylázy v krvi,
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi, ktorá môže byť prejavom problémov s obličkami,
- zvýšená hladina pečenejého enzýmu gamaglutamyltransferázy v krvi,
- zvýšená hladina bielych krviniek v krvi,
- zvýšená hladina pečenejých enzýmov v krvi,
- zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi,
- zvýšená hladina glukózy v krvi.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hladiny draslíka, fosfátov a kyseliny močovej v krvi, ktoré môžu byť prejavmi odumierania rakovinových buniek,
- nepríjemné pocity alebo bolesť na hrudi, ktoré môžu byť prejavom problémov so srdcom,
- zlyhávanie srdca (dýchavičnosť, nepríjemný pocit na hrudi, opuch nôh a členkov),
- zmeny elektrickej aktivity srdca, ktoré môžu viesť k závažnému nepravidelnému srdcovému rytmu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať KIMMTRAK

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení injekčnej liekovky a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky sa majú uchovávať pri teplote 2 °C-8 °C.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Ak sa nepoužije okamžite, pripravená infúzia sa môže uchovávať pri teplote do 30 °C počas doby až 4 hodiny alebo pri teplote 2 °C až 8 °C počas doby 24 hodín od času prípravy/riedenia do konca podávania.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné známky zhoršenia kvality (t.j. častice, zmena farby).

Neuchovávať žiadny nepoužitý liek na opätovné použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo KIMMTRAK obsahuje

- Liečivo je tebentafusp. Jedna injekčná liekovka s 0,5 ml koncentrátu obsahuje 100 mikrogramov tebentafuspu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát kyseliny citrónovej (E330), hydrogenfosforečnan sodný (E339), manitol (E421), trehalóza, polysorbát 20 (E432) a voda na injekcie (pozri časť 2).

Ako vyzerá KIMMTRAK a obsah balenia

KIMMTRAK koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát) je číry, bezfarebný až jemne svetložltý roztok v jednodávkovej injekčnej liekovke.

Veľkosť balenia je 1 sklenená injekčná liekovka v škatuli.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dôležité: Pred použitím si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).

Všeobecné opatrenia

Infúzny roztok má pripravovať zdravotnícky pracovník s použitím správnej aseptickkej techniky počas celého zaobchádzania s týmto liekom.

Na prípravu dávky infúzneho roztoku KIMMTRAK sa nesmú používať zariadenia na prenos lieku s uzavretými systémami (*Closed System Transfer Devices, CSTD*).

Parenterálne lieky a infúzne vaky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať kvôli prítomnosti častíc a zmeny farby, ak to roztok a obal umožňujú.

Príprava

KIMMTRAK sa musí pred intravenóznym podaním zriediť. Každá injekčná liekovka KIMMTRAKU je určená len na jednorazové použitie. Injekčnou liekovkou KIMMTRAKU NETRASTE.

Pred prípravou KIMMTRAKU na podanie sa uistite, že sú k dispozícii nasledujúce pomôcky:

- 1 ml sterilné striekačky so stupnicou po 2 desatinných miestach.
- Sterilné ihly.

- Ľudský albumín, použite koncentráciu podľa miestnej dostupnosti. Miestne dostupné koncentrácie zahŕňajú okrem iného 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- 100 ml infúzny vak obsahujúci injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
 - Infúzny vak má byť vyrobený z polyolefinov (PO) [ako je polyetylén (PE) a polypropylén (PP)] alebo polyvinylchloridu (PVC).
- Sterilný, nepyrogénny infúzny set s veľkosťou pórov integrovaného filtra 0,2 mikrometrov s nízkou väzbou proteínov na podávanie konečného roztoku z infúzneho vaku.

Riedenie a podávanie

Na prípravu konečnej dávky KIMMTRAKU je potrebný 2-krokový proces:

1. krok: Príprava infúzneho vaku

Pomocou aseptickkej techniky pripravte infúzny vak nasledovne:

- Pomocou 1 ml striekačky a sterilnej ihly odoberte vypočítaný objem ľudského albumínu do striekačky (pozri tabuľku 1 nižšie) a pridajte ho do 100 ml infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby bola konečná koncentrácia ľudského albumínu v rozsahu 225 µg/ml až 275 µg/ml.

Tabuľka 1: Príklady koncentrácie ľudského albumínu a prijateľných odberových objemov

Koncentrácia ľudského albumínu	Prijateľný objemový rozsah na pridanie do 100 ml infúzneho vaku pre koncentráciu ľudského albumínu v rozsahu 225 µg/ml až 275 µg/ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml až 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml až 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml až 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml až 0,11 ml)

- Jemne homogenizujte zriedený roztok vykonaním nasledujúcich krokov:
 - Obráťte infúzny vak tak, aby bol vstupný otvor umiestnený v hornej časti vaku, a poklepte na bočnú stranu vstupnej hadičky, aby sa zabezpečilo uvoľnenie zvyškového roztoku do celkového objemu roztoku.
 - Premiešajte jemným otáčaním vaku pozdĺžne o 360 stupňov z prevrátenej polohy aspoň 5-krát. Infúznym vakom NETRASTE.
 - Zopakujte (i) a (ii) ešte tri-krát.

2. krok: Príprava infúzneho roztoku KIMMTRAK

- Pomocou 1 ml striekačky a sterilnej ihly odoberte požadovaný objem KIMMTRAKU 100 mikrogramov/0,5 ml podľa požadovanej dávky (uvedenej v tabuľke 2 nižšie) a pridajte ho do pripraveného 100 ml infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a ľudský albumín.
- Ihlu a striekačku pri prenose NEVYPLACHUJTE. Injekčnú liekovku obsahujúcu nepoužitú časť KIMMTRAKU zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami. Nepripravujte viac ako jednu dávku z injekčnej liekovky.

Tabuľka 2: Objemy KIMMTRAKU požadované na pridanie do infúzneho vaku

Deň liečby	Dávka (µg) KIMMTRAKU	Objem (ml) KIMMTRAKU
1. deň	20	0,10
8. deň	30	0,15
15. deň a potom týždenne	68	0,34

- Infúzny vak premiešajte rovnakým postupom, aký je uvedený v kroku 1b.

Podávanie

- KIMMTRAK podávajúť len ako intravenóznú infúziu.
- Okamžite podajte infúziu počas 15 až 20 minút cez vyhradenú intravenóznú linku. Má sa použiť sterilný, nepyrogénny infúzny set s veľkosťou pórov integrovaného filtra 0,2 mikrometrov s nízkou väzbou proteínov. Podajte celý obsah infúzneho vaku s KIMMTRAKOM pacientovi.
- Po ukončení infúzie KIMMTRAKU prepláchnite infúznú linku primeraným objemom sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby ste zabezpečili podanie celého obsahu infúzneho vaku. Nepodávajúť KIMMTRAK ako rýchlu intravenóznú injekciu („push“) ani ako bolus. Nemiešajte KIMMTRAK s inými liekmi ani nepodávajúť iné lieky cez tú istú intravenóznú linku.

Uchovávanie pripraveného infúzneho vaku

- KIMMTRAK neobsahuje konzervačné látky. Pripravený infúzny vak sa má podať do 4 hodín od času prípravy vrátane trvania infúzie. Počas 4-hodinového časového intervalu sa má infúzny vak KIMMTRAK uchovávať pri teplote do 30 °C.
- Ak sa infúzny vak KIMMTRAK nepoužije okamžite, má sa uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C maximálne 24 hodín od času prípravy, v čom je zahrnutý aj čas potrebný na vyrovnanie teploty infúzneho vaku na izbovú teplotu a trvanie infúzie.
- Po vybratí z chladničky sa infúzny vak KIMMTRAK nesmie znova uložiť do chladničky. Nepoužitý roztok KIMMTRAK sa má po uplynutí odporúčaného času uchovávania zlikvidovať.