

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

KIMMTRAK 100 mikrogramov/0,5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,5-ml viala vsebuje 100 mikrogramov tebentafuspa, kar ustreza koncentraciji 200 mikrogramov/ml pred redčenjem.

Tebentafusp je fuzijski protein, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah *Escherichia coli*.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina v enodmerni viali.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo KIMMTRAK je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim melanomom uvee, pozitivnih na humani levkocitni antigen (HLA)-A*02:01.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo KIMMTRAK je treba dajati v skladu z navodili in pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku in je pripravljen na obvladovanje sindroma sproščanja citokinov, v okolju, kjer je takoj na voljo vsa oprema za oživljanje. Hospitalizacija je priporočljiva vsaj za prva tri infundiranja zdravila KIMMTRAK (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom KIMMTRAK, morajo imeti genotip HLA-A*02:01, določen s katerim koli validiranim testom za genotipizacijo HLA.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila KIMMTRAK je 20 mikrogramov 1. dan, 30 mikrogramov 8. dan, 68 mikrogramov 15. dan in nato 68 mikrogramov enkrat na teden (glejte poglavje 6.6). Zdravljenje z zdravilom KIMMTRAK je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od njega klinično korist in niso prisotni nesprejemljivi toksični učinki (glejte poglavje 5.1).

Premedikacija

Za zmanjšanje tveganja za hipotenzijo, povezano s sindromom sproščanja citokinov (CRS – cytokine release syndrome), je pred začetkom infundiranja zdravila KIMMTRAK treba dati intravenske tekočine na podlagi klinične ocene in volumnskega stanja pri bolniku.

Pri bolnikih z obstoječo insuficienco nadledvične žleze, ki prejemajo vzdrževalno zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka kortikosteroidov za zmanjšanje tveganja za hipotenzijo.

Prilagajanje odmerka

Zmanjšanje odmerka zdravila KIMMTRAK se ne priporoča. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba zdravljenje z zdravilom KIMMTRAK začasno ali trajno prekiniti, kot je opisano v preglednici 1 in preglednici 2.

Ob sumu na CRS je treba opredeliti simptome in takoj ukrepati v skladu s priporočili v preglednici 1. Za smernice glede ukrepanja pri akutnih kožnih reakcijah glejte preglednico 2.

Preglednica 1: Smernice za razvrščanje CRS in ukrepanje

Stopnja CRS*	Ukrepi
Stopnja 1 temperatura $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ brez hipotenzije ali hipoksije	Nadaljujte zdravljenje in zagotovite simptomatsko podporo. Spremljajte bolnika glede stopnjevanja resnosti CRS.
Stopnja 2 temperatura $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ hipotenzija, ki se odziva na tekočine in ne zahteva uporabe vazopresorjev potrebna je oskrba s kisikom, ki vključuje nosno kanilo z majhnim pretokom (hitrost dovajanja kisika $\leq 6\text{ l/min}$) ali izvor kisika, ki se ga drži poleg obraza („blow-by“ tehnika)	- Nadaljujte zdravljenje in dajte bolusne intravenske tekočine in kisik po nosni kanili z majhnim pretokom ali po „blow-by“ tehniki, kot je potrebno. - Če se hipotenzija in hipoksija ne izboljšata v 3 urah ali če se CRS poslabša, dajte velik odmerek intravenskega kortikosteroida (npr. metilprednizolon v odmerku 2 mg/kg/dan ali drug kortikosteroid v enakovrednem odmerku). - Pri CRS stopnje 2, ki je persistenten (traja 2–3 ure) ali se ponavlja (CRS stopnje ≥ 2 se pojavi pri več kot enem odmerku), dajte premedikacijo s kortikosteroidom (npr. 4 mg deksametazona ali drug kortikosteroid v enakovrednem odmerku) vsaj 30 minut pred naslednjim odmerkom.

Stopnja CRS*	Ukrepi
Stopnja 3 temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ potreben je vazopresor z vazopresinom ali brez njega potrebna je nosna kanila z velikim pretokom (hitrost dovajanja kisika $> 6\text{ l/min}$), obrazna maska ali NRB („non-rebreather“) maska ali Venturijeva maska	• Začasno prekinite zdravljenje z zdravilom KIMMTRAK, dokler CRS in njegove posledice ne izzvenijo. • Dajte velik odmerek intravenskega kortikosteroida (npr. metilprednizolon v odmerku 2 mg/kg/dan ali drug kortikosteroid v enakovrednem odmerku). • Po potrebi dajte tocilizumab: - telesna masa bolnika $\leq 30\text{ kg}$: 12 mg/kg intravensko v 1 uri; - telesna masa bolnika $\geq 30\text{ kg}$: 8 mg/kg intravensko v 1 uri (največji odmerek 800 mg). • Nadaljujte zdravljenje z zdravilom KIMMTRAK z enakim odmerkom (tj. ne povečajte ga, če se je CRS stopnje 3 pojavil med začetnim povečevanjem odmerka; s povečevanjem nadaljujte, ko bolnik odmerek dobro prenaša). • Pri CRS stopnje 3 dajte premedikacijo s kortikosteroidom (npr. 4 mg deksametazona ali drug kortikosteroid v enakovrednem odmerku) vsaj 30 minut pred naslednjim odmerkom.
Stopnja 4 temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ potrebnih je več vazopresorjev (razen vazopresina) Potreben je pozitiven tlak (npr. CPAP, BiPAP, intubacija in mehansko predihavanje).	• Trajno ukinite zdravljenje z zdravilom KIMMTRAK. • Dajte intravenski kortikosteroid (npr. metilprednizolon v odmerku 2 mg/kg/dan ali drug kortikosteroid v enakovrednem odmerku).

* Na podlagi meril Ameriškega združenja za transplantacije in celično zdravljenje (ASTCT – American Society for Transplantation and Cellular Therapy) za enotno razvrščanje CRS (Lee et al., 2019).

Preglednica 2: Priporočeni ukrepi in spremembe odmerka pri akutnih kožnih reakcijah

Neželeni učinki	Resnost ^a	Ukrepi
Akutne kožne reakcije (glejte poglavje 4.4)	stopnja 2	• Začasno prekinite zdravljenje z zdravilom KIMMTRAK do stopnje ≤ 1 ali izhodiščne stopnje. • Dajte režim proti pruritusu (npr. nesedativni dolgodelujoči antihistaminik). • Dajte lokalni kortikosteroid za zdravljenje simptomatskega izpuščaja, ki se ne odziva na režim antipruriginoznega zdravljenja. • Pri persistentnih simptomih dajte sistemske steroide. • Nadaljujte s povečevanjem odmerka zdravila KIMMTRAK, če je trenutni odmerek manj kot 68 mikrogramov, ali nadaljujte z enakim odmerkom, če je povečevanje odmerka končano.
	Stopnja 3	• Začasno prekinite zdravljenje z zdravilom KIMMTRAK do stopnje ≤ 1 ali izhodiščne stopnje. • Dajte lokalni kortikosteroid ali peroralne kortikosteroide. • Pri persistentnih reakcijah, ki se ne odzivajo na peroralne kortikosteroide, razmislite o intravenskih kortikosteroidih (npr. metilprednizolon v odmerku 2 mg/kg/dan ali drug kortikosteroid v enakovrednem odmerku). • Nadaljujte zdravljenje z zdravilom KIMMTRAK z enakim odmerkom (tj. ne povečajte ga, če so se kožne reakcije stopnje 3 pojavile med začetnim povečevanjem odmerka; s povečevanjem nadaljujte, ko bolnik odmerek dobro prenaša).

	Stopnja 4	• Zdravljenje z zdravilom KIMMTRAK trajno ukinite. • Dajte intravenski kortikosteroid (npr. metilprednizolon v odmerku 2 mg/kg/dan ali drug kortikosteroid v enakovrednem odmerku).
--	-----------	--

^a Na podlagi meril Nacionalnega inštituta za raka za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events), različice 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila KIMMTRAK pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih (starih ≥ 65 let) ni potrebno.

Okvara ledvic

Na podlagi analiz varnosti in učinkovitosti prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago do zmerno motnjo delovanja ledvic ni potrebno. Zaradi pomanjkanja farmakokinetičnih podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic ni mogoče dati priporočil za odmerjanje, zato sta pri odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic potrebna previdnost in skrbno spremljanje (glejte poglavje 5.2).

Bolniki s srčno boleznijo v anamnezi

Zdravila KIMMTRAK niso raziskali pri bolnikih z anamnezo pomembne srčne bolezni. Bolnike s srčno boleznijo, podaljšanjem intervala QT in dejavniki tveganja za srčno popuščanje je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo KIMMTRAK je za intravensko uporabo. Priporočeno trajanje infuzije je od 15 do 20 minut.

Zdravilo KIMMTRAK je treba razredčiti z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, ki vsebuje humani albumin za intravensko infundiranje. Vsaka viala zdravila KIMMTRAK se lahko uporabi le za en odmerek. Viale zdravila KIMMTRAK ne smete stresati.

Za navodila glede redčenja in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

Prvi trije odmerki zdravila

Prve tri odmerke zdravila KIMMTRAK je treba dati v bolnišnici, kjer je treba bolnike čez noč spremljati glede znakov in simptomov CRS še najmanj 16 ur. Vitalne znake je treba spremljati pred odmerjanjem in najmanj vsake 4 ure, dokler simptomi ne izzvenijo. Če je klinično indicirano, je treba bolnika spremljati pogosteje ali podaljšati hospitalizacijo.

Če se pri bolnikih med katero koli od prvih treh infuzij zdravila KIMMTRAK pojavi hipotenzija stopnje 3 ali 4, jih je treba ob naslednjih treh infuzijah vsaj 4 ure vsako uro spremljati v ambulantni.

Nadaljnji odmerki zdravila

Ko bolnik prenese odmerek 68 mikrogramov (tj. odsotnost hipotenzije stopnje ≥ 2 , ki zahteva zdravniško pomoč), se lahko nadaljnji odmerki dajo v ustreznih zdravstvenih enotah za ambulantno zdravljenje. Bolnike je treba opazovati še najmanj 60 minut po vsaki infuziji. Pri bolnikih, ki so prejeli ambulantno zdravljenje z zdravilom KIMMTRAK vsaj 3 mesece in niso imeli prekinitve, daljših od 2 tednov, se lahko ambulantno spremljanje po infundiranju pri naslednjih odmerkih skrajša na najmanj 30 minut.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

Po infuzijah tebentafuspa se je pri večini bolnikov pojavil CRS. Diagnoza CRS je najpogostejša temeljila na pireksiji, ki sta ji sledili hipotenzija in v redkih primerih hipoksija. Drugi simptomi, ki so jih pogosto opazili pri CRS, so vključevali mrzlico, navzeo, bruhanje, utrujenost in glavobol. CRS je povezan z motnjami v delovanju organov, vključno z motnjami v delovanju jeter, ledvic, trebušne slinavke, srca in pljuč.

V večini primerov se je CRS pojavil na dan infuzije z medianim časom do izzvenenja 2 dni. Pireksijo so opazili pri skoraj vseh primerih CRS, zvišanje telesne temperature pa se je pri teh bolnikih običajno pojavilo v prvih 8 urah po infuziji tebentafuspa. CRS je redko (pri 1,2 %) privedel do prekinitve zdravljenja.

Bolnike je treba spremljati glede znakov ali simptomov CRS še najmanj 16 ur po prvih treh infuzijah tebentafuspa v bolnišnici s takojšnjim dostopom do zdravil in opreme za oživljanje za obvladovanje CRS. Če opazite CRS, je treba uvesti takojšnje zdravljenje s podporno oskrbo, ki vključuje antipiretike, intravenske tekočine, tocilizumab ali kortikosteroide, da se prepreči stopnjevanje do hudih ali življenjsko ogrožajočih neželenih dogodkov, ter nadaljevati spremljanje do izzvenenja.

Pri nadaljnjih odmerkih je treba bolnike po zdravljenju skrbno spremljati, da se zgodaj odkrijejo znaki in simptomi CRS (glejte poglavje 4.2, Način uporabe). Pri bolnikih s pridruženimi boleznimi, vključno s srčno-žilnimi boleznimi, lahko obstaja povečano tveganje za zaplete, povezane s CRS.

Zdravljenja s tebentafuspom niso preučevali pri bolnikih s klinično pomembno srčno boleznijo (glejte poglavje 5.1). Glede na persistentnost in resnost CRS je zdravljenje s tebentafuspom treba začasno ali trajno prekiniti (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

Akutne kožne reakcije

Pri infuziji tebentafuspa so poročali o akutnih kožnih reakcijah, ki bi bile lahko posledica njegovega mehanizma delovanja in izražanja gp100 v normalnih melanocitih v koži. Akutne kožne reakcije so večinoma vključevale izpuščaj, pruritus, eritem in edem kože (glejte poglavje 4.8).

Akutne kožne reakcije so se običajno pojavile po vsaki od prvih treh infuzij tebentafuspa, njihova resnost in pogostost pa sta se sčasoma zmanjševali. Večina simptomov je izzvenela brez katerega koli sistemskega kortikosteroida ali dolgoročnih posledic.

Akutne kožne reakcije je mogoče obvladati z antihistaminiki in lokalnimi kortikosteroidi. Pri persistentnih ali hudih simptomih je treba razmisliti o sistemskih steroidih. Zaradi obvladovanja znakov in simptomov kožnih reakcij bo morda treba začasno odložiti nadaljnja zdravljenja s tebentafuspom (glejte preglednico 2 v poglavju 4.2).

Srčne bolezni

Pri bolnikih, ki so prejemali zdravljenje s tebentafuspom, so opazili srčne dogodke, kot sta sinusna tahikardija in aritmija (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z obstoječimi srčno-žilnimi boleznimi je lahko tveganje za zaplete, povezane s CRS, večje, zato jih je treba skrbno spremljati. Vsakega bolnika z znaki ali simptomi, ki so skladni s srčnimi dogodki, je treba oceniti in nemudoma zdraviti. Poleg tega je treba uporabiti ustrezno zdravljenje za morebitni osnovni CRS kot sprožilni dejavnik.

Po zdravljenju s tebentafuspom so poročali o primerih podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje s tebentafuspom je treba uporabljati previdno pri bolnikih s podaljšanjem intervala QT v anamnezi ali predispozicijo zanj in pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT.

Elektrokardiografijo (EKG) je treba opraviti pri vseh bolnikih pred zdravljenjem s tebentafuspom in po njem v prvih 3 tednih zdravljenja in pozneje, kot je klinično indicirano. Če QTcF preseže 500 ms ali se podaljša za ≥ 60 ms od izhodiščne vrednosti, je zdravljenje s tebentafuspom treba začasno prekiniti in pri bolnikih zdraviti vse osnovne sprožilne dejavnike, vključno z nenormalnostmi elektrolitov. Zdravljenje s tebentafuspom je treba nadaljevati, ko se interval QTcF izboljša na < 500 ms ali je njegova vrednost < 60 ms višja od izhodiščne vrednosti. Glede na persistentnost in resnost srčnega dogodka in morebitnega povezanega CRS je zdravljenje s tebentafuspom treba začasno ali trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2, preglednico 1).

Kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po zadnjem odmerku zdravljenja s tebentafuspom (glejte poglavje 4.6).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uradnih študij medsebojnega delovanja s tebentafuspom niso izvedli.

Začetek zdravljenja s tebentafuspom povzroči prehodno sproščanje citokinov, ki lahko zavirajo encime CYP450. Največje tveganje za medsebojno delovanje zdravil je v prvih 24 urah po prvih treh odmerkih tebentafuspa pri bolnikih, ki sočasno prejemajo substrate CYP450, zlasti tiste z ozkim terapevtskim indeksom. Pri teh bolnikih je treba spremljati morebitno toksičnost (npr. varfarina) oziroma koncentracije zdravila (npr. ciklosporina). Po potrebi je treba prilagoditi odmerek sočasnih zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem s tebentafuspom in še najmanj 1 teden po zadnjem odmerku tebentafuspa.

Nosečnost

Podatkov o uporabi tebentafuspa pri nosečnicah ni. Študij razmnoževanja pri živalih s tebentafuspom niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

Tebentafuspa ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Pri ženskah v rodni dobi je pred začetkom zdravljenja s tebentafuspom treba preveriti, ali so noseče.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju tebentafuspa/presnovkov v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem s tebentafuspom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študij plodnosti s tebentafuspom niso izvedli (glejte poglavje 5.3). Vpliv tebentafuspa na plodnost pri moških in ženskah ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tebentafusp nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki zdravila pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom KIMMTRAK, so bili sindrom sproščanja citokinov (88 %), izpuščaj (85 %), pireksija (79 %), pruritus (72 %), utrujenost (66 %), navzea (56 %), mrzlica (55 %), bolečina v trebuhu (49 %), edem (49 %), hipo-/hiperpigmentacija (48 %), hipotenzija (43 %), suha koža (35 %), glavobol (32 %) in bruhanje (34 %). Neželeni učinki so privedli do trajne ukinitve zdravljenja pri 4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo KIMMTRAK. Neželeni učinek, ki je najpogostejše privedel do ukinitve zdravljenja z zdravilom KIMMTRAK, je bil sindrom sproščanja citokinov.

Neželeni učinki, ki so povzročili vsaj eno prekinitve odmerjanja, so se pojavili pri 26 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom KIMMTRAK (z odmerjanjem enkrat na teden), pri čemer je bila mediana en izpuščen odmerek. Neželeni učinki, zaradi katerih je bilo odmerjanje treba prekiniti pri ≥ 2 % bolnikov, so vključevali utrujenost (3 %; stopnja 1-3), pireksijo (2,7 %; stopnja 1-3), zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze (2,4 %; stopnja 1-4), zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze (2,4 %; stopnja 1-3), bolečino v trebuhu (2,1 %; stopnja 1-3) in zvišane vrednosti lipaze (2,1 %; stopnja 1-3).

Neželeni učinki, ki so privedli do vsaj ene spremembe odmerka, so se pojavili pri 4,2 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravljenje z zdravilom KIMMTRAK. Neželena učinka, zaradi katerih je bilo treba spremeniti odmerek pri ≥ 1 % bolnikov, sta bila sindrom sproščanja citokinov (1,9 %; stopnja 1-3) in hipotenzija (1,1 %; stopnja 2-4).

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 3 so povzeti neželeni učinki, ki so se pojavili pri 378 bolnikih z metastatskim melanomom uvee v dveh kliničnih študijah (IMCgp100-102 in IMCgp100-202), ki so prejeli priporočeni režim odmerjanja zdravila KIMMTRAK 20 mikrogramov 1. dan, 30 mikrogramov 8. dan in 68 mikrogramov 15. dan ter nato 68 mikrogramov enkrat na teden.

Pogostnost neželenih učinkov zdravila je navedena po organskih sistemih po MedDRA, in sicer za priporočeni izraz. Pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do

< 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom KIMMTRAK v monoterapiji

	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	
pogosti	nazofaringitis
Bolezni imunskega sistema	
zelo pogosti	sindrom sproščanja citokinov ¹
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	zmanjšanje apetita, hipomagneziemija, hiponatriemija, hipokalcemija, hipokaliemija
občasni	sindrom tumorske lize
Psihiatrične motnje	
zelo pogosti	nespečnost
pogosti	anksioznost
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	glavobol ² , omotica, parestezija
pogosti	motnja okušanja
Srčne bolezni	
zelo pogosti	tahikardija ²
pogosti	aritmija ² , atrijska fibrilacija ²
občasni	angina pectoris ² , srčno popuščanje ²
Žilne bolezni	
zelo pogosti	hipotenzija ² , zardevanje, hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo pogosti	kašelj, dispneja
pogosti	bolečina v ustih in žrelu, hipoksija ²
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	navzea ² , bruhanje ² , diareja, bolečina v trebuhu, zaprtje, dispepsija
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	izpuščaj, pruritus, suha koža, hipo-/hiperpigmentacija ⁴ , eritem
pogosti	alopecija, nočno znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti	artralgija, bolečina v hrbtu, mialgija, bolečina v okončinah
pogosti	mišični krči
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	pireksija ² , utrujenost ³ , mrzlica ² , edem ⁵ , gripi podobna bolezen
Preiskave	
zelo pogosti	zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze, zvišane vrednosti alanin aminotransferaze, zvišane vrednosti bilirubina v krvi, zvišane vrednosti lipaze, anemija, zmanjšano število limfocitov, znižane vrednosti fosfatov v krvi, zvišane vrednosti kreatinina v krvi
pogosti	zvišane vrednosti amilaze, zvišane vrednosti gama-glutamilttransferaze, povečano število belih krvnih celic, zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišane vrednosti glukoze v krvi

občasni	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu
---------	--

¹ CRS so presojali z uporabo meril ASTCT za enotno razvrščanje CRS (Lee et al., 2019). Presojani CRS je naveden namesto CRS, o katerem je poročal raziskovalec.

² Nekateri dogodki so lahko povezani s CRS ali pa so o njih poročali ločeno.

³ Vključuje utrujenost in astenijo.

⁴ Vključuje pridobljeno izgubo lasnega pigmenta, efelide, spremembo barve trepalnic, hipopigmentacijo trepalnic, spremembe barve las, lentigo, motnjo pigmentacije, depigmentacijo mrežnice, depigmentacijo kože, spremembo barve kože, hiperpigmentacijo kože, hipopigmentacijo kože, aktinični lentigo, vitiligo.

⁵ Vključuje edem očesa, otekanje očesa, edem veke, periorbitalno otekanje, periorbitalni edem, otekanje veke, faringealni edem, edem ustnic, otekanje ustnic, edem obraza, generalizirani edem, lokalizirani edem, edem, periferni edem, periferno otekanje, otekanje, otekanje obraza.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

V klinični študiji IMCgp100-202, se je sindrom sproščanja citokinov (presojan na podlagi meril ASTCT za enotno razvrščanje 2019) pojavil pri 89 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom KIMMTRAK. Celokupna incidenca CRS je vključevala 12 % neželenih dogodkov stopnje 1, 76 % stopnje 2 in 0,8 % stopnje 3. Simptomi, ki so jih najpogosteje opazili pri CRS, so vključevali mrzlico, navzeo, bruhanje, utrujenost, hipotenzijo in glavobol. Neželeni dogodki stopnje 3, ki se lahko pojavijo v povezavi s CRS, vključujejo tahikardijo, hipoksijo, angino pectoris, atrijsko plapolanje in disfunkcijo levega prekata.

Večina (84 %) epizod CRS se je pojavila na dan infuzije. Mediani čas do izzvenenja CRS je bil 2 dneva. CRS je redko (pri 1,2 %) privedel do ukinitve zdravljenja. Vsi simptomi CRS so bili reverzibilni in so jih večinoma obvladali z intravenskimi tekočinami, antipiretiki ali enkratnim odmerkom kortikosteroida. Dva bolnika (0,8 %) sta prejela tocilizumab.

Za klinično obravnavo CRS glejte preglednico 1 v poglavju 4.2.

Akutne kožne reakcije

V študiji IMCgp100-202 so se akutne kožne reakcije pojavile pri 91 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom KIMMTRAK, vključno z izpuščajem katere koli stopnje (83 %), pruritusom (69 %), eritemom (25 %) in edemom kože (27 %). Večina kožnih reakcij je bila stopnje 1 (28 %) ali 2 (44 %), pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom KIMMTRAK, pa so se pojavili neželeni dogodki stopnje 3 (21 %). Pri bolnikih, pri katerih so opazili izpuščaj, so se pogosto pojavili izpuščaj (55 %), makulopapulozni izpuščaj (31 %) in eksfoliacija kože (21 %). O izpuščaju kot neželenem učinku stopnje 3 so poročali pri 5 % bolnikov in je vključeval izpuščaj (2,4 %) in makulopapulozni izpuščaj (1,6 %).

Akutne kožne reakcije so se običajno pojavile po vsaki od prvih treh infuzij zdravila KIMMTRAK, pri čemer se je pogostnost neželenih učinkov stopnje ≥ 3 zmanjševala (1. odmerek: 17 %, 2. odmerek: 10 %, 3. odmerek: 8 %, 4. odmerek: 3 %). Mediani čas do pojava akutnih kožnih reakcij pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom KIMMTRAK, je bil 1 dan, mediani čas do izboljšanja na stopnjo ≤ 1 pa je bil 6 dni.

Za klinično obravnavo akutnih kožnih reakcij glejte preglednico 2 v poglavju 4.2.

Zvišane vrednosti jetrnih encimov

V študiji IMCgp100-202, v kateri je 95 % bolnikov imelo obstoječo metastazo v jetrih, so pri 65 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom KIMMTRAK, opazili zvišanje vrednosti ALT/AST na stopnjo ≥ 1 . O zvišanih vrednostih bilirubina so poročali pri 27 % bolnikov, v glavnem pa so bile povezane s povečanjem velikosti metastaze v jetrih. Večina zvišanj vrednosti ALT/AST stopnje 3 ali 4 se je na

splošno pojavila pri prvih 3 infuzijah zdravila KIMMTRAK. Pri večini bolnikov so se zvišanja vrednosti ALT/AST stopnje 3 ali 4 v 7 dneh izboljšala na stopnjo ≤ 1 .

Imunogenost

Protitelesa proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies), tebentafuspu, ki so se pojavila med zdravljenjem, so odkrili pri 33 % bolnikov, ki so prejeli tebentafusp (v vseh odmerkih) v študiji IMCgp100-102, in pri 29 % bolnikov v študiji IMCgp100-202. Mediani čas do pojava ADA je bil od 6 do 9 tednov po začetku zdravljenja s tebentafuspom.

Dokazov o vplivu ADA na varnost ali učinkovitost tebentafuspa ni bilo, čeprav majhno število bolnikov, pri katerih se je razvil visok titer ADA, onemogoča trdne zaključke glede njihovega kliničnega učinka.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju tebentafuspa ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in nemudoma uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX75

Mehanizem delovanja

Tebentafusp je bispecifični fuzijski protein, sestavljen iz T-celičnega receptorja (TCR; tarčna domena), spojenega s fragmentom protitelesa proti CD3 (površinski označevalec celic 3; efektorska domena). TCR se z visoko afiniteto veže na peptid gp100, ki ga predstavlja humani levkocitni antigen – A*02:01 (HLA-A*02:01) – na celični površini tumorskih celic melanoma uvee, efektorska domena pa se veže na receptor za CD3 na poliklonski celici T.

Ko se tarčna domena tebentafuspa, TCR, veže na celice melanoma uvee, efektorska domena CD3 pa na poliklonske celice T, se ustvari imunska sinapsa. Imunska sinapsa povzroči preusmeritev in aktivacijo poliklonskih celic T ne glede na njihovo prvotno specifičnost za TCR. Poliklonske celice T, ki jih aktivira tebentafusp, sprostijo vnetne citokine in citolitične beljakovine, kar povzroči neposredno lizo tumorskih celic melanoma uvee.

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju s tebentafuspom so opazili prehodno in klinično nepomembno zmanjšanje števila limfocitov v krvi. Število limfocitov se je zmanjšalo na dan po prvih 3 odmerkih in se je pred nadaljnjimi odmerki vrnilo na izhodiščno raven.

Po zdravljenju s tebentafuspom so opažali prehodno zvišane ravni provnetnih citokinov in kemokinov v serumu vzorcev, odvzetih po prvih treh odmerkih. Najvišje ravni so opazili od 8 do 24 ur po zdravljenju s tebentafuspom, ravni pa so se pred nadaljnjimi odmerki vratile na izhodiščne vrednosti.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija IMCgp100-202: Predhodno nezdravljen metastatski melanom uvee

Študija IMCgp100-202 je bila randomizirana, odprta, multicentrična študija, v kateri so sodelovali bolniki z metastatskim melanomom uvee, pozitivni na HLA-A*02:01, ki še niso prejeli sistemskega zdravljenja. Bolniki predhodno niso smeli prejeti sistemskega zdravljenja ali lokaliziranega (na jetra usmerjenega) zdravljenja za metastatski melanom uvee, razen predhodne kirurške resekcije zaradi oligometastatske bolezni. Bolnike so izključili ob prisotnosti simptomatske ali nezdravljene metastaze v možganih, simptomatskega kongestivnega srčnega popuščanja, intervala QT, korigiranega s Fredericiajevo formulo ($QTcF - QT \text{ interval corrected by Fridericia's formula}$) > 470 ms ali prirojenega sindroma podaljšanega intervala QT, akutnega miokardnega infarkta ali nestabilne angine pectoris manj kot 6 mesecev pred začetkom zdravljenja.

Bolnike so randomizirali (2 : 1) na prejetje tebentafuspa enkrat na teden z intravensko infuzijo v skladu s priporočenim režimom odmerjanja za posamezne bolnike iz poglavja 4.2 ali na prejetje zdravila po izboru raziskovalca (pembrolizumab, ipilimumab ali dakarbazin) v odobrenih odmerkih teh zdravil do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Bolniki so zdravljeni s tebentafuspom, pembrolizumabom ali ipilimumabom lahko prejeli tudi po napredovanju bolezni, če so bili klinično stabilni, so imeli klinične koristi in niso imeli znakov nesprejemljive toksičnosti po oceni raziskovalca. Dovoljeni so bili premori med zdravljenjem, ki so trajali do 2 zaporedna tedna. Randomizacija je bila stratificirana glede na stanje laktat dehidrogenaze (LDH), ki je znan prognostični dejavnik pri neresektabilnem ali metastatskem melanomu uvee.

Primarni izid učinkovitosti je bil celokupno preživetje (OS – overall survival) pri vseh bolnikih, ki so jih randomizirali v študiji. Tumorje so ocenili vsakih 12 tednov. Dodaten izid učinkovitosti je bil preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression free survival) po oceni raziskovalca. Randomizirali so skupno 378 bolnikov; 252 v skupino, zdravljeno s tebentafuspom, in 126 v skupino, zdravljeno z zdravilom po izboru raziskovalca (pembrolizumab: 82 %; ipilimumab: 12 %; ali dakarbazin: 6 %). Mediana starost je bila 64 let (razpon od 23 do 92 let); 49,5 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 87 % je bilo belcev, 50 % je bilo žensk. Ocena stanja zmogljivosti po ECOG ob izhodišču je bila 0 (72 %) ali 1 (20,4 %) ali 2 (0,3 %), 36 % bolnikov je imelo zvišane ravni LDH in 95 % jih je imelo metastaze v jetrih.

V tej študiji IMCgp100-202 je 43 % bolnikov prejelo zdravljenje tudi po napredovanju med zdravljenjem s tebentafuspom, pri čemer niso opazili nobenih novih signalov v zvezi z varnostjo. Mediano trajanje zdravljenja s tebentafuspom po napredovanju je bilo 8 tednov. Od vseh infuzij tebentafuspa med študijo so jih 21,5 % dali po napredovanju.

Po zaključku primarne analize učinkovitosti je bil bolnikom iz skupine z zdravilom po izboru raziskovalca dovoljen prehod na zdravljenje s tebentafuspom. Z medianim trajanjem spremljanja 22,4 meseca je bilo posodobljeno OS še naprej ugodnejše v skupini s tebentafuspom (razmerje ogroženosti = 0,58; 95-odstotni IZ: 0,44; 0,77). V času analize je 16 bolnikov prešlo na zdravljenje s tebentafuspom.

Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 4 in na sliki 1. Slika 1 prikazuje analizo 3-letnega spremljanja. V času te analize je 16 bolnikov iz kontrolne skupine prešlo na zdravljenje s tebentafuspom.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti v študiji IMCgp100-202

Primarni in sekundarni opazovani dogodki	Zdravilo KIMMTRAK (n = 252)	Zdravilo po izboru raziskovalca (n = 126)
Celokupno preživetje (OS) ¹		
Število smrti	87 (34,5 %)	63 (50 %)
Mediana v mesecih (95-odstotni IZ)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
HR (95-odstotni IZ) ^{2, 4}	0,51 (0,37; 0,71)	
Stratificirana vrednost p log-rank ²	p = < 0,0001	
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) ^{3, 4}		
Število (%) bolnikov z dogodkom	198 (78,6 %)	97 (77 %)
Mediana v mesecih (95-odstotni IZ)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (95-odstotni IZ) ⁴	0,73 (0,58; 0,94)	
Stratificirana vrednost p log-rank ²	p = 0,0139	
Stopnja objektivnega odziva (ORR) ⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95-odstotni IZ	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Popolni odziv (CR)	1 (0,4)	0
Delni odziv (PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Stabilna bolezen (SD) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Mediano trajanje odziva		
Meseci (95-odstotni IZ)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7; –)

IZ = interval zaupanja; HR = razmerje ogroženosti (*hazard ratio*)

¹ Pri vnaprej opredeljeni vmesni analizi so opazili 150 dogodkov OS, mejno vrednost p za potrditev učinkovitosti (0,006) pa so določili z Lan-Demetsovo funkcijo porabe alfa (*Lan-Demets alpha spending function*) z mejno vrednostjo tipa O'Brien-Fleming.

² Dvostranska vrednost p na podlagi testa log-rank, stratificirana glede na LDH.

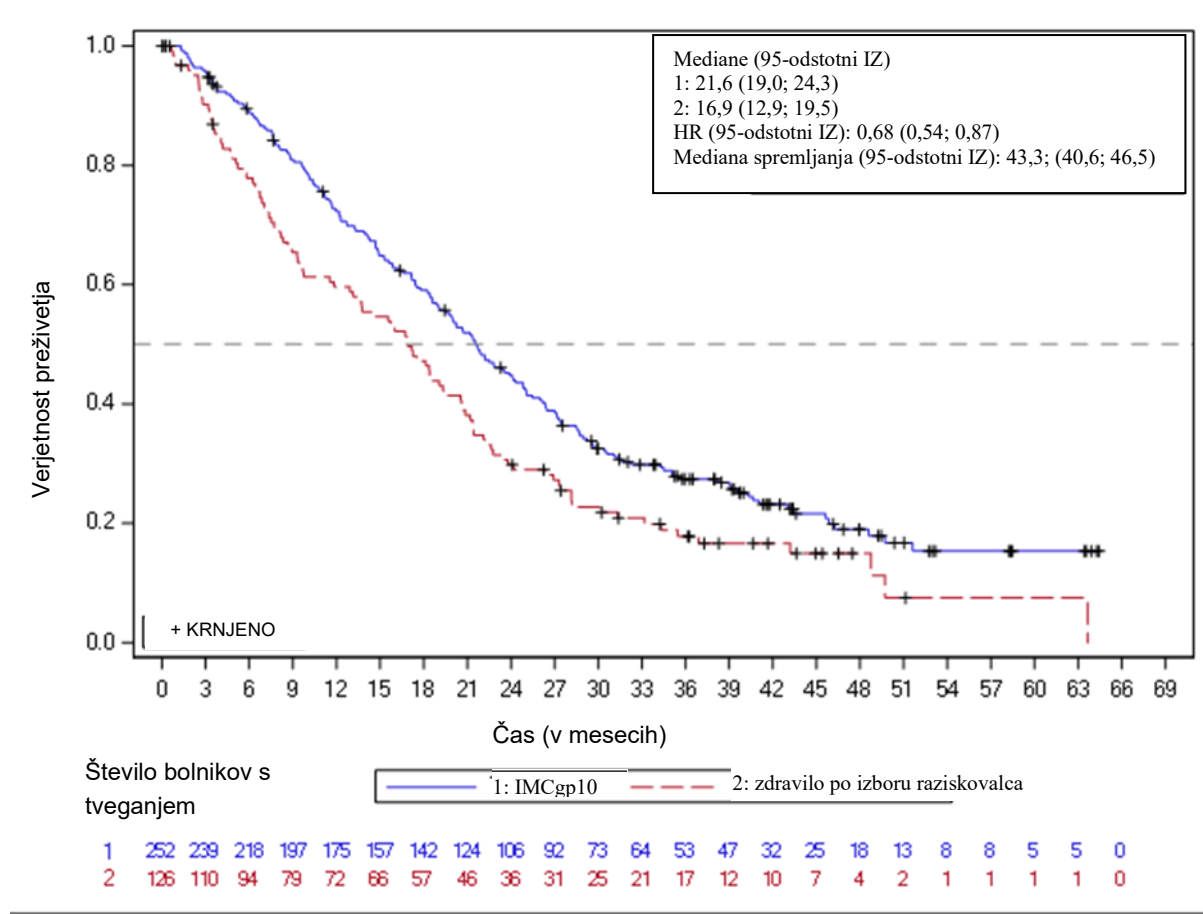
³ Po oceni raziskovalca z uporabo meril RECIST v1.1.

⁴ Razmerje ogroženosti je iz modela sorazmernih ogroženosti, stratificiranega glede na stanje LDH.

⁵ Na podlagi ≥ 24 tednov.

⁶ Posodobljeno na podlagi tega, da so vsi bolniki imeli priložnost opraviti najmanj 3 radiološka ocenjevanja.

Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v študiji IMCgp100-202 (analiza 3 letnega spremljanja) – populacija ITT



IZ = interval zaupanja; HR = razmerje ogroženosti (hazard ratio); IMCgp100 = tebentafusp; ITT (Intent-to-treat) = predvideni za zdravljenje.

Po 3 letih spremljanja tebentafusp še naprej zagotavlja pomembno korist za preživetje v primerjavi z zdravilom po izboru raziskovalca.

Študija IMCgp100-102: Predhodno zdravljen metastatski melanom uvee

Študija IMCgp100-102 je bila odprta, multicentrična študija 2. faze, v kateri je sodelovalo 127 bolnikov, ki so jih zdravili v skladu z režimom odmerjanja, priporočenim v poglavju 4.2. Bolniki so morali biti pozitivni na HLA-A*02:01. Bolniki so bili primerni, če je bolezen pri njih napredovala po najmanj 1 ali več predhodnih linijah zdravljenja, usmerjenega na jetra, ali sistemskega zdravljenja, vključno z zaviralci imunskih kontrolnih točk pri metastatski bolezni. Bolnike so izključili v primeru klinično pomembne srčne bolezni in prisotnosti simptomatske ali nezdravljene metastaze v možganih.

Glavna merila izida učinkovitosti so vključevala potrjen ORR na podlagi neodvisnega centralnega pregleda (ICR – Independent Central Review) z uporabo meril za ocenjevanje odziva pri čvrstih tumorjih (RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1. Sekundarni izidi učinkovitosti so vključevali PFS, DCR, DOR in OS.

Mediana starost je bila 61 let, 50 % je bilo žensk, 99 % je bilo belcev, ocena zmogljivosti po ECOG je bila 0 (70 %) ali 1 (30 %) in 96 % bolnikov je imelo metastazo v jetrih. Predhodna zdravljenja so vključevala imunoterapijo (73 % bolnikov), vključno z zaviralci imunskih kontrolnih točk (PD-1/PD-L1: 65 %; CTLA-4: 31 %), in na jetra usmerjeno zdravljenje pri 45 %. Rezultati učinkovitosti iz študije IMCgp100-102 so povzeti v preglednici 5.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti v študiji IMCgp100-102

Primarni in sekundarni opazovani dogodki	Zdravilo KIMMTRAK (n = 127)
Stopnja potrjenega objektivnega odziva¹	6 (4,7 %)
(95-odstotni IZ)	(1,8 %; 10 %)
Popolni odziv (CR)	0
Delni odziv (PR)	6 (4,7 %)
Stabilna bolezen (SD) ²	23 (18,1 %)
Mediano trajanje odziva	
Meseci (95-odstotni IZ)	8,7 (5,6; 24,5)

¹ Ocena na podlagi neodvisnega centralnega pregleda z uporabo meril RECIST v1.1.

² Na podlagi ≥ 24 tednov.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom KIMMTRAK za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju očesnega melanoma (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnostiAbsorpcija

Kaže, da je farmakokinetika tebentafuspa linearna in sorazmerna z odmerkom pri odmerkih v razponu od 20 mikrogramov do 68 mikrogramov. Pri bolnikih z metastatskim melanomom uvee so po intravenskem infundiranju enkrat na teden najvišje koncentracije v plazmi (C_{max}) takoj po končanem infundiranju ($t = 0,5$ ure) dosegle 4,2 ng/ml do 13,7 ng/ml. Kopičenja pri režimu odmerjanja enkrat na teden pri ciljnih terapevtskih odmerkih niso opazili.

Porazdelitev

Porazdelitev tebentafuspa ni bila obsežna, volumen porazdelitve pa je bil primerljiv z volumenom krvi (5,25 l).

Biotransformacija

Presnovne poti tebentafuspa niso opredelili. Tako kot za druga beljakovinska zdravila se pričakuje, da se bo tudi tebentafusp po katabolnih poteh razgradil na majhne peptide in aminokisline.

Izločanje

Poti izločanja tebentafuspa niso natančno opredelili. Glede na velikost molekule, ki je blizu mejne velikosti, pri kateri ni več mogoča glomerulna filtracija, se majhne količine tebentafuspa lahko izločijo z urinom.

Po dajanju tebentafuspa bolnikom z metastatskim melanomom uvee je bil ocenjeni sistemski očistek 4,29 l/d, s končnim razpolovnim časom od 6 do 8 ur.

Posebne populacije

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da telesna masa (od 43 do 163 kg), spol, rasa in starost (od 23 do 91 let) niso imeli pomembnega vpliva na očistek tebentafuspa.

Okvara ledvic

Uradnih farmakokinetičnih študij tebentafuspa pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Pri bolnikih z blago (očistek kreatinina [CrCl] od 60 do 89 ml/min) do zmerno (CrCl od 30 do 59 ml/min) okvaro ledvic niso opazili nobenega vpliva na parametre varnosti ali učinkovitosti, zato prilagajanje odmerka ni potrebno. Podatki za bolnike (< 5 %) z zmerno okvaro ledvic so omejeni, podatki za bolnike s hudo okvaro ledvic (CrCl < 30 ml/min) pa niso na voljo.

Okvara jeter

Uradnih farmakokinetičnih študij tebentafuspa pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Populacijske farmakokinetične analize so pokazale, da zvišane vrednosti ALT/AST ob izhodišču in med zdravljenjem niso vplivale na farmakokinetiko tebentafuspa. Prilagajanje odmerka na podlagi vrednosti ALT/AST ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tebentafusp je za človeka specifičen protein in živalskih vrst, pri katerih bi lahko raziskali predklinično toksikologijo tebentafuspa, ni.

Študij kancerogenosti, genotoksičnosti ali vpliva na razvoj in razmnoževanje s tebentafuspom niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina monohidrat (E330)
dinatrijev hidrogenfosfat (E339)
manitol (E421)
trehaloza
polisorbat 20 (E432)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta.

Po odprtju

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo po odprtju razredčiti in infundirati takoj.

Po pripravi raztopine za infundiranje

Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz brombutilne gume in snemljivo zaporko iz aluminija/plastike, ki vsebuje 0,5 ml koncentrata.

Velikost pakiranja 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Splošni varnostni ukrepi

Raztopino za infundiranje mora pripraviti zdravstveni delavec, ki mora med ravnanjem s tem zdravilom ves čas uporabljati ustrezno aseptično tehniko.

Za redčenje in pripravo raztopin za odmerjanje uporabljajte aseptično tehniko.

Za pripravo odmerkov zdravila KIMMTRAK raztopina za infundiranje ne smete uporabljati zaprtih sistemov za prenos zdravil (CTDS – closed system transfer device).

Parenteralna zdravila in infuzijske vrečke je treba pred dajanjem zdravila vizualno pregledati glede delcev in spremembe barve, če raztopina in vsebnik to dopuščata.

Priprava

Zdravilo KIMMTRAK je treba pred intravenskim dajanjem razredčiti.

Pred pripravo zdravila KIMMTRAK za dajanje se prepričajte, da so na voljo naslednji pripomočki:

- 1-ml sterilne brizge z oznakami na 2 decimalni mesti;
- sterilne igle;
- humani albumin – uporabite koncentracijo, ki je lokalno na voljo. Te koncentracije med drugim vključujejo 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l);
- 100-ml infuzijsko vrečko, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje:
 - infuzijska vrečka mora biti izdelana iz poliolefinov (PO) [kot sta polietilen (PE) in polipropilen (PP)] ali polivinilklorida (PVC);
- sterilni apirogeni infuzijski set z 0,2-mikronskim linijskim filtrom z majhno vezavo beljakovin za dajanje končne raztopine iz infuzijske vrečke.

Redčenje in dajanje

Za pripravo končnega odmerka zdravila KIMMTRAK je potreben postopek, ki je sestavljen iz 2 korakov:

1. korak: Priprava infuzijske vrečke

Z uporabo aseptične tehnike pripravite infuzijsko vrečko na naslednji način:

- a. Z 1-ml brizgo in sterilno iglo povlecite izračunani volumen humanega albumina v brizgo (glejte preglednico 6 spodaj) in ga dodajte v 100-ml infuzijsko vrečko z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, da dobite končno koncentracijo humanega albumina od 225 mikrogramov/ml do 275 mikrogramov/ml.

Preglednica 6: Primeri koncentracij humanega albumina in primernih volumnov za odvzem

Koncentracija humanega albumina	Razpon primernih volumnov za dodajanje v 100-ml infuzijsko vrečko za koncentracijo humanega albumina od 225 mikrogramov/ml do 275 mikrogramov/ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (od 0,57 ml do 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (od 0,45 ml do 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (od 0,12 ml do 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (od 0,09 ml do 0,11 ml)

- b. Previdno homogenizirajte razredčeno raztopino z naslednjimi koraki:
- Obrnite infuzijsko vrečko na glavo, tako da je vhodna odprtina na vrhu vrečke, in potrkajte po stranskem delu pritrjene cevke, da zagotovite, da celotna preostala raztopina steče v glavno raztopino.
 - Previdno premešajte, tako da vrečko najmanj 5-krat obrnete po dolžini za 360 stopinj glede na položaj, ko je obrnjena na glavo. Infuzijske vrečke NE stresajte.
 - Ponovite koraka (i) in (ii) še trikrat.

2. korak: Priprava raztopine zdravila KIMMTRAK za infundiranje

- Z 1-ml brizgo in sterilno iglo povlecite potrebni volumen zdravila KIMMTRAK 100 mikrogramov/0,5 ml glede na potrebni odmerek (naveden v preglednici 7 spodaj) in ga dodajte v pripravljeno 100-ml infuzijsko vrečko, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje in humani albumin.
- NE izpirajte igle in brizge med prenosom. Vialo, ki vsebuje neuporabljen del zdravila KIMMTRAK, zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Iz vialo ne pripravite več kot enega odmerka.

Preglednica 7: Volumni zdravila KIMMTRAK, ki jih je treba dodati v infuzijsko vrečko

Dan zdravljenja	Odmerek zdravila KIMMTRAK (v mikrogramih)	Volumen zdravila KIMMTRAK (v ml)
1. dan	20	0,10
8. dan	30	0,15
15. dan in nato enkrat na teden	68	0,34

- Premešajte infuzijsko vrečko po postopku, ki je opisan v koraku 1b.

Dajanje

- Zdravilo KIMMTRAK dajte samo z intravenskim infundiranjem.
- Po namenski intravenski liniji takoj dajte infuzijo, ki naj traja od 15 do 20 minut. Uporabiti morate sterilni apirogeni infuzijski set z 0,2-mikronskim linijskim filtrom z majhno vezavo beljakovin. Bolniku dajte celotno vsebino infuzijske vrečke z zdravilom KIMMTRAK.
- Po končani infuziji zdravila KIMMTRAK izperite infuzijsko linijo z zadostno količino sterilne 9 mg/ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da zagotovite, da boste dali celotno vsebino infuzijske vrečke. Zdravila KIMMTRAK ne smete dati s hitro intravensko infuzijo ali v obliki bolusa. Zdravila KIMMTRAK ne smete mešati z drugimi zdravili ali dajati drugih zdravil po isti intravenski liniji.

Shranjevanje pripravljene infuzijske vrečke

- Zdravilo KIMMTRAK ne vsebuje konzervansov. Vsebino pripravljene infuzijske vrečke je treba dati v 4 urah po pripravi, v kar je všteto trajanje infuzije. Med temi 4 urami mora biti infuzijska vrečka z zdravilom KIMMTRAK pri temperaturi do 30 °C.
- Če infuzijske vrečke z zdravilom KIMMTRAK ne uporabite takoj, jo shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 24 ur od časa priprave, v kar je vštet čas, potreben za segrevanje infuzijske vrečke na sobno temperaturo, in trajanje infuzije.
- Ko infuzijsko vrečko z zdravilom KIMMTRAK vzamete iz hladilnika, je ne smete več vrniti vanj. Neuporabljeno raztopino zdravila KIMMTRAK, ki je bila shranjena dlje časa, kot je priporočeno, zavrzite.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1630/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01. April 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila KIMMTRAK na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega programa je pojasniti postopek spremljanja in omogočiti hitro diagnosticiranje in zdravljenje sindroma sproščanja citokinov (CRS) za zmanjšanje njegove resnosti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, kjer se trži zdravilo KIMMTRAK, vsi zdravstveni delavci in bolniki, ki bodo predvidoma predpisovali oziroma uporabljali zdravilo KIMMTRAK, dostop do naslednjega izobraževalnega gradiva oziroma da prejmejo to gradivo:

- izobraževalno gradivo za zdravnike,
- paket izobraževalnih gradiv za bolnike.

Izobraževalno gradivo za zdravnike:

povzetek glavnih značilnosti zdravila,

vodnik za zdravstvene delavce glede zdravljenja.

Vodnik za zdravstvene delavce glede zdravljenja:

- podrobne informacije o tem, kako spremljati bolnike pri prvih treh infuzijah in nadaljnjih infuzijah;
- podrobne informacije o tem, kako zmanjšati tveganje za hipotenzijo, povezano s CRS;
- opis simptomov CRS, vključno z resnostjo, pogostnostjo, časom do pojava, zdravljenjem in izzvenenjem, pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom KIMMTRAK;
- podrobne informacije o tem, kako obvladati CRS glede na stopnjo resnosti, kar vključuje priporočilo glede dajanja premedikacije s kortikosteroidom pri CRS stopnje ≥ 2 , ki je persistenten ali se ponavlja, ali katerem koli CRS stopnje 3;
- opis razporeda preiskav EKG in zahtev za obvladovanje na podlagi rezultatov EKG;
- priporočilo za skrbno spremljanje bolnikov s srčno boleznijo, podaljšanjem intervala QT in dejavniki tveganja za srčno popuščanje;
- informacije o pomembnosti seznanjanja bolnikov s tveganjem za CRS in tem, da se morajo ob pojavu simptomov CRS nemudoma posvetovati z zdravnikom ali medicinsko sestro;
- informacije o pomembnosti poročanja o neželenih učinkih s podrobnostmi o načinu poročanja.

Paket izobraževalnih gradiv za bolnike:

- navodilo za uporabo,
- vodnik za bolnike.

Vodnik za bolnike:

- informacije o tveganju za CRS, povezanem z zdravilom KIMMTRAK, z opisom simptomov;
- informacije o tem, kako pomembno je, da se bolnik ob pojavu simptomov CRS nemudoma posvetuje z zdravnikom ali medicinsko sestro;
- podrobne informacije o tem, kaj lahko bolnik pričakuje v zvezi z načrtovanim spremljanjem;

- informacije o pomembnosti poročanja o neželenih učinkih s podrobnostmi o načinu poročanja.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

KIMMTRAK 100 mikrogramov/0,5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
tebentafusp

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,5-ml viala vsebuje 100 mikrogramov tebentafuspa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Citronska kislina monohidrat (E330), dinatrijev hidrogenfosfat (E339), manitol (E421), trehaloza, polisorbit 20 (E432) in voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po redčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2°C - 8 °C).
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1630/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

KIMMTRAK 100 mikrogramov/0,5 ml sterilni koncentrat
tebentafusp
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

KIMMTRAK 100 mikrogramov/0,5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje tebentafusp

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo KIMMTRAK in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo KIMMTRAK
3. Kako dajemo zdravilo KIMMTRAK
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila KIMMTRAK
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo KIMMTRAK in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo KIMMTRAK vsebuje učinkovino **tebentafusp**. Tebentafusp je zdravilo proti raku, izdelano iz dveh različnih beljakovin, spojenih skupaj. Ena od teh beljakovin prepozna in se veže na antigen (ciljno beljakovino), imenovan „gp100“. Gp100 je v visokih ravneh prisoten v rakavih celicah melanoma uvee. Druga beljakovina prepozna in se veže na beljakovino, imenovano CD3. CD3 najdemo na določenih celicah imunskega sistema telesa. Z vezavo na gp100 in CD3 zdravilo KIMMTRAK aktivira vaš imunski sistem, da prepozna in uniči rakave celice.

Zdravilo KIMMTRAK uporabljamo za zdravljenje odraslih z redkim rakom očesa, ki ga imenujemo „**melanom uvee**“. Zdravilo uporabljamo, kadar je melanom uvee zrasel kljub lokalnemu zdravljenju ali pa se je razširil na druge dele telesa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo KIMMTRAK

Ne uporabljajte zdravila KIMMTRAK, če ste **alergični** na tebentafusp ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če niste prepričani, ali ste alergični na katero od sestavin, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prejmete zdravilo KIMMTRAK.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila KIMMTRAK se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro glede vseh svojih zdravstvenih stanj, zlasti če imate naslednje:

- težave s srcem, vključno s spremembo električne aktivnosti vašega srca (podaljšanje intervala QT).

Zdravnik bo pred zdravljenjem morda naročil krvno preiskavo, imenovano genotipizacija HLA, da bi ugotovil, ali je zdravilo KIMMTRAK primerno za vas.

Preden prejmete zdravilo KIMMTRAK, obvestite zdravnika, če jemljete kortikosteroidna zdravila za zdravljenje insuficience nadledvične žleze (imenovane tudi „Addisonova bolezen“). Zdravnik bo morda moral prilagoditi vaš odmerek kortikosteroida med zdravljenjem z zdravilom KIMMTRAK.

Nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro ali poiščite nujno medicinsko pomoč, če med zdravljenjem ali po njem opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- vročina, omotica, vrtoglavost. To so lahko simptomi resnega stanja, ki ga imenujemo **sindrom sproščanja citokinov**. Drugi simptomi sindroma sproščanja citokinov so oteženo dihanje, občutek siljenja na bruhanje, bruhanje, utrujenost, bolečine v mišicah, bolečine v sklepih, otekanje, nizek krvni tlak, hiter srčni utrip ali glavobol;
- srbeča koža, izpuščaj, huda koprivnica (srbeče podkožne otekline), lupljenje ali luščenje kože ali otekanje telesa in/ali kože okrog oči, kar so lahko simptomi **kožnih reakcij**.
- težave s srcem, kot so hiter ali nepravilen srčni utrip ali sprememba električne aktivnosti srca, ki lahko povzroči resne nepravilne srčne ritme, ki se lahko kažejo kot palpitacije, kratka sapa, vrtoglavica ali omotica ali bolečine v prsnem košu.

Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta spremljala glede znakov in simptomov teh reakcij med prejemanjem vsakega odmerka in po njem. Če boste imeli kakršne koli hude težave, se lahko zdravljenje začasno prekine in ponovno začne, ko se boste počutili bolje.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 18 let. Na voljo je namreč le malo podatkov o tem, kako dobro deluje pri tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo KIMMTRAK

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravila KIMMTRAK ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če se z zdravnikom strinjata, da koristi jemanja zdravila odtehtajo vsa možna tveganja. Če ste ženska, ki lahko zanosi, vas bosta zdravnik ali medicinska sestra prosila, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom KIMMTRAK opravite test nosečnosti. Če med zdravljenjem z zdravilom KIMMTRAK zanosite, nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Kontracepcija

Če ste ženska v rodni dobi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo za preprečevanje nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom KIMMTRAK in še najmanj 1 teden po zadnjem odmerku. Z zdravnikom se posvetujte o najprimernejši metodi kontracepcije.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom KIMMTRAK ne smete dojiti. Ni znano, ali zdravilo KIMMTRAK prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Malo verjetno je, da bi zdravilo KIMMTRAK vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev. Če se med zdravljenjem s tem zdravilom počutite slabo, ne smete upravljati vozil ali strojev, dokler se znova ne počutite dobro.

Zdravilo KIMMTRAK vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

3. Kako dajemo zdravilo KIMMTRAK

To zdravilo vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra v bolnišnici ali ambulantni.

Pred vsako infuzijo zdravila KIMMTRAK vam bodo morda dali tekočine po infuziji (kapalni infuziji), da bi preprečili nizek krvni tlak zaradi sindroma sproščanja citokinov (glejte poglavji 2 in 4).

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta zdravilo KIMMTRAK dala v obliki infuzije (kapalne infuzije) v veno (intravensko), ki bo trajala od 15 do 20 minut. Zdravilo KIMMTRAK boste prejeli **enkrat na teden**, dokler bo zdravnik menil, da vam zdravljenje koristi.

Priporočeni odmerek zdravila KIMMTRAK je:

- 1. dan: 20 mikrogramov;
- 8. dan: 30 mikrogramov;
- 15. dan: 68 mikrogramov;

Zatem enkrat na teden: 68 mikrogramov.

Prve tri odmerke boste prejeli v bolnišnici. Med zdravljenjem in še **najmanj 16 ur** po vsakem odmerku vas bodo spremljali glede morebitnih neželenih učinkov.

Če prvi trije odmerki ne bodo povzročili nobenih resnih ali neobvladljivih neželenih učinkov, boste naslednje odmerke lahko prejeli v ambulantni. Med zdravljenjem in še najmanj 60 minut po vsakem odmerku vas bodo spremljali glede morebitnih neželenih učinkov. Če ste prejeli ambulantno zdravljenje z zdravilom KIMMTRAK vsaj 3 mesece brez premora, daljšega od 2 tednov, se lahko spremljanje po vsakem odmerku skrajša na najmanj 30 minut.

Če zamudite termin za naslednji odmerek zdravila KIMMTRAK, se takoj, ko je mogoče, posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, da se dogovorite za nov termin.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro ali poiščite nujno medicinsko pomoč, če med zdravljenjem ali po njem opazite katerega od naslednjih zelo pogostih neželenih učinkov:

- vročina, omotica, vrtoglavost. To so lahko simptomi resnega stanja, ki ga imenujemo „sindrom sproščanja citokinov“. Drugi simptomi sindroma sproščanja citokinov so oteženo dihanje, občutek siljenja na bruhanje, bruhanje, utrujenost, bolečine v mišicah, bolečine v sklepih, otekanje, nizek krvni tlak, hiter srčni utrip ali glavobol. Ti simptomi se večinoma pojavijo po prvih treh infuzijah;
- srbeča koža, izpuščaj, huda koprivnica (srbeča podkožna oteklina), lupljenje ali luščenje kože, otekanje telesa in/ali kože okrog oči, kar so lahko simptomi kožnih reakcij. Ti simptomi se večinoma pojavijo po prvih treh infuzijah;
- težave s srcem, kot so hiter ali nepravilen srčni utrip ali sprememba električne aktivnosti srca, ki lahko povzroči resne nepravilne srčne ritme, ki se lahko kažejo kot palpitacije, kratka sapa, vrtoglavica ali omotica ali bolečine v prsnem košu.

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje apetita
- zbadanje, mravljinčenje ali odrevenelost katerega koli dela telesa
- kašelj

- driska
- zaprtje
- prebavne motnje
- bolečina v trebuhu
- mrzlica
- težave s spanjem (nespečnost)
- gripi podobni simptomi
- nespečnost
- zardevanje kože
- visok krvni tlak
- suha koža
- spremembe barve kože
- rdečina na koži
- znižana raven fosfata v krvi
- znižana raven magnezija v krvi
- znižana raven natrija v krvi
- znižana raven kalcija v krvi
- znižana raven kalija v krvi
- znižana raven hemoglobina v krvi
- zvišane ravni jetrnih encimov v krvi, kar je lahko znak težav z jetri
- zvišane ravni bilirubina v krvi, kar je lahko znak težav z jetri
- zvišana raven pankreasnega encima lipaze v krvi, kar je lahko znak težav s trebušno slinavko
- zmanjšano število belih krvnih celic v krvi
- bolečina v hrbtu, rokah ali nogah

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- vnetje nosu in žrela
- bolečina v ustih in žrelu
- izguba las in dlak
- prekomerno znojenje ponoči
- tesnoba
- spremembe sposobnosti okušanja
- spremembe ali nepravilnosti bitja srca
- kratka sapa
- mišični krči
- zvišana raven pankreasnega encima amilaze v krvi
- zvišana raven kreatinina v krvi, kar je lahko znak težav z ledvicami
- zvišana raven jetrnega encima gama-glutamyltransferaze v krvi
- povečano število belih krvnih celic v krvi
- zvišana raven jetrnih encimov v krvi
- zvišana raven alkalne fosfataze v krvi
- zvišana raven glukoze v krvi

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zvišane ravni kalija, fosfatov in sečne kisline v krvi, kar so znaki odmiranja rakavih celic
- nelagodje ali bolečina v prsnem košu, kar je lahko znak težav s srcem
- srčno popuščanje (kratka sapa, nelagodje v prsnem košu, otekanje nog in gležnjev)
- spremembe električne aktivnosti srca, ki lahko povzročijo resne nepravilne srčne ritme

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v

[Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila KIMMTRAK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na viali in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte viale shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, jo lahko shranjujete pri temperaturi do 30 °C največ 4 ure oziroma 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, v kar se šteje čas od priprave/redčenja do konca dajanja.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja (tj. delce, spremembo barve).

Morebitnega neuporabljenega zdravila ne smete shraniti za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo KIMMTRAK

- Učinkovina je tebentafusp. Ena viala z 0,5 ml koncentrata vsebuje 100 mikrogramov tebentafuspa.
- Druge sestavine zdravila so citronska kislina monohidrat (E330), dinatrijev hidrogenfosfat (E339), manitol (E421), trehaloza, polisorbit 20 (E432) in voda za injekcije (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila KIMMTRAK in vsebina pakiranja

Zdravilo KIMMTRAK koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) je bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina v enoodmerni viali.

Velikost pakiranja je 1 steklena viala na škatlo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

BE, BG, CZ, DE, DK, EE, IE, FR, HR, IT, CY,
LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI,
SK, FI, SE, UK-NI:

Immunocore Ireland Limited

Ирландия/Irsko/Irland/Ιρλανδία/Iirimaa/Irlanti/Irl
ande/Irška/Irország/Irland/Irlanda/Airija/Īrija/L-
Irlanda/Ierland/Irlandia/Írsko/Irška

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

EL:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: Pred uporabo preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Splošni varnostni ukrepi

Raztopino za infundiranje mora pripraviti zdravstveni delavec, ki mora med ravnanjem s tem zdravilom ves čas uporabljati ustrezno aseptično tehniko.

Za pripravo odmerkov zdravila KIMMTRAK raztopina za infundiranje ne smete uporabljati zaprtih sistemov za prenos zdravil (CTDS – closed system transfer device).

Parenteralna zdravila in infuzijske vrečke je treba pred dajanjem zdravila vizualno pregledati glede delcev in spremembe barve, če raztopina in vsebnik to dopuščata.

Priprava

Zdravilo KIMMTRAK je treba pred intravenskim dajanjem razredčiti. Vsaka viala zdravila KIMMTRAK se lahko uporabi le za en odmerek. Viale zdravila KIMMTRAK NE smete stresati.

Pred pripravo zdravila KIMMTRAK za dajanje se prepričajte, da so na voljo naslednji pripomočki:

- 1-ml sterilne brizge z oznakami na 2 decimalni mesti;
- sterilne igle;
- humani albumin – uporabite koncentracijo, ki je lokalno na voljo. Te koncentracije med drugim vključujejo 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l);

- 100-ml infuzijsko vrečko, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje;
 - infuzijska vrečka mora biti izdelana iz poliolefinov (PO) [kot sta polietilen (PE) in polipropilen (PP)] ali polivinilklorida (PVC);
- sterilni aprotogeni infuzijski set z 0,2-mikronskim linijskim filtrom z majhno vezavo beljakovin za dajanje končne raztopine iz infuzijske vrečke.

Redčenje in dajanje

Za pripravo končnega odmerka zdravila KIMMTRAK je potreben postopek, ki je sestavljen iz 2 korakov:

1. korak: Priprava infuzijske vrečke

Z uporabo aseptične tehnike pripravite infuzijsko vrečko na naslednji način:

- Z 1-ml brizgo in sterilno iglo povlecite izračunani volumen humanega albumina v brizgo (glejte preglednico 1 spodaj) in ga dodajte v 100-ml infuzijsko vrečko z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, da dobite končno koncentracijo humanega albumina od 225 mikrogramov/ml do 275 mikrogramov/ml.

Preglednica 1: Primeri koncentracij humanega albumina in primernih volumnov za odvzem

Koncentracija humanega albumina	Razpon primernih volumnov za dodajanje v 100-ml infuzijsko vrečko za koncentracijo humanega albumina od 225 mikrogramov/ml do 275 mikrogramov/ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (od 0,57 ml do 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (od 0,45 ml do 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (od 0,12 ml do 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (od 0,09 ml do 0,11 ml)

- Previdno homogenizirajte razredčeno raztopino z naslednjimi koraki:
 - Obrnite infuzijsko vrečko na glavo, tako da je vhodna odprtina na vrhu vrečke, in potrkajte po stranskem delu pritrjene cevke, da zagotovite, da celotna preostala raztopina steče v glavno raztopino.
 - Previdno premešajte, tako da vrečko najmanj 5-krat obrnete po dolžini za 360 stopinj glede na položaj, ko je obrnjena na glavo. Infuzijske vrečke NE stresajte.
 - Ponovite koraka (i) in (ii) še trikrat.

2. korak: Priprava raztopine zdravila KIMMTRAK za infundiranje

- Z 1-ml brizgo in sterilno iglo povlecite potrebni volumen zdravila KIMMTRAK 100 mikrogramov/0,5 ml glede na potrebni odmerek (naveden v preglednici 2 spodaj) in ga dodajte v pripravljeno 100-ml infuzijsko vrečko, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje in humani albumin.
- NE izpirajte igle in brizge med prenosom. Vialo, ki vsebuje neuporabljen del zdravila KIMMTRAK, zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Iz vialo ne pripravite več kot enega odmerka.

Preglednica 2: Volumni zdravila KIMMTRAK, ki jih je treba dodati v infuzijsko vrečko

Dan zdravljenja	Odmerek zdravila KIMMTRAK (v mikrogramih)	Volumen zdravila KIMMTRAK (v ml)
1. dan	20	0,10
8. dan	30	0,15
15. dan in nato enkrat na teden	68	0,34

- e. Premešajte infuzijsko vrečko po postopku, ki je opisan v koraku 1b.

Dajanje

- Zdravilo KIMMTRAK dajte samo z intravenskim infundiranjem.
- Po namenski intravenski liniji takoj dajte infuzijo, ki naj traja od 15 do 20 minut. Uporabiti morate sterilni apirogeni infuzijski set z 0,2-mikronskim linijskim filtrom z majhno vezavo beljakovin. Bolniku dajte celotno vsebino infuzijske vrečke z zdravilom KIMMTRAK.
- Po končani infuziji zdravila KIMMTRAK izperite infuzijsko linijo z zadostno količino sterilne 9 mg/ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da zagotovite, da boste dali celotno vsebino infuzijske vrečke. Zdravila KIMMTRAK ne smete dati s hitro intravensko infuzijo ali v obliki bolusa. Zdravila KIMMTRAK ne smete mešati z drugimi zdravili ali dajati drugih zdravil po isti intravenski liniji.

Shranjevanje pripravljene infuzijske vrečke

- Zdravilo KIMMTRAK ne vsebuje konzervansov. Vsebinsko pripravljene infuzijske vrečke je treba dati v 4 urah po pripravi, v kar je všteto trajanje infuzije. Med temi 4 urami mora biti infuzijska vrečka z zdravilom KIMMTRAK pri temperaturi do 30 °C.
- Če infuzijske vrečke z zdravilom KIMMTRAK ne uporabite takoj, jo shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 24 ur od časa priprave, v kar je vštet čas, potreben za segrevanje infuzijske vrečke na sobno temperaturo, in trajanje infuzije.
- Ko infuzijsko vrečko z zdravilom KIMMTRAK vzamete iz hladilnika, je ne smete več vrniti vanj. Neuporabljeno raztopino zdravila KIMMTRAK, ki je bila shranjena dlje časa, kot je priporočeno, zavržite.