ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KIMMTRAK 100 mikrogramów/0,5 mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna 0,5 mL fiolka zawiera 100 mikrogramów tebentafuspu, co odpowiada stężeniu przed rozcieńczeniem 200 mcg/mL.

Tebentafusp jest białkiem fuzyjnym, wytwarzanym technologią rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtawego roztwór w fiolce jednodawkowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy KIMMTRAK jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy KIMMTRAK powinien być podawany pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych i przygotowanego do leczenia zespołu uwalniania cytokin w warunkach, w których natychmiast dostępne jest kompletne wyposażenie do resuscytacji. Zaleca się hospitalizację przez co najmniej trzy pierwsze infuzje produktu leczniczego KIMMTRAK (patrz punkt 4.4).

Pacjenci leczeni produktem leczniczym KIMMTRAK muszą mieć genotyp HLA-A*02:01 potwierdzony za pomocą zwalidowanego testu do genotypowania HLA.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego KIMMTRAK to 20 mikrogramów w dniu 1, 30 mikrogramów w dniu 8, 68 mikrogramów w dniu 15, a następnie 68 mikrogramów raz na tydzień (patrz punkt 6.6). Należy kontynuować leczenie produktem leczniczym KIMMTRAK, gdy pacjent odnosi korzyści kliniczne oraz gdy nie występują nieakceptowalne toksyczności (patrz punkt 5.1).

Premedykacja

W celu minimalizacji ryzyka niedociśnienia związanego z zespołem uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS) należy podawać płyny dożylne przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego KIMMTRAK w oparciu o ocenę kliniczną i stan nawodnienia pacjenta.
W przypadku pacjentów z istniejącą już wcześniej niewydolnością nadnerczy otrzymujących leczenie podtrzymujące kortykosteroidami ogólnoustrojowymi należy rozważyć dostosowanie dawki kortykosteroidów w celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia.

Dostosowanie dawki

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego KIMMTRAK. Stosowanie produktu leczniczego KIMMTRAK należy wstrzymać lub przerwać w celu leczenia działań niepożądanych zgodnie z opisem w tabeli 1 i tabeli 2.

W przypadku podejrzenia CRS należy rozpoznać objawy i natychmiast je leczyć zgodnie z zaleceniami w tabeli 1. Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku ostrych reakcji skórnych, patrz tabela 2.

Tabela 1: Stopień nasilenia CRS i wytyczne dotyczące postępowania

Stopień nasilenia CRS*	Postępowanie
Stopień 1 Temperatura ≥ 38°C Bez niedociśnienia ani hipoksji	• Kontynuować leczenie i wdrożyć leczenie objawowe. Monitorować w kierunku nasilenia CRS.
Stopień 2 Temperatura ≥ 38°C Niedociśnienie, w przypadku którego uzyskuje się odpowiedź na podaż płynów i nie jest wymagane stosowanie leków wazopresyjnych. Zapotrzebowanie na tlen wymaga zastosowania niskoprzepływowej kaniuli nosowej (przepływ tlenu ≤6 L/min) lub metod niewymagających bezpośredniego kontaktu z twarzą (ang. blow-by).	• Kontynuować leczenie i w razie potrzeby podać bolus płynów dożylnych i tlen przez niskoprzepływową kaniulę nosową lub metodami niewymagającymi bezpośredniego kontaktu z twarzą. • Jeśli w ciągu 3 godzin nie nastąpi poprawa w zakresie niedociśnienia i hipoksji lub nastąpi nasilenie CRS, należy podać wysokodawkowy kortykosteroid dożylny (np. 2 mg/kg/dobę metyloprednizolonu lub jego odpowiednik). • W przypadku utrzymującego się (trwającego 2-3 godziny) lub nawracającego (występowanie CRS ≥ stopnia 2 po więcej niż jednej dawce) CRS w stopniu 2 należy podawać kortykosteroidy w premedykacji (np. deksametazon 4 mg lub odpowiednik) co najmniej 30 minut przed następną dawką

Stopień nasilenia CRS*	Postępowanie
Stopień 3 Temperatura ≥ 38°C Wymaga stosowania leku wazopresyjnego z wazopresyną lub bez wazopresyny. Wymaga stosowania wysokoprzepływowej kaniuli nosowej (przepływ tlenu >6 L/min), maski tlenowej lub maski tlenowej z rezerwuarem tlenowym, lub maski Venturiego.	• Przerwać stosowanie produktu leczniczego KIMMTRAK do czasu ustąpienia CRS i jego następstw • Podać wysokodawkowy kortykosteroid dożylny (np. 2 mg/kg/dobę metyloprednizolonu lub jego odpowiednik). • W razie potrzeby podać tocilizumab - Pacjenci o masie ciała ≤30 kg: 12 mg/kg dożylnie w ciągu 1 godziny - Pacjenci o masie ciała ≥30 kg: 8 mg/kg dożylnie w ciągu 1 godziny (dawka maksymalna 800 mg) • Leczenie produktem leczniczym KIMMTRAK należy wznowić w tej samej dawce (tj. nie zwiększać, jeśli CRS stopnia 3 wystąpił podczas początkowego zwiększania dawki; wznowić zwiększanie dawki, jeśli dawka będzie tolerowana) • W przypadku CRS stopnia 3 należy podawać kortykosteroidy w premedykacji (np. deksametazon 4 mg lub odpowiednik) co najmniej 30 minut przed następną dawką
Stopień 4 Temperatura ≥ 38°C Wymaga stosowania kilku leków wazopresyjnych (z wyłączeniem wazopresyny). Wymaga zastosowania dodatniego ciśnienia (np. CPAP, BiPAP, intubacja i wentylacja mechaniczna).	• Na stałe przerwać podawanie produktu leczniczego KIMMTRAK • Podać kortykosteroid dożylny (np. 2 mg/kg/dobę metyloprednizolonu lub jego odpowiednik)

* Na podstawie konsensusu Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) dotyczącego kryteriów klasyfikacji stopnia nasilenia CRS (Lee i wsp. 2019).

Tabela 2: Zalecenia dotyczące postępowania i modyfikacje dawki w przypadku ostrych reakcji skórnych

Działania niepożądane	Stopień nasilenia[a]	Postępowanie
Ostre reakcje skórne (patrz punkt 4.4)	Stopień 2	• Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego KIMMTRAK do czasu ustąpienia do stopnia ≤1 lub powrotu do stanu początkowego. • Podać schemat leczenia przeciwświądowego (np. pozbawiony działania uspokajającego, długo działający lek przeciwhistaminowy)

		• W przypadku wysypki objawowej, która nie reaguje na schemat leczenia przeciwświądowego, podawać miejscowo kortykosteroid. • W przypadku utrzymujących się objawów podawać steroidy ogólnoustrojowe. • Wznowić zwiększanie dawki produktu leczniczego KIMMTRAK, jeśli aktualna dawka jest mniejsza niż 68 mcg lub wznowić w tej samej dawce, jeśli zwiększanie dawki zostało zakończone
	Stopień 3	• Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego KIMMTRAK do czasu ustąpienia do stopnia ≤1 lub powrotu do stanu początkowego. • Podać miejscowy kortykosteroid i doustne kortykosteroidy. • W przypadku utrzymywania się reakcji, które nie odpowiadają na steroidy doustne, należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidu dożylnego (np. 2 mg/kg/dobę metyloprednizolonu lub jego odpowiednik) • Leczenie produktem leczniczym KIMMTRAK należy wznowić w tej samej dawce (tj. nie zwiększać, jeśli CRS stopnia 3 wystąpił podczas początkowego zwiększania dawki; wznowić zwiększanie dawki, jeśli dawka będzie tolerowana)
	Stopień 4	• Na stałe przerwać podawanie produktu leczniczego KIMMTRAK • Podać kortykosteroid dożylny (np. 2 mg/kg/dobę metyloprednizolonu lub jego odpowiednik)

[a] Na podstawie wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych instytutu National Cancer Institute (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) wersja 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego KIMMTRAK u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analiz bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne. Brak zaleceń dotyczących dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ze względu na brak danych farmakokinetycznych; dlatego dawkowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności i starannym monitorowaniem (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z chorobą serca w wywiadzie

Produktu leczniczego KIMMTRAK nie badano u pacjentów z istotną chorobą serca w wywiadzie. Pacjentów z chorobą serca, wydłużeniem odstępu QT i czynnikami ryzyka niewydolności serca należy uważnie monitorować (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy KIMMTRAK jest przeznaczony do podania dożylnego. Zalecany czas trwania infuzji to 15 do 20 minut.

Produkt leczniczy KIMMTRAK wymaga rozcieńczenia w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%), zawierającym albuminę ludzką do infuzji dożylnej. Każda fiolka produktu leczniczego KIMMTRAK jest przeznaczona do stosowania jedynie jako dawka pojedyncza. Nie wstrząsać fiolką produktu leczniczego KIMMTRAK.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania i podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Pierwsze trzy dawki leczenia

Pierwsze trzy dawki produktu leczniczego KIMMTRAK należy podać w warunkach szpitalnych z nocnym monitorowaniem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS przez co najmniej 16 godzin. Należy monitorować parametry czynności życiowych przed podaniem dawki i co najmniej co 4 godziny do ustąpienia objawów. Jeśli jest to klinicznie wskazane, należy prowadzić częstsze monitorowanie lub przedłużyć hospitalizację.

Jeśli u pacjentów wystąpi niedociśnienie stopnia 3 lub 4 w czasie którejkolwiek z pierwszych trzech infuzji produktu leczniczego KIMMTRAK, pacjentów należy monitorować co godzinę przez co najmniej 4 godziny w warunkach ambulatoryjnych przez następne trzy infuzje.

Kolejne dawki leczenia

W przypadku tolerancji dawki 68 mikrogramów (tzn. bez wystąpienia niedociśnienia stopnia ≥2 wymagającego interwencji medycznej) kolejne dawki można podawać w odpowiednich warunkach ambulatoryjnych. Należy obserwować pacjentów przez co najmniej 60 minut po każdej infuzji. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali leczenie produktem leczniczym KIMMTRAK w warunkach ambulatoryjnych przez co najmniej 3 miesiące i u których nie występowały przerwy

powyżej 2 tygodni, można zredukować monitoring ambulatoryjny po infuzji kolejnych dawek do co najmniej 30 minut.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS)

Po infuzjach tebentafuspu CRS występował u większości pacjentów. Rozpoznanie CRS najczęściej stawiano na podstawie gorączki, po której występowało niedociśnienie i sporadycznie hipoksja. Innymi często obserwowanymi objawami towarzyszącymi CRS były dreszcze, nudności, wymioty, zmęczenie i ból głowy. Wystąpienie CRS było związane z zaburzeniami czynności narządów, w tym wątroby, nerek, trzustki, serca i płuc.

W większości przypadków CRS rozpoczął się w dniu infuzji z medianą czasu do ustąpienia wynoszącą 2 dni. Gorączkę obserwowano prawie we wszystkich przypadkach CRS i u tych pacjentów zwiększenie temperatury ciała występowało na ogół w ciągu pierwszych 8 godzin po infuzji tebentafuspu. Wystąpienie CRS rzadko (1,2%) prowadziło do przerwania leczenia.

Należy monitorować pacjentów w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS przez co najmniej 16 godzin po pierwszych trzech infuzjach tebentafuspu w warunkach szpitalnych z bezpośrednim dostępem do produktów leczniczych i sprzętu do resuscytacji do leczenia CRS. W przypadku zaobserwowania CRS należy wdrożyć natychmiastowe leczenie podtrzymujące, w tym leki przeciwgorączkowe, płyny dożylne, tocilizumab lub kortykosteroidy, aby zapobiec nasileniu stopnia ciężkości zdarzenia do ciężkiego lub zagrażającego życiu, a monitorowanie należy kontynuować aż do jego ustąpienia.

W trakcie podawania kolejnych dawek należy ściśle monitorować pacjentów po podaniu leczenia w celu wczesnego wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS (patrz punkt 4.2, Sposób podawania). U pacjentów z chorobami towarzyszącymi, w tym zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, może występować zwiększone ryzyko wystąpienia następstw związanych z CRS.

Nie przebadano stosowania tebentafuspem u pacjentów z klinicznie istotną chorobą serca (patrz punkt 5.1). W zależności od utrzymywania się i stopnia nasilenia CRS należy wstrzymać lub przerwać leczenie tebentafuspem (patrz punkt 4.2, tabela 1).

Ostre reakcje skórne

Zgłaszano występowanie ostrych reakcji skórnych związanych z infuzją tebentafuspu, co może wynikać z jego mechanizmu działania oraz ekspresji gp100 w prawidłowych melanocytach w skórze. Ostre reakcje skórne głównie obejmowały wysypkę, świąd, rumień i obrzęk skórny (patrz punkt 4.8).

Ostre reakcje skórne zwykle występowały po każdej z pierwszych trzech infuzji tebentafuspu, a ich nasilenie i częstość występowania zmniejszały się wraz z upływem czasu. Większość objawów ustępowała bez konieczności stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych i bez długoterminowych następstw.

Ostre reakcje skórne można leczyć lekami przeciwhistaminowymi i miejscowymi kortykosteroidami. W przypadku utrzymujących się lub ciężkich objawów należy rozważyć podanie steroidów ogólnoustrojowych. Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji skórnych może wymagać tymczasowego opóźnienia podania kolejnych dawek tebentafuspu (patrz punkt 4.2, tabela 2).

Choroba serca

U pacjentów, którzy otrzymali leczenie tebentafuspem, obserwowano zdarzenia sercowe, takie jak tachykardia zatokowa i arytmia (patrz punkt 4.8). Pacjenci z istniejącymi wcześniej zaburzeniami sercowo-naczyniowymi mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia następstw związanych z CRS i należy ich uważnie monitorować. Każdego pacjenta z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi odpowiadającymi zdarzeniom sercowym należy zbadać i niezwłocznie leczyć. Ponadto należy zastosować odpowiednie leczenie CRS jako czynnika wyzwalającego.

Po leczeniu tebentafuspem zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.8). Leczenie tebentafuspem należy podawać z zachowaniem ostrożności u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub z predyspozycją do wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT.

U wszystkich pacjentów należy wykonać elektrokardiogram (EKG) przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia tebentafuspem w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Jeśli QTcF przekroczy 500 ms lub zwiększy się o ≥60 ms w stosunku do wartości początkowej, należy przerwać leczenie tebentafuspem, i leczyć wszelkie czynniki wyzwalające, w tym zaburzenia elektrolitowe. Należy wznowić leczenie, gdy odstęp QTcF zwiększy się do <500 ms lub będzie <60 ms od wartości początkowej. W zależności od utrzymywania się i stopnia nasilenia zdarzenia sercowego i powiązanego CRS należy wstrzymać lub przerwać leczenie tebentafuspem (patrz punkt 4.2, tabela 1).

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie stosowania tebentafuspu i przez co najmniej 1 tydzień po ostatniej dawce leczenia tebentafuspem (patrz punkt 4.6).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na mL, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji tebentafuspu z innymi lekami.

Rozpoczęcie leczenia tebentafuspem powoduje przejściowe uwalnianie cytokin, które mogą hamować enzymy CYP450. Największe ryzyko interakcji typu lek-lek występuje w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu pierwszych trzech dawek tebentafuspu u pacjentów otrzymujących jednocześnie substraty CYP450, w szczególności charakteryzujące się wąskim indeksem terapeutycznym. U tych pacjentów należy monitorować działanie toksyczne (np. warfaryna) lub stężenie leku (np. cyklosporyna). W razie potrzeby należy dostosować dawkę jednocześnie stosowanych leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia tebentafuspem i przez co najmniej 1 tydzień po ostatniej dawce tebentafuspu.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania tebentafuspu u kobiet w ciąży. Nie prowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu tebentafuspu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Tebentafusp nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia tebentafuspem u kobiet w wieku rozrodczym należy sprawdzić, czy nie są w ciąży.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania tebentafuspu/metabolitów do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia tebentafuspem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu tebentafuspu na płodność (patrz punkt 5.3). Wpływ tebentafuspu na płodność u mężczyzn i kobiet jest nieznany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Tebentafusp nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym KIMMTRAK były zespół uwalniania cytokin (88%), wysypka (85%), gorączka (79%), świąd (72%), zmęczenie (66%), nudności (56%), dreszcze (55%), ból brzucha (49%), obrzęk (49%), hipo-/hiperpigmentacja (48%), niedociśnienie (43%), suchość skóry (35%), ból głowy (32%) i wymioty (34%).

Działania niepożądane prowadziły do całkowitego przerwania leczenia u 4% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy KIMMTRAK. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania stosowania produktu leczniczego KIMMTRAK był zespół uwalniania cytokin.

Działania niepożądane, które skutkowały przerwaniem podania co najmniej jednej dawki, wystąpiły u 26% pacjentów leczonych produktem leczniczym KIMMTRAK (podawanym raz na tydzień) i prowadziły do pominięcia mediany jednej dawki. Działania niepożądane wymagające przerwania podawania dawki u ≥2% pacjentów obejmowały zmęczenie (3%, stopnia 1-3), gorączkę (2,7%, stopnia 1-3), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (2,4%, stopnia 1-4), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (2,4%, stopnia 1-3), ból brzucha (2,1%, stopnia 1-3) i zwiększenie aktywności lipazy (2,1%, stopnia 1-3).

Działania niepożądane, które prowadziły do zmiany co najmniej jednej dawki, wystąpiły u 4,2% pacjentów z grupy pacjentów leczonych produktem leczniczym KIMMTRAK. Działaniami niepożądanymi, w przypadku których wymagana była zmiana dawki u ≥1% pacjentów, były zespół uwalniania cytokin (1,9%, stopnia 1-3) i niedociśnienie (1,1%, stopnia 2-4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 3 podsumowano działania niepożądane, które wystąpiły u 378 pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka w dwóch badaniach klinicznych (IMCgp100-102 i IMCgp100-202) otrzymujących zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego KIMMTRAK wynoszący 20 mikrogramów w dniu 1, 30 mikrogramów w dniu 8 oraz 68 mikrogramów w dniu 15, a następnie 68 mikrogramów raz na tydzień.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC) MedDRA i według preferowanych terminów. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym KIMMTRAK w monoterapii

	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie nosogardzieli
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo często	Zespół uwalniania cytokin[1]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia, hiponatremia, hipokalcemia, hipokaliemia
Niezbyt często	Zespół lizy guza
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często	Bezsenność
Często	Lęk
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy[2], zawroty głowy, parestezja
Często	Zaburzenia smaku
Zaburzenia serca	
Bardzo często	Tachykardia[2]
Często	Zaburzenia rytmu serca[2], migotanie przedsionków[2]
Niezbyt często	Dławica piersiowa[2], niewydolność serca[2]
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Niedociśnienie[2], uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Kaszel, duszność
Często	Ból jamy ustnej i gardła, hipoksja[2]
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności[2], wymioty[2], biegunka, ból brzucha, zaparcie, niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka, świąd, suchość skóry, hipo-/hiperpigmentacja[4], rumień
Często	Łysienie, poty nocne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból stawów, ból pleców, ból mięśni, ból kończyn,
Często	Kurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	

Bardzo często	Gorączka[2], zmęczenie[3], dreszcze[2], obrzęk[5], choroba grypopodobna
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności lipazy, niedokrwistość, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często	Zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie liczby krwinek białych, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi
Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie

[1] CRS oceniano na podstawie konsensusu ASTCT dotyczącego kryteriów klasyfikacji stopnia nasilenia CRS (Lee i wsp. 2019). Podano oceniony CRS zamiast CRS zgłaszanego przez badacza.
[2] Niektóre zdarzenia mogą być związane z CRS lub mogą być zgłaszane jako zdarzenia izolowane.
[3] Obejmuje zmęczenie i astenię.
[4] Obejmuje siwienie nabyte, piegi, przebarwienie rzęs, hipopigmentację rzęs, zmianę koloru włosów, plamę soczewicowatą, zaburzenia pigmentacji, depigmentację siatkówki, depigmentację skóry, przebarwienie skóry, hiperpigmentację skóry, hipopigmentację skóry, plamę soczewicowatą słoneczną, bielactwo nabyte.
[5] Obejmuje obrzęk oka, opuchnięcie oka, obrzęk powieki, opuchnięcie okolic okołooczodołowych, obrzęk okołooczodołowy, opuchnięcie powieki, obrzęk gardła, obrzęk warg, opuchnięcie warg, obrzęk twarzy, uogólniony obrzęk, zlokalizowany obrzęk, obrzęk, obrzęk obwodowy, opuchnięcie obwodowe, opuchnięcie, opuchnięcie twarzy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS)
W badaniu klinicznym IMCgp100-202 zespół uwalniania cytokin (oceniony na podstawie konsensusu ASTCT dotyczącego kryteriów klasyfikacji stopnia nasilenia 2019) wystąpił u 89% pacjentów leczonych produktem leczniczym KIMMTRAK. Łączna częstość występowania CRS obejmowała 12% przypadków, u których wystąpiło zdarzenie stopnia 1, 76% przypadków, u których wystąpiło zdarzenie stopnia 2, oraz 0,8% przypadków, u których wystąpiło zdarzenie stopnia 3. Najczęściej obserwowanymi objawami towarzyszącymi CRS były dreszcze, nudności, wymioty, zmęczenie, niedociśnienie i ból głowy. Zdarzenia stopnia 3, które można zaobserwować w związku z CRS, obejmują tachykardię, hipoksję, dławicę piersiową, trzepotanie przedsionków i zaburzenia czynności lewej komory.

Większość (84%) epizodów CRS rozpoczęła się w dniu infuzji. Mediana czasu do ustąpienia CRS wynosiła 2 dni. Wystąpienie CRS rzadko (1,2%) prowadziło do przerwania leczenia. Wszystkie objawy CRS miały odwracalny charakter i zwykle były leczone płynami dożylnymi, lekami przeciwgorączkowymi lub pojedynczą dawką kortykosteroidu. Dwóch pacjentów (0,8%) otrzymało tocilizumab.

Postępowanie kliniczne w przypadku CRS, patrz punkt 4.2, tabela 1.

Ostre reakcje skórne

W badaniu IMCgp100-202 ostre reakcje skórne wystąpiły u 91% pacjentów leczonych produktem leczniczym KIMMTRAK, w tym wysypka o dowolnym stopniu nasilenia (83%), świąd (69%), rumień (25%) i obrzęk skórny (27%). Większość reakcji skórnych była stopnia 1 (28%) lub 2 (44%),

a u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym KIMMTRAK wystąpiły zdarzenia stopnia 3 (21%). Wśród pacjentów z zaobserwowaną wysypką często występowała wysypka (55%), wysypka plamisto-grudkowa (31%) i złuszczanie skóry (21%). Działania niepożądane stopnia 3 w postaci wysypki zgłaszano u 5% pacjentów i obejmowały wysypkę (2,4%) i wysypkę plamisto-grudkową (1,6%).

Ostre reakcje skórne zwykle występowały po każdej z pierwszych trzech infuzji produktu leczniczego KIMMTRAK, przy czym częstość występowania reakcji ≥ stopnia 3 zmniejszała się (dawka 1; 17%, dawka 2; 10%, dawka 3; 8%, dawka 4; 3%). Mediana czasu do wystąpienia ostrych reakcji skórnych wynosiła 1 dzień w grupie pacjentów leczonych produktem leczniczym KIMMTRAK, a mediana czasu do uzyskania poprawy do ≤ stopnia 1 wynosiła 6 dni.

Postępowanie kliniczne w przypadku ostrych reakcji skórnych, patrz punkt 4.2, tabela 2.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W badaniu IMCgp100-202, w którym u 95% pacjentów istniały już wcześniej przerzuty do wątroby, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT/AspAT do ≥ stopnia 1 u 65% pacjentów leczonych produktem leczniczym KIMMTRAK. Zwiększenie stężenia bilirubiny zgłaszano u 27% pacjentów i było ono związane przede wszystkim z powiększeniem rozmiaru przerzutów do wątroby. Większość przypadków zwiększenia aktywności AlAT/AspAT stopnia 3 lub 4 występowała głównie w ciągu pierwszych 3 infuzji produktu leczniczego KIMMTRAK. U większości pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT/AspAT stopnia 3 lub 4, poprawa do ≤ stopnia 1 następowała w ciągu 7 dni.

Immunogenność

Pojawiające się podczas leczenia przeciwciała przeciwlekowe (ang. anti-drug antibodies, ADA) przeciwko tebentafuspowi wykryto odpowiednio u 33% i 29% pacjentów otrzymujących tebentafusp we wszystkich grupach dawkowania w badaniu IMCgp100-102 i IMCgp100-202. Mediana czasu do wystąpienia ADA wynosiła 6 do 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia tebentafuspu.

Nie było dowodów na wpływ ADA na bezpieczeństwo stosowania lub skuteczność tebentafuspu, chociaż mała liczba pacjentów, u których wystąpiło wysokie miano ADA, uniemożliwia wyciągnięcie stanowczych wniosków dotyczących ich wpływu klinicznego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji dotyczących przedawkowania tebentafuspu. W przypadku przedawkowania pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych oraz należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX75

Mechanizm działania

Tebentafusp to bispecyficzne białko fuzyjne, złożone z receptora komórek T (TCR; domena docelowa) połączonego z fragmentem przeciwciała łączącego się z CD3 (antygen różnicowania komórkowego 3; domena efektorowa). Koniec TCR wiąże się z dużym powinowactwem z peptydem gp100 prezentowanym przez ludzki antygen leukocytarny – A*02:01 (HLA-A*02:01) na powierzchni komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka, a domena efektorowa wiąże się z receptorem CD3 na poliklonalnej komórce T.

Synapsa immunologiczna powstaje, gdy domena docelowa TCR tebentafuspu łączy się z komórkami czerniaka błony naczyniowej oka, a domena efektorowa CD3 łączy się z poliklonalnymi komórkami T. Ta synapsa immunologiczna skutkuje przekierowaniem i aktywacją poliklonalnych komórek T, niezależnie od ich pierwotnej swoistości w stosunku do TCR. Poliklonalne komórki T aktywowane przez tebentafusp uwalniają cytokiny prozapalne i cytolityczne białka, co skutkuje bezpośrednią lizą komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka.

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu tebentafuspem obserwowano przejściowe i klinicznie nieistotne zmniejszenie liczby limfocytów we krwi. Zmniejszenie liczby limfocytów następowało dzień po podaniu pierwszych 3 dawek i wracało do wartości z punktu początkowego przed podaniem kolejnych dawek.

Po leczeniu tebentafuspem obserwowano przejściowe zwiększenie stężenia cytokin prozapalnych i chemokin w surowicy w próbkach pobranych po podaniu pierwszych trzech dawek. Stężenia szczytowe obserwowano od 8 do 24 godzin po podaniu tebentafuspu i powracały do wartości z punktu początkowego przed podaniem kolejnych dawek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie IMCgp100-202: Wcześniej nieleczony przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka

Badanie IMCgp100-202 było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem z udziałem pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, u których występują antygeny HLA-A*02:01, uprzednio nieleczonych terapią systemową. Pacjenci nie mogli wcześniej otrzymywać leczenia systemowego ani zlokalizowanej terapii (skierowanej na wątrobę) przerzutowego czerniaka błony naczyniowej, z wyjątkiem wcześniejszej resekcji chirurgicznej choroby oligometastatycznej. Pacjenci byli wyłączani z udziału w badaniu w przypadku obecności objawowych lub nieleczonych przerzutów do mózgu, objawowej zastoinowej niewydolności serca, odstępu QT skorygowanego według wzoru Fridericia (QTcF) >470 ms lub wrodzonego zespołu długiego odstępu QT, ostrego zawału mięśnia sercowego lub niestabilnej dławicy piersiowej w okresie krótszym niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjenci zostali przydzieleni losowo (2:1) do grupy otrzymującej tebentafusp raz na tydzień w postaci infuzji dożylnej zgodnie z zalecanym indywidualnym schematem dawkowania opisanym w punkcie 4.2 lub grupy otrzymującej leczenie z wyboru badacza (pembrolizumab, ipilimumab lub dakarbazyna) w zatwierdzonych dawkach do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pacjenci mogli otrzymywać tebentafusp, pembrolizumab lub ipilimumab po wystąpieniu progresji choroby, jeśli stan pacjentów był stabilny klinicznie, pacjenci odnosili korzyści kliniczne i nie wykazywali objawów nieakceptowalnej toksyczności w ocenie badacza. Dozwolone były przerwy w leczeniu trwające do 2 kolejnych tygodni. Randomizacja była stratyfikowana na podstawie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. lactate dehydrogenase, LDH), znanego czynnika prognostycznego dla nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji w badaniu. Ocenę guza przeprowadzano co 12 tygodni. Dodatkowymi punktami końcowymi skuteczności był oceniany przez badacza czas przeżycia wolny od progresji (ang. progression free survival, PFS). Randomizacji poddano łącznie 378 pacjentów; 252 przydzielono do grupy leczonej tebentafuspem i 126 do grupy leczonej lekiem z wyboru badacza (pembrolizumab: 82%; ipilimumab: 12 % lub dakarbazyna: 6%). Mediana wieku wynosiła 64 lata (zakres od 23 do 92 lat); przy czym 49,5% pacjentów było w wieku ≥65 lat, 87% było rasy białej, 50% było płci żeńskiej. Stopień sprawności według Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ang. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) w punkcie początkowym wynosił 0 (72%) lub 1 (20,4%) lub 2 (0,3%), u 36% występowało zwiększenie aktywności LDH, a 95% miało przerzuty do wątroby.

W tym badaniu IMCgp100-202 43% pacjentów otrzymało leczenie tebentafuspem po wystąpieniu progresji choroby, przy czym nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Mediana czasu trwania leczenia tebentafuspem po wystąpieniu progresji wynosiła 8 tygodni. Spośród łącznej liczby infuzji tebentafuspu podanych w trakcie badania 21,5% podano po wystąpieniu progresji.

Po zakończeniu pierwotnej analizy skuteczności pacjenci z grupy otrzymującej leczenie z wyboru badacza mogli przejść na leczenie tebentafuspem. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 22,4 miesiąca, zaktualizowany OS nadal był korzystniejszy w grupie otrzymującej tebentafusp (HR=0,58; 95% CI: 0,44, 0,77). W momencie analizy 16 pacjentów przeszło na leczenie tebentafuspem.

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w tabeli 4 i rycinie 1. Rycina 1 przedstawia analizę obejmującą 5 lat obserwacji. W momencie tej analizy 16 pacjentów z grupy kontrolnej przeszło na leczenie tebentafuspem.

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu IMCgp100-202

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe	**KIMMTRAK (N = 252)**	**Terapia z wyboru badacza (N = 126)**
Czas przeżycia całkowitego (OS) [1]		
Liczba zgonów	87 (34,5%)	63 (50 %)
Mediana miesiące (95% CI)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
HR (95% CI)[2, 4]	0,51 (0,37; 0,71)	
Wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank[2]	p = <0,0001	
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)[3, 4]		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	198 (78,6 %)	97 (77 %)
Mediana w miesiącach (95% CI)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (95% CI) [4]	0,73 (0,58; 0,94)	
Wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank[2]	p = 0,0139	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. Objective response rate, ORR)[6]		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95% CI	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Odpowiedź całkowita (ang. Complete Response, CR)	1 (0,4)	0
Odpowiedź częściowa (ang. Partial Response, PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Stabilizacja choroby (ang. Stable Disease, SD)[5]	52 (20,6)	16 (12,7)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (95% CI)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7;--)

CI = przedział ufności (ang. Confidence interval), HR = współczynnik ryzyka (ang. Hazard ratio)

[1] We wcześniej zdefiniowanej analizie okresowej zaobserwowano 150 zdarzeń OS, a graniczna wartość p dla ustalenia skuteczności (0,006) została określona za pomocą funkcji rozkładu wartości alfa Lan DeMets, z użyciem wartości granicznych typu O'Brien-Fleming.

[2] Dwustronna wartość p na podstawie testu log-rank stratyfikowanego na podstawie LDH.

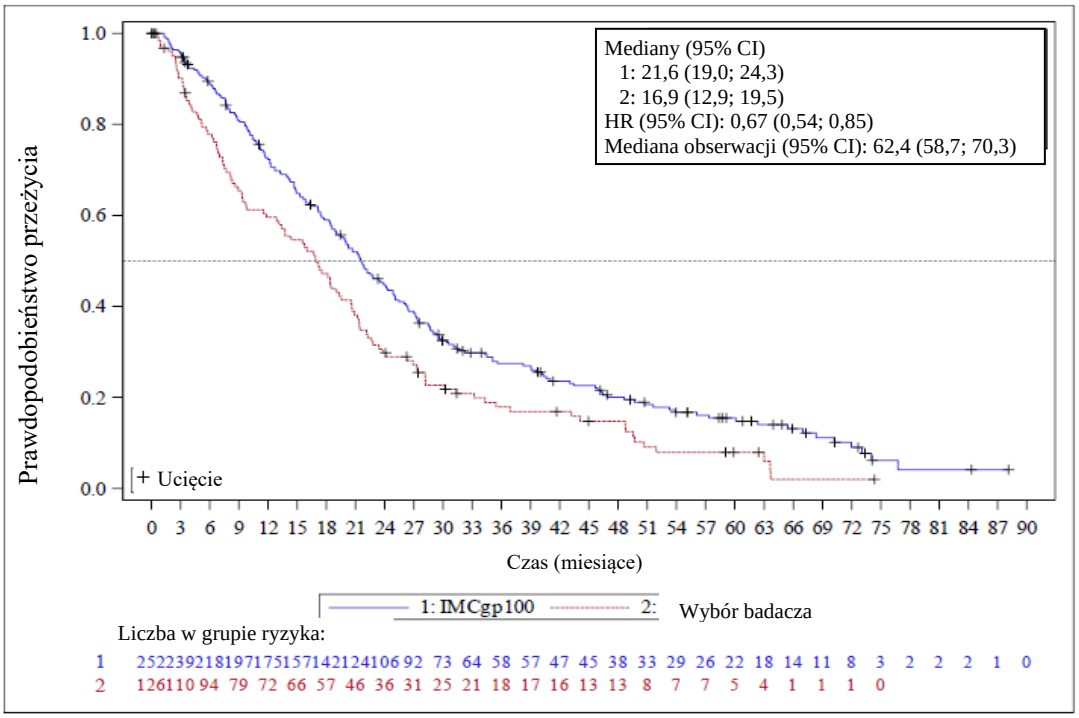
[3] Zgodnie z oceną badacza według kryteriów RECIST v1.1.

[4] Współczynnik ryzyka pochodzi z modelu ryzyka proporcjonalnego stratyfikowanego według LDH.

[5] Na podstawie ≥24 tygodni.

[6] Zaktualizowane na podstawie możliwości wykonania co najmniej 3 ocen radiologicznych u wszystkich pacjentów

Rycina 1: Krzywe Kaplana i Meiera dotyczące czasu przeżycia całkowitego w badaniu IMCgp100-202 (analiza obejmująca 5 lat obserwacji) – populacja ITT



Znaczniki oznaczają dane ocenzurowane.CI = przedział ufności (ang. Confidence interval); HR = współczynnik ryzyka (ang. Hazard ratio); IMCgp100 = tebentafusp; ITT = populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intent-to-treat).

Po 5 latach obserwacji tebentafusp nadal zapewnia znaczną korzyść w zakresie przeżycia w porównaniu z wyborem badacza.

Badanie IMCgp100-102: Wcześniej leczony przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka

Badanie IMCgp100-102 było otwartym, wieloośrodkowym badaniem fazy II z udziałem 127 pacjentów leczonych zgodnie ze schematem dawkowania zalecanym w punkcie 4.2. Wymagano, aby u pacjentów występowały antygeny HLA-A*02:01. Pacjenci kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli wystąpiła u nich progresja choroby po co najmniej 1 lub kilku wcześniejszych liniach terapii skierowanych na wątrobę lub terapii systemowej, w tym inhibitorami punktów kontroli immunologicznej, przy jednocześnie występujących przerzutach. Pacjentów wykluczano z udziału w badaniu w przypadku klinicznie istotnej choroby serca i obecności objawowych lub nieleczonych przerzutów do mózgu.

Główne punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały potwierdzony ORR zgodnie z oceną niezależnej komisji centralnej (ang. Independent Central Review, ICR) według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały PFS, współczynnik kontroli choroby (ang. disease control rate, DCR), DOR (ang. Duration of response, DOR) i OS.

Mediana wieku wynosiła 61 lat, 50% pacjentów było płci żeńskiej, [illegible] rasy białej, stopień sprawności według ECOG wynosił 0 (70%) lub 1 (30%), a 96% pacjentów miało przerzuty do wątroby. Wcześniejsze leczenie obejmowało immunoterapię (73% pacjentów), w tym inhibitory punktów kontroli immunologicznej (PD-1/PD-L1; 65%; CTLA-4; 31%) oraz terapię skierowaną na wątrobę 45%. Wyniki dotyczące skuteczności z badania IMCgp100-102 podsumowano w tabeli 5.

Tabela 5: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu IMCgp100-102

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe	KIMMTRAK (N = 127)

Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie[1]	6 (4,7%)
(95% CI)	(1,8%; 10%)
Odpowiedź całkowita (ang. Complete Response, CR)	0
Odpowiedź częściowa (ang. Partial Response, PR)	6 (4,7%)
Stabilizacja choroby (ang. Stable Disease, SD)[2]	23 (18,1%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi	
Miesiące (95% CI)	8,7 (5,6; 24,5)

[1] Zgodnie z oceną niezależnej komisji centralnej według kryteriów RECIST v1.1.
[2] Na podstawie ≥24 tygodni

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego KIMMTRAK we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetyka tebentafuspu wydaje się być linearna i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 20 mcg do 68 mcg. Po infuzji dożylnej raz na tydzień u pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) wynosiły 4,2 ng/mL - 13,7 ng/mL i były osiągane bezpośrednio po zakończeniu infuzji (T = 0,5 h). Nie obserwowano akumulacji w przypadku schematu dawkowania raz na tydzień w docelowych dawkach terapeutycznych.

Dystrybucja

Tebentafusp nie ulegał rozległej dystrybucji i wykazywał objętość dystrybucji porównywalną z objętością krwi (5,25 L).

Metabolizm

Nie scharakteryzowano szlaku metabolicznego tebentafuspu. Jak w przypadku innych leków będących białkami, oczekuje się, że tebentafusp jest rozkładany do małych peptydów i aminokwasów na drodze szlaku katabolicznego.

Eliminacja

Wydalanie tebentafuspu nie zostało w pełni scharakteryzowane. Biorąc pod uwagę wielkość molekularną tebentafuspu bliską barierze filtracji kłębuszkowej, jego niewielkie ilości mogą być wydalane z moczem.

Po podaniu tebentafuspu u pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej szacowany klirens układowy wynosił 4,29 L/dobę, z końcowym okresem półtrwania od 6 do 8 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Analiza farmakokinetyki populacyjnej nie wykazała żadnego istotnego wpływu masy ciała (43 do 163 kg), płci, rasy i wieku (23 do 91 lat) na klirens tebentafuspu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzano formalnych badań farmakokinetycznych tebentafuspu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Nie obserwowano wpływu na parametry bezpieczeństwa lub skuteczności u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny [CrCL] w zakresie od 60 do 89 mL/min) do umiarkowanych (CrCL w zakresie od 30 do 59 mL/min) zaburzeniami czynności nerek i nie zaleca się dostosowywania dawki. Dostępne są ograniczone dane pochodzące od pacjentów (<5%) z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz brak jest informacji pochodzących od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek (CrCL <30 mL/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzano formalnych badań farmakokinetycznych tebentafuspu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Populacyjne analizy PK wykazały, że zwiększenie stężenia AlAT/AspAT w punkcie początkowym i w okresie leczenia nie wpływało na farmakokinetykę tebentafuspu. Nie zaleca się dostosowywania dawki na podstawie aktywności AlAT/AspAT.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Tebentafusp to białko specyficzne dla człowieka i nie ma odpowiednich gatunków zwierząt, na których można byłoby przeprowadzić niekliniczne badania toksykologiczne tebentafuspu.

Nie przeprowadzano badań rakotwórczości, genotoksyczności ani toksycznego wpływu tebentafuspu na rozród i rozwój potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny (E330)
Wodorofosforan disodowy (E339)
Mannitol (E421)
Trehaloza
Polisorbat 20 (E432)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Po otwarciu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy po otwarciu rozcieńczyć i niezwłocznie podać w postaci infuzji.

Po przygotowaniu roztworu do infuzji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C – 8°C).
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej i zrywalnym aluminiowym/plastikowym zamknięciem typu flip-off, zawierająca 0,5 mL koncentratu.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne środki ostrożności

Roztwór do infuzji powinien być przygotowywany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego, z zachowaniem odpowiednich zasad aseptyki podczas przygotowywania tego produktu leczniczego.

Nie stosować urządzeń do przenoszenia produktu leczniczego w układzie zamkniętym (ang. closed system transfer devices, CSTDs) w celu przygotowania dawki roztworu do infuzji produktu leczniczego KIMMTRAK.

Produkty lecznicze przeznaczone do podawania drogą pozajelitową i worki infuzyjne należy przed podaniem skontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia, o ile pozwala na to rodzaj roztworu i opakowania.

Przygotowanie

Produkt leczniczy KIMMTRAK musi zostać rozcieńczony przed podaniem dożylnym.

Przed rozpoczęciem przygotowywania produktu leczniczego KIMMTRAK do podania należy zapewnić dostępność poniższych materiałów:

- 1 mL jałowe strzykawki z podziałkami z dwoma miejscami po przecinku.
- Jałowe igły.
- Albumina ludzka; należy stosować stężenie zgodnie z lokalną dostępnością. Stężenia lokalne to m.in. 4% (40 g/L), 5% (50 g/L), 20% (200 g/L), 25% (250 g/L).
- 100 mL worek infuzyjny zawierający roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%):
    - Worek infuzyjny powinien być wykonany z poliolefin (PO) [takich jak polietylen (PE) i polipropylen (PP)] lub polichlorku winylu (PVC).
- Jałowy, apirogenny zestaw do infuzji z wbudowanym filtrem 0,2 mikrona o małej zdolności wiązania białek do podania końcowej zawartości worka infuzyjnego.

Rozcieńczenie

Aby przygotować końcową dawkę produktu leczniczego KIMMTRAK wymagany jest 2-etapowy proces:

Etap 1: Przygotowanie worka infuzyjnego

Stosując techniki aseptyczne, należy przygotować worek infuzyjny w następujący sposób:

a. Za pomocą 1 mL strzykawki i jałowej igły należy pobrać wyliczoną objętość albuminy ludzkiej do strzykawki (patrz tabela 6 poniżej) i dodać ją do 100 mL worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) w celu przygotowania końcowego stężenia albuminy ludzkiej w zakresie od 225 mcg/mL do 275 mcg/mL.

Tabela 6: Przykłady stężenia albuminy ludzkiej i akceptowalnych objętości do pobrania

Stężenie albuminy ludzkiej	**Zakres akceptowalnej objętości w celu dodania do 100 mL worka infuzyjnego w celu uzyskania stężenia albuminy ludzkiej od 225 mcg/mL do 275 mcg/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. Delikatnie ujednorodnić rozcieńczony roztwór, wykonując następujące kroki:
   i. Odwrócić worek infuzyjny, tak aby port wejściowy znajdował się na górze worka, i postukać w rurkę portu, aby upewnić się, że pozostały roztwór został uwolniony do głębi roztworu.
   ii. Wymieszać, delikatnie obracając worek wzdłuż o 360 stopni od pozycji odwróconej co najmniej 5 razy. NIE wstrząsać workiem infuzyjnym.
   iii. Powtórzyć czynności (i) i (ii) dodatkowo trzy razy.

Etap 2: Przygotowanie roztworu do infuzji produktu leczniczego KIMMTRAK

c. Za pomocą 1 mL strzykawki i jałowej igły należy pobrać wymaganą objętość produktu leczniczego KIMMTRAK 100 mikrogramów/0,5 mL zgodnie z wymaganą dawką (podaną w tabeli 7 poniżej) i dodać do przygotowanego 100 mL worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) oraz albuminę ludzką.

d. NIE płukać igły ani strzykawki podczas transferu. Fiolkę zawierającą niewykorzystane resztki produktu leczniczego KIMMTRAK należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Nie należy przygotowywać więcej niż jednej dawki z fiolki.

Tabela 7: Objętości produktu leczniczego KIMMTRAK wymagane do dodania do worka infuzyjnego

Dzień leczenia	**Dawka (mcg) produktu leczniczego KIMMTRAK**	**Objętość (mL) produktu leczniczego KIMMTRAK**
Dzień 1	20	0,10
Dzień 8	30	0,15
Dzień 15, a następnie raz na tydzień	68	0,34

e. Wymieszać zawartość worka infuzyjnego wykonując te same procedury co w podpunkcie „Etap 1b”.

Podawanie

- Produkt leczniczy KIMMTRAK należy podawać wyłącznie w postaci infuzji dożylnej.
- Należy natychmiast rozpocząć podawanie infuzji i podawać przez 15 do 20 minut przez oddzielne wkłucie dożylne. Należy stosować jałowy, apirogenny zestaw do infuzji z wbudowanym filtrem 0,2 mikrona o małej zdolności wiązania białek. Należy podać pacjentowi całą zawartość worka infuzyjnego z produktem leczniczym KIMMTRAK.

- Po zakończeniu infuzji produktu leczniczego KIMMTRAK należy przepłukać linię infuzyjną odpowiednią objętością jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) w celu zapewnienia, że zostanie podana cała zawartość worka infuzyjnego. Produktu leczniczego KIMMTRAK nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Nie mieszać produktu leczniczego KIMMTRAK z innymi lekami ani podawać innych leków przez to samo wkłucie dożylne.

Przechowywanie przygotowanego worka infuzyjnego

- Produkt leczniczy KIMMTRAK nie zawiera środków konserwujących. Zawartość przygotowanego worka infuzyjnego należy podać w ciągu 4 godzin od momentu przygotowania, w tym należy wliczyć długość trwania infuzji. W tym 4-godzinnym oknie czasowym worek infuzyjny z produktem leczniczym KIMMTRAK należy pozostawić w temperaturze poniżej 30°C.
- Jeśli zawartość worka infuzyjnego z produktem leczniczym KIMMTRAK nie zostanie użyta natychmiast, można ją przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 24 godziny od czasu przygotowania, wliczając w to czas konieczny do ogrzania worka infuzyjnego do temperatury pokojowej i długość trwania infuzji.
- Po wyjęciu z lodówki worka infuzyjnego z produktem leczniczym KIMMTRAK nie wolno umieszczać go ponownie w lodówce. Należy usunąć niewykorzystane resztki roztworu produktu leczniczego KIMMTRAK przechowywane dłużej niż zalecany czas przechowywania.

Usuwanie
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1630/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 kwietnia 2022
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego KIMMTRAK do obrotu w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i formę programu edukacyjnego, w tym mediów komunikacyjnych, metod dystrybucji oraz inne aspekty programu z narodowymi właściwymi władzami.
Program edukacyjny ma na celu podkreślenie procesu monitorowania oraz ułatwienie szybkiej diagnozy i leczenia zespołu uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS).
Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy KIMMTRAK będzie dostępny, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego i pacjenci, w przypadku których oczekuje się, że będą przepisywać lub stosować produkt leczniczy KIMMTRAK, będą mieć dostęp do następujących materiałów edukacyjnych /otrzymają następujące materiały edukacyjne:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy
- Pakiet informacji dla pacjentów

Materiały edukacyjne dla lekarzy:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego
- Wytyczne dla osób należących do fachowego personelu medycznego dotyczące leczenia
  - Szczegółowe informacje, w jaki sposób monitorować stan pacjentów podczas pierwszych trzech infuzji i podczas kolejnych infuzji.
  - Szczegółowe informacje, w jaki sposób zminimalizować ryzyko niedociśnienia związanego z CRS.
  - Opis objawów CRS, w tym nasilenie, częstość występowania, czas do występowania, leczenie i ich ustąpienie, u pacjentów leczonych produktem leczniczym KIMMTRAK.
  - Szczegółowe informacje, w jaki sposób leczyć CRS w zależności od stopnia nasilenia, w tym zalecenie dotyczące podawania kortykosteroidów w premedykacji w przypadku wystąpienia CRS stopnia 2, który utrzymuje się lub nawraca, lub dowolnego CRS stopnia 3.
  - Opis harmonogramu EKG i wymagań dotyczących leczenia w oparciu o wyniki EKG.
  - Zalecenie uważnego monitorowania pacjentów z chorobami serca, wydłużeniem odstępu QT oraz czynnikami ryzyka wystąpienia niewydolności serca.
  - Informacje o znaczeniu informowania pacjentów o ryzyku CRS oraz konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia objawów CRS.
  - Informacje, jak istotne jest zgłaszanie działań niepożądanych, wraz ze szczegółami, w jaki sposób je zgłaszać.

Pakiet informacji dla pacjentów:

- Ulotka dołączona do opakowania
- Wytyczne dla pacjentów
  - Informacje dotyczące ryzyka CRS związanego ze stosowaniem produktu leczniczego KIMMTRAK wraz z opisem objawów.
  - Informacje o znaczeniu niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia objawów CRS.
  - Szczegółowe informacje, czego pacjent powinien się spodziewać w zakresie schematu monitorowania.
  - Informacje, jak istotne jest zgłaszanie działań niepożądanych, wraz ze szczegółami, w jaki sposób je zgłaszać.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KIMMTRAK 100 mikrogramów/0,5 mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tebentafusp

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna 0,5 mL fiolka zawiera 100 mikrogramów tebentafuspu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas cytrynowy jednowodny (E330), wodorofosforan disodowy (E339), mannitol (E421), trehaloza, polisorbat 20 (E432) i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania dożylnego po rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C–8°C).
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1630/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

KIMMTRAK 100 mcg/0,5 mL koncentrat jałowy
tebentafusp
iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

KIMMTRAK 100 mikrogramów/0,5 mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tebentafusp

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KIMMTRAK i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku KIMMTRAK
3. Jak podawany jest lek KIMMTRAK
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KIMMTRAK
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KIMMTRAK i w jakim celu się go stosuje

Lek KIMMTRAK zawiera substancję czynną **tebentafusp**.

Tebentafusp to lek przeciwnowotworowy składający się z dwóch różnych białek, które są połączone ze sobą. Jedno z tych białek rozpoznaje i przyłącza się do antygenu (białka docelowego), zwanego „gp100”. Gp100 występuje w dużych ilościach w komórkach nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka. Drugie białko rozpoznaje i przyłącza się do białka o nazwie CD3. CD3 znajduje się na niektórych komórkach układu odpornościowego organizmu. Poprzez wiązanie z gp100 i CD3 lek KIMMTRAK aktywuje układ immunologiczny pacjenta do rozpoznawania i niszczenia komórek rakowych.

Lek KIMMTRAK jest stosowany w leczeniu dorosłych z rzadkim rodzajem raka oka, zwanym „**czerniakiem błony naczyniowej oka**”. Lek ten stosowany jest w przypadku rozrostu czerniaka błony naczyniowej oka mimo leczenia miejscowego lub jego rozsiewu do innych części ciała.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku KIMMTRAK

Nie stosować leku KIMMTRAK, jeśli pacjent ma **uczulenie** na tebentafusp lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent nie jest pewien, czy ma uczulenie na którykolwiek ze składników, przed otrzymaniem leku KIMMTRAK należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed otrzymaniem leku KIMMTRAK należy omówić z lekarzem lub pielęgniarką wszystkie występujące choroby, w szczególności następujące:
- choroby dotyczące serca, w tym zmiany aktywności elektrycznej serca (wydłużenie odstępu QT)

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz może zlecić wykonanie u pacjenta testu z krwi o nazwie genotypowanie HLA, aby ustalić, czy lek KIMMTRAK jest odpowiedni dla pacjenta.

Przed otrzymaniem leku KIMMTRAK należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje kortykosteroidy w celu leczenia niewydolności nadnerczy (znanej również jako „choroba Addisona"). Może istnieć konieczność dostosowania przez lekarza dawki kortykosteroidów podczas leczenia lekiem KIMMTRAK.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce lub zwrócić się po natychmiastową pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z niżej wymienionych działań niepożądanych podczas otrzymywania leczenia lub po jego otrzymaniu:

- gorączka, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie. Mogą to być objawy ciężkiego stanu zwanego **zespołem uwalniania cytokin**. Inne objawy zespołu uwalniania cytokin to trudności z oddychaniem, nudności, wymioty, zmęczenie, ból mięśni, ból stawów, obrzęk, niskie ciśnienie krwi, przyspieszenie pracy serca lub ból głowy.
- świąd skóry, wysypka, ciężka pokrzywka (swędzące obrzęki pod skórą), łuszczenie się lub odpadanie płatów skóry lub obrzęk ciała i (lub) skóry wokół oczu, co może być objawami **reakcji skórnych**.
- zaburzenia serca, takie jak szybkie lub nieregularne bicie serca lub zmiana aktywności elektrycznej serca, które mogą powodować poważne nieregularne rytmy serca, objawiające się kołataniem serca, zadyszką, uczuciem pustki w głowie lub zawrotami głowy, lub bólem w klatce piersiowej.

Lekarz lub pielęgniarka będzie monitorować stan pacjenta w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych tych działań niepożądanych podczas podawania każdej dawki i po zakończeniu jej podawania. Jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek poważny problem, leczenie może zostać tymczasowo przerwane i rozpoczęte ponownie, gdy pacjent poczuje się lepiej.

Dzieci i młodzież
Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 18 lat. Powodem jest to, że dane dotyczące skuteczności leku w tej grupie wiekowej są ograniczone.

Lek KIMMTRAK a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża
Leku KIMMTRAK nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że pacjentka i lekarz uznają, że korzyści z przyjmowania tego leku przeważają nad potencjalnym ryzykiem. Jeśli pacjentem jest kobieta zdolna do zajścia w ciążę, przed rozpoczęciem leczenia lekiem KIMMTRAK lekarz lub pielęgniarka zleci wykonanie testu ciążowego. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia lekiem KIMMTRAK, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.

Antykoncepcja
Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży w trakcie leczenia lekiem KIMMTRAK oraz przez co najmniej 1 tydzień od otrzymania przez pacjentkę ostatniej dawki. Należy omówić z lekarzem najbardziej odpowiednią metodę antykoncepcji.

Karmienie piersią
Podczas leczenia produktem leczniczym KIMMTRAK nie należy karmić piersią. Nie wiadomo, czy lek KIMMTRAK przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Jest mało prawdopodobne, aby lek KIMMTRAK wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. W przypadku złego samopoczucia podczas leczenia tym lekiem pacjent

nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu, gdy znowu będzie się dobrze czuł.

Lek KIMMTRAK zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na mL, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Jak podawany jest lek KIMMTRAK

Ten lek będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę w szpitalu lub warunkach ambulatoryjnych.

Przed każdą infuzją leku KIMMTRAK pacjent może otrzymywać płyny w postaci infuzji (kroplówki), które pomogą zapobiec wystąpieniu niskiego ciśnienia krwi z powodu zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 2 i 4).

Lekarz lub pielęgniarka będzie podawać pacjentowi lek KIMMTRAK w postaci infuzji (kroplówki) do żyły (dożylnie) przez 15 do 20 minut. Pacjent będzie otrzymywać lek KIMMTRAK **raz na tydzień** tak długo, jak pacjent będzie odnosić korzyści z leczenia.

Zalecana dawka leku KIMMTRAK to:
- Dzień 1: 20 mikrogramów
- Dzień 8: 30 mikrogramów
- Dzień 15: 68 mikrogramów

Następnie raz na tydzień: 68 mikrogramów

Pierwsze trzy dawki zostaną podane pacjentowi w szpitalu. Podczas podawania leku oraz przez **co najmniej 16 godzin** od podania każdej dawki stan pacjenta będzie monitorowany w kierunku wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych.

Jeśli pierwsze trzy dawki nie wywołają żadnych poważnych lub nieuleczalnych działań niepożądanych, kolejne dawki będą mogły zostać podane w warunkach ambulatoryjnych. Stan pacjenta będzie monitorowany w kierunku działań niepożądanych podczas podawania leczenia i przez co najmniej 60 minut po podaniu każdej dawki. Jeśli pacjent był leczony lekiem KIMMTRAK w warunkach ambulatoryjnych przez co najmniej 3 miesiące bez przerwy trwającej dłużej niż 2 tygodnie, monitorowanie może być zmniejszone po każdej dawce do co najmniej 30 minut.

Jeśli pacjent pominie termin podania kolejnej dawki leku KIMMTRAK, należy możliwie jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką w celu zmiany terminu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce lub zwrócić się po natychmiastową pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z niżej wymienionych bardzo częstych działań niepożądanych podczas otrzymywania leczenia lub po jego otrzymaniu:
- Gorączka, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie. Mogą to być objawy poważnego stanu zwanego „zespołem uwalniania cytokin". Inne objawy zespołu uwalniania cytokin to trudności z oddychaniem, nudności, wymioty, zmęczenie, ból mięśni, ból stawów, obrzęk, niskie ciśnienie krwi, przyspieszenie pracy serca lub ból głowy. Objawy te najczęściej występują po pierwszych trzech infuzjach.

- Świąd skóry, wysypka, ciężka pokrzywka (swędzące obrzęki pod skórą), łuszczenie się lub odpadanie płatami skóry, obrzęk ciała i (lub) skóry wokół oczu, co może być objawami reakcji skórnych. Objawy te najczęściej występują po pierwszych trzech infuzjach.
- Zaburzenia serca, takie jak szybkie lub nieregularne bicie serca lub zmiana aktywności elektrycznej serca, które mogą powodować poważne nieregularne rytmy serca, objawiające się kołataniem serca, zadyszką, uczuciem pustki w głowie lub zawrotami głowy, lub bólem w klatce piersiowej.

Inne działania niepożądane
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- Zmniejszony apetyt
- Kłucie, mrowienie lub uczucie drętwienia w dowolnej części ciała
- Kaszel
- Biegunka
- Zaparcie
- Niestrawność
- Ból brzucha
- Dreszcze
- Problemy ze snem (bezsenność)
- Objawy grypopodobne
- Bezsenność
- Uderzenia gorąca do skóry
- Wysokie ciśnienie krwi
- Suchość skóry
- Zmiany barwy skóry
- Zaczerwienienie skóry
- Zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi
- Zmniejszenie stężenia magnezu we krwi
- Zmniejszenie stężenia sodu we krwi
- Zmniejszenie stężenia wapnia we krwi
- Zmniejszenie stężenia potasu we krwi
- Zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi, co może być oznaką problemów z wątrobą
- Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, co może być oznaką problemów z wątrobą
- Zwiększenie aktywności enzymu trzustkowego o nazwie „lipaza”, co może być oznaką problemów z trzustką
- Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi
- Ból pleców, ramion lub nóg

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)
- Zakażenie nosa i gardła
- Ból w obrębie jamy ustnej i gardła
- Wypadanie włosów
- Nadmierne pocenie się w nocy
- Lęk
- Zmiany odczuwania smaku
- Zmienione lub nieregularne bicie serca
- Zadyszka
- Skurcze mięśni
- Zwiększenie aktywności enzymu trzustkowego o nazwie „amylaza” we krwi
- Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, co może być oznaką problemów z nerkami

- Zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego o nazwie „gamma-glutamylotransferaza” we krwi
- Zwiększenie liczby krwinek białych we krwi
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
- Zwiększenie poziomu glukozy we krwi

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)
- Zwiększenie stężenia potasu, fosforanów i kwasu moczowego we krwi, co jest oznaką obumierania komórek nowotworowych
- Dyskomfort lub ból w klatce piersiowej, co może być objawem problemów z sercem
- Niewydolność serca (zadyszka, dyskomfort w klatce piersiowej, obrzęk nóg i kostek)
- Zmiany w czynności elektrycznej serca, które mogą prowadzić do poważnych nieregularnych rytmów serca.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do ‚krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KIMMTRAK

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarte fiolki należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Jeśli przygotowana infuzja nie zostanie użyta natychmiast, można ją przechowywać przez maksymalnie 4 godziny w temperaturze poniżej 30°C lub przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C od czasu przygotowania/rozcieńczenia do zakończenia podawania.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się widoczne oznaki zepsucia (takie jak cząstki stałe, zmiana koloru).

Nie przechowywać niewykorzystanych resztek produktu leczniczego w celu ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KIMMTRAK

- Substancją czynną leku jest tebentafusp. Jedna 0,5 mL fiolka koncentratu zawiera 100 mikrogramów tebentafuspu.
- Pozostałe składniki to: kwas cytrynowy jednowodny (E330), wodorofosforan disodowy (E339), mannitol (E421), trehaloza, polisorbat 20 (E432) i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek KIMMTRAK i co zawiera opakowanie
Lek KIMMTRAK koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) to przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtawego roztwór w fiolce jednodawkowej.

Opakowanie zawiera 1 szklaną fiolkę w pudełku.

Podmiot odpowiedzialny
Immunocore Ireland Limited
Unit 1, Sky Business Centre
Dublin 17, D17 FY82
Irlandia

Wytwórca
ProPharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 59
2316 ZL Leiden
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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/Irlande/Irska/Írország/Írland/Irlanda/Airija/Īrija/L-Irlanda/Ierland/Irlandia/Írsko/Irska Tél/Tel/Tel./Тел./Tlf/Τηλ/Sími/Puh: +3531 691 5450	EL: Medison Pharma Greece Μονοπροσωπη Ανωνυμη Εταιρεία Τηλ: +30 210 0100 188

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ważne: Przed rozpoczęciem stosowania należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Ogólne środki ostrożności

Roztwór do infuzji powinien być przygotowywany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego, z zachowaniem odpowiednich zasad aseptyki podczas przygotowywania produktu leczniczego.

Nie stosować urządzeń do przenoszenia leku w układzie zamkniętym (ang. closed system transfer devices, CSTDs) w celu przygotowania dawki roztworu do infuzji produktu leczniczego KIMMTRAK.

Produkty przeznaczone do podawania drogą pozajelitową i worki infuzyjne należy przed podaniem skontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia, o ile pozwala na to rodzaj roztworu i opakowania.

Przygotowanie

Produkt leczniczy KIMMTRAK musi zostać rozcieńczony przed podaniem dożylnym. Każda fiolka produktu leczniczego KIMMTRAK jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. NIE wstrząsać fiolką produktu leczniczego KIMMTRAK.

Przed rozpoczęciem przygotowywania produktu leczniczego KIMMTRAK do podania należy zapewnić dostępność poniższych materiałów:

- 1 mL jałowe strzykawki z podziałkami z dwoma miejscami po przecinku.
- Jałowe igły.
- Albumina ludzka; należy stosować stężenie zgodnie z lokalną dostępnością. Stężenia lokalne to m.in. 4% (40 g/L), 5% (50 g/L), 20% (200 g/L), 25% (250 g/L).
- 100 mL worek infuzyjny zawierający roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%).
    - Worek infuzyjny powinien być wykonany z poliolefin (PO) [takich jak polietylen (PE) i polipropylen (PP)] lub polichlorku winylu (PVC).
- Jałowy, apirogenny zestaw do infuzji z wbudowanym filtrem 0,2 mikrona o małej zdolności wiązania białek do podania końcowej zawartości worka infuzyjnego.

Rozcieńczenie

Aby przygotować końcową dawkę produktu leczniczego KIMMTRAK wymagany jest 2-etapowy proces:

Etap 1: Przygotowanie worka infuzyjnego

Stosując techniki aseptyczne, należy przygotować worek infuzyjny w następujący sposób:

a. Za pomocą 1 mL strzykawki i jałowej igły należy pobrać wyliczoną objętość albuminy ludzkiej do strzykawki (patrz tabela 1 poniżej) i dodać ją do 100 mL worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) w celu przygotowania końcowego stężenia albuminy ludzkiej w zakresie od 225 mcg/mL do 275 mcg/mL.

Tabela 1: Przykłady stężenia albuminy ludzkiej i akceptowalnych objętości do pobrania

Stężenie albuminy ludzkiej	Zakres akceptowalnej objętości w celu dodania do 100 mL worka infuzyjnego w celu uzyskania stężenia albuminy ludzkiej od 225 mcg/mL do 275 mcg/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. Delikatnie ujednorodnić rozcieńczony roztwór, wykonując następujące kroki:
   i. Odwrócić worek infuzyjny, tak aby port wejściowy znajdował się na górze worka, i postukać w rurkę portu, aby upewnić się, że pozostały roztwór został uwolniony do głębi roztworu.
   ii. Wymieszać, delikatnie obracając worek wzdłuż o 360 stopni od pozycji odwróconej co najmniej 5 razy. NIE wstrząsać workiem infuzyjnym.
   iii. Powtórzyć czynności (i) i (ii) dodatkowo trzy razy.

Etap 2: Przygotowanie roztworu do infuzji produktu leczniczego KIMMTRAK

c. Za pomocą 1 mL strzykawki i jałowej igły należy pobrać wymaganą objętość produktu leczniczego KIMMTRAK 100 mikrogramów/0,5 mL zgodnie z wymaganą dawką (podaną w tabeli 2 poniżej) i dodać do przygotowanego 100 mL worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) oraz albuminę ludzką.
d. NIE płukać igły ani strzykawki podczas transferu. Fiolkę zawierającą niewykorzystane resztki produktu leczniczego KIMMTRAK należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Nie należy przygotowywać więcej niż jednej dawki z fiolki.

Tabela 2: Objętości produktu leczniczego KIMMTRAK wymagane do dodania do worka infuzyjnego

Dzień leczenia	Dawka (mcg) produktu leczniczego KIMMTRAK	Objętość (mL) produktu leczniczego KIMMTRAK
Dzień 1	20	0,10
Dzień 8	30	0,15
Dzień 15, a następnie raz na tydzień	68	0,34

e. Wymieszać zawartość worka infuzyjnego wykonując te same procedury co w podpunkcie „Etap 1b".

Podawanie

- Produkt leczniczy KIMMTRAK należy podawać wyłącznie w postaci infuzji dożylnej.
- Należy natychmiast rozpocząć podawanie infuzji i podawać przez 15 do 20 minut przez oddzielne wkłucie dożylne. Należy stosować jałowy, apirogenny zestaw do infuzji z wbudowanym filtrem 0,2 mikrona o małej zdolności wiązania białek. Należy podać pacjentowi całą zawartość worka infuzyjnego z produktem leczniczym KIMMTRAK.
- Po zakończeniu infuzji produktu leczniczego KIMMTRAK należy przepłukać linię infuzyjną odpowiednią objętością jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) w celu zapewnienia, że zostanie podana cała zawartość worka infuzyjnego. Produktu leczniczego KIMMTRAK nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Nie należy mieszać produktu leczniczego KIMMTRAK z innymi lekami ani podawać innych leków przez to samo wkłucie dożylne.

Przechowywanie przygotowanego worka infuzyjnego

- Produkt leczniczy KIMMTRAK nie zawiera środków konserwujących. Zawartość przygotowanego worka infuzyjnego należy podać w ciągu 4 godzin od momentu przygotowania, w tym należy wliczyć długość trwania infuzji. W tym 4-godzinnym oknie czasowym worek infuzyjny z produktem leczniczym KIMMTRAK należy pozostawić w temperaturze poniżej 30°C.
- Jeśli zawartość worka infuzyjnego z produktem leczniczym KIMMTRAK nie zostanie użyta natychmiast, można ją przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 24 godziny od czasu przygotowania, wliczając w to czas konieczny do ogrzania worka infuzyjnego do temperatury pokojowej i długość trwania infuzji.
- Po wyjęciu z lodówki worka infuzyjnego z produktem leczniczym KIMMTRAK nie wolno umieszczać go ponownie w lodówce. Należy usunąć niewykorzystane resztki roztworu produktu leczniczego KIMMTRAK przechowywane dłużej niż zalecany czas przechowywania.