

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KIMMTRAK 100 micrograme/0,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de 0,5 ml conține tebentafusp 100 micrograme, corespunzător cu o concentrație înainte de diluție de 200 µg/ml.

Tebentafusp este o proteină de fuziune, produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant în celule de *Escherichia coli*.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie, într-un flacon unidoză.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

KIMMTRAK este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu rezultat pozitiv la antigenul leucocitar uman (HLA)-A*02:01 cu melanom uveal nerezecabil sau metastatic.

4.2 Doze și mod de administrare

KIMMTRAK trebuie administrat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice și instruit să gestioneze sindromul de eliberare de citokine într-un mediu în care sunt imediat disponibile echipamente complete de resuscitare. Se recomandă spitalizarea cel puțin pentru primele trei perfuzii de KIMMTRAK (vezi pct. 4.4).

Pacienților tratați cu KIMMTRAK trebuie să li se determine genotipul HLA-A*02:01 prin orice test de genotipare HLA validat.

Doze

Doza recomandată de KIMMTRAK este de 20 micrograme în ziua 1, 30 micrograme în ziua 8, 68 micrograme în ziua 15 și 68 micrograme o dată pe săptămână ulterior (vezi pct. 6.6). Tratamentul cu KIMMTRAK trebuie continuat atât timp cât pacientul obține beneficii clinice și în absența unor toxicități inacceptabile (vezi pct. 5.1).

Medicație prealabilă

Pentru a reduce la minim riscul de hipotensiune arterială asociat cu sindromul de eliberare de citokine (SEC), trebuie administrate intravenos lichide înainte de a începe perfuzia cu KIMMTRAK, pe baza evaluării clinice și a stării volemică a pacientului.

Pentru pacienții cu insuficiență suprarenală preexistentă care iau corticosteroizi sistemici de întreținere, trebuie luată în considerare ajustarea dozei de corticosteroid pentru a gestiona riscul de hipotensiune arterială.

Ajustări ale dozei

Nu se recomandă reducerea dozei de KIMMTRAK. Administrarea KIMMTRAK trebuie amânată sau oprită pentru a gestiona reacțiile adverse, așa cum se descrie în Tabelul 1 și Tabelul 2.

Dacă se suspectează SEC, trebuie identificate simptomele și abordate terapeutic cu promptitudine, conform recomandărilor din Tabelul 1. Vezi Tabelul 2 pentru recomandări privind abordarea terapeutică a reacțiilor cutanate acute.

Tabelul 1: Clasificarea SEC și recomandări privind abordarea terapeutică

Gradul SEC*	Abordare terapeutică
Gradul 1 Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Fără hipotensiune arterială sau hipoxie	Se continuă tratamentul și se asigură susținere simptomatică. Se monitorizează pentru depistarea escaladării severității SEC.
Gradul 2 Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Hipotensiune arterială care răspunde la lichide și nu necesită vasopresoare Necesarul de oxigen include canulă nazală cu debit scăzut (administrare de oxigen ≤ 6 l/minut) sau oxigen prin suflare	- Se continuă tratamentul și se administrează lichide intravenoase în bolus și oxigen prin canulă nazală cu debit scăzut sau oxigen prin suflare, după cum este necesar. - Dacă hipotensiunea arterială și hipoxia nu se ameliorează în decurs de 3 ore sau SEC se agravează, se administrează doze crescute de corticosteroid intravenos (de exemplu 2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent). - Pentru SEC de grad 2 care este persistent (durează 2-3 ore) sau recidivant (apariția SEC de grad ≥ 2 cu mai mult de o doză), se administrează premedicație cu corticosteroizi (de exemplu dexametazonă 4 mg sau echivalent) cu cel puțin 30 minute înainte de doza următoare.

Gradul SEC*	Abordare terapeutică
Gradul 3 Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Necesită un vasopresor cu sau fără vasopresină Necesită canulă nazală cu debit crescut (administrare de oxigen $>6\text{ l/minut}$), mască facială, mască cu rezervor, fără reinhalare sau mască Venturi	- Se amână administrarea KIMMTRAK până când SEC și sechelele s-au remis. - Se administrează doze crescute de corticosteroid intravenos (de exemplu 2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent). - Se administrează tocilizumab după cum este necesar - Greutatea pacientului $\leq 30\text{ kg}$: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră - Greutatea pacientului $\geq 30\text{ kg}$: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doza maximă 800 mg) - Se reia administrarea KIMMTRAK la același nivel al dozei (adică doza nu trebuie crescută dacă SEC de gradul 3 a apărut în timpul creșterii inițiale a dozei; se reia creșterea dozei în momentul în care aceasta este tolerată). - Pentru SEC de gradul 3, se administrează premedicație cu corticosteroizi (de exemplu dexametazonă 4 mg sau echivalent) cu cel puțin 30 minute înainte de doza următoare.
Gradul 4 Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Necesită administrarea mai multor vasopresoare (excluzând vasopresina) Necesită presiune pozitivă (de exemplu CPAP, BiPAP, intubație și ventilație mecanică)	- Administrarea KIMMTRAK se oprește definitiv. - Se administrează corticosteroid intravenos (de exemplu 2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent).

* Pe baza consensului de clasificare al Societății Americane de Transplant și Terapie Celulară (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) în ceea ce privește criteriile SEC (Lee et.al 2019).

Tabelul 2: Abordare terapeutică recomandată și modificări ale dozei pentru reacții cutanate acute

Reacții adverse	Severitate ^a	Abordare terapeutică
Reacții cutanate acute (vezi pct. 4.4)	Gradul 2	- Se amână administrarea KIMMTRAK până la revenirea la un grad ≤ 1 sau nivelul inițial. - Se administrează o schemă antiprurit (de exemplu, antihistaminice cu acțiune de lungă durată fără efect sedativ). - Se administrează tratament topic cu corticosteroizi pentru erupție cutanată simptomatică care nu răspunde la schema antipruriginoasă. - Pentru simptome persistente, se administrează steroizi sistemici. - Se reia creșterea dozei de KIMMTRAK dacă doza actuală este mai mică de 68 μg sau se reia administrarea la același nivel al dozei dacă a fost finalizată creșterea dozei.
	Gradul 3	- Se amână administrarea KIMMTRAK până la gradul ≤ 1 sau nivelul inițial. - Se administrează corticosteroid topic și corticosteroizi orali. - Pentru reacțiile persistente, care nu răspund la steroizii orali, se ia în considerare un corticosteroid intravenos (de exemplu, metilprednisolon 2 mg/kg/zi sau echivalent). - Se reia administrarea KIMMTRAK la același nivel al dozei (adică nu trebuie crescută dacă reacțiile cutanate de gradul 3 au apărut în timpul creșterii inițiale a dozei; se reia creșterea dozei în momentul în care aceasta este tolerată).

	Gradul 4	• Se oprește definitiv administrarea KIMMTRAK. • Se administrează corticosteroid intravenos (de exemplu, metilprednisolon 2 mg/kg/zi sau echivalent).
--	----------	--

^a Pe baza criteriilor terminologice comune pentru evenimente adverse (CTCAE) versiunea 4.03 (NCI CTCAEv4.03) ale Institutului Național pentru Cancer.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea KIMMTRAK la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Pe baza analizelor de siguranță și eficacitate, ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu disfuncție renală ușoară până la moderată. Nu se pot face recomandări privind doza pentru pacienții cu insuficiență renală severă, din cauza lipsei datelor farmacocinetice; prin urmare, administrarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală severă trebuie făcută cu prudență și monitorizare atentă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu antecedente de boli cardiace

KIMMTRAK nu a fost studiat la pacienții cu antecedente de boală cardiacă semnificativă. Pacienții cu boală cardiacă, prelungirea intervalului QT și factori de risc pentru insuficiență cardiacă trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

KIMMTRAK este destinat administrării intravenoase. Durata recomandată pentru perfuzie este de 15 până la 20 minute.

KIMMTRAK necesită diluare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) care conține albumină umană pentru perfuzie intravenoasă. Fiecare flacon de KIMMTRAK este destinat exclusiv utilizării ca doză unică. Flaconul cu KIMMTRAK nu trebuie agitat.

Pentru instrucțiuni privind diluarea și administrarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

Primele trei doze de tratament

Primele trei doze de KIMMTRAK trebuie administrate într-un mediu spitalicesc, cu monitorizare peste noapte în ceea ce privește semnele și simptomele SEC timp de cel puțin 16 ore. Semnele vitale trebuie monitorizate înainte de administrare și cel puțin o dată la 4 ore până la dispariția simptomelor. Dacă este indicat clinic, trebuie efectuată o monitorizare mai frecventă sau trebuie prelungită spitalizarea.

Dacă pacienții prezintă hipotensiune arterială de gradul 3 sau 4 în timpul oricăreia dintre primele trei perfuzii cu KIMMTRAK, pacienții trebuie monitorizați la fiecare oră timp de cel puțin 4 ore în ambulatoriu pentru următoarele trei perfuzii.

Dozele ulterioare de tratament

După ce nivelul de doză de 68 µg este tolerat (adică, fără hipotensiune arterială de grad ≥ 2 care necesită intervenție medicală), dozele ulterioare pot fi administrate într-un mediu adecvat de asistență medicală ambulatorie. Pacienții trebuie ținuti sub observație timp de cel puțin 60 minute după fiecare perfuzie. Pentru pacienții care au primit tratament în ambulatoriu cu KIMMTRAK timp de cel puțin 3 luni și nu au avut întreruperi mai mari de 2 săptămâni, monitorizarea în ambulatoriu după perfuzie poate fi redusă la minimum 30 minute pentru dozele ulterioare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Sindrom de eliberare de citokine (SEC)

Majoritatea pacienților au prezentat SEC după perfuzii cu tebentafusp. Diagnosticul de SEC s-a bazat cel mai frecvent pe pirexie urmată de hipotensiune arterială și, mai rar, hipoxie. Alte simptome observate frecvent în asociere cu SEC au inclus frisoane, greață, vărsături, oboseală și cefalee. SEC a fost asociat cu disfuncții ale organelor, inclusiv disfuncție hepatică, renală, pancreatică, cardiacă și pulmonară.

În majoritatea cazurilor, SEC a debutat în ziua perfuziei cu un timp median până la remitere de 2 zile. Pirexia a fost observată în aproape toate cazurile de SEC și, la acești pacienți, o creștere a temperaturii corporale a apărut, în general, în primele 8 ore după perfuzia cu tebentafusp. SEC a determinat rareori (1,2%) oprirea tratamentului.

Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește semnele sau simptomele de SEC timp de cel puțin 16 ore după primele trei perfuzii cu tebentafusp în spital, cu acces imediat la medicamente și echipamente de resuscitare pentru a gestiona SEC. Dacă se observă SEC, trebuie instituit cu promptitudine un tratament de susținere, incluzând antipiretice, lichide intravenoase, tocilizumab sau corticosteroizi, pentru a evita escaladarea la evenimente severe sau cu potențial letal, iar monitorizarea trebuie continuată până la remisie.

La dozele ulterioare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape după tratament, pentru identificarea timpurie a semnelor și simptomelor de SEC (vezi pct. 4.2, Mod de administrare). Pacienții cu comorbidități, inclusiv afecțiuni cardiovasculare, pot prezenta un risc crescut de sechele asociate cu SEC.

Tratamentul cu tebentafusp nu a fost studiat la pacienți cu boală cardiacă semnificativă clinic (vezi pct. 5.1). În funcție de persistența și severitatea SEC, tratamentul cu tebentafusp trebuie amânat sau oprit (vezi pct. 4.2, Tabelul 1).

Reacții cutanate acute

Au fost raportate reacții cutanate acute în asociere cu perfuzia cu tebentafusp, care se pot baza pe mecanismul său de acțiune și pe expresia gp100 în melanocitele normale din piele. Reacțiile cutanate acute au inclus în principal erupție cutanată, prurit, eritem și edem cutanat (vezi pct. 4.8).

Reacțiile cutanate acute au apărut de obicei după fiecare dintre primele trei perfuzii cu tebentafusp și au scăzut în severitate și frecvență în timp. Majoritatea simptomelor s-au remis fără corticosteroizi sistemici sau sechele pe termen lung.

Reacțiile cutanate acute pot fi tratate cu antihistaminice și corticosteroizi topici. Pentru simptomele persistente sau severe trebuie avută în considerare utilizarea steroizilor sistemici. Abordarea terapeutică a semnelor și simptomelor reacțiilor cutanate poate necesita amânări temporare ale tratamentelor ulterioare cu tebentafusp (vezi pct. 4.2, Tabelul 2).

Boală cardiacă

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu tebentafusp au fost observate evenimente cardiace, cum sunt tahicardia sinusală și aritmia (vezi pct. 4.8). Pacienții cu tulburări cardiovasculare preexistente pot prezenta un risc crescut de sechele asociate cu SEC și trebuie monitorizați cu atenție. Orice pacient care prezintă semne sau simptome concordante cu evenimentele cardiace trebuie evaluat și tratat cu promptitudine. În plus, trebuie administrat un tratament adecvat pentru orice SEC de fond ca factor precipitant.

S-au raportat cazuri de prelungire a intervalului QT în urma tratamentului cu tebentafusp (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu tebentafusp trebuie administrat cu prudență la pacienții cu antecedente sau predispoziție la prelungirea intervalului QT și la pacienții care iau medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT.

Trebuie efectuată o electrocardiogramă (ECG) la toți pacienții înainte și după tratamentul cu tebentafusp în primele 3 săptămâni de tratament și ulterior după cum este indicat clinic. Dacă QTcF depășește 500 msec sau crește cu ≥ 60 msec față de valoarea inițială, tratamentul cu tebentafusp trebuie amânat, iar pacienții trebuie să primească tratament pentru orice factori precipitanți de fond, incluzând anomalii electrolitice. Tratamentul cu tebentafusp trebuie reluat odată ce intervalul QTcF se îmbunătățește la < 500 msec sau este < 60 msec față de valoarea inițială. În funcție de persistența și severitatea evenimentului cardiac și de orice SEC asociat, tratamentul cu tebentafusp trebuie amânat sau întrerupt (vezi pct. 4.2, Tabelul 1).

Contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză de tratament cu tebentafusp (vezi pct. 4.6)

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii formale privind interacțiunile cu tebentafusp.

Inițierea tratamentului cu tebentafusp determină eliberarea tranzitorie de citokine care pot suprima enzimele CYP450. Cel mai mare risc de interacțiune medicamentoasă este în primele 24 ore de la primele trei doze de tebentafusp la pacienții cărora li se administrează concomitent substraturi ale CYP450, în special cele cu un indice terapeutic îngust. Acești pacienți trebuie monitorizați din punct de vedere al toxicității (de exemplu warfarină) sau al concentrațiilor de medicament (de exemplu ciclosporină). Doza de medicamente administrate concomitent trebuie ajustată după cum este necesar.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu tebentafusp și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză de tebentafusp.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea tebentafusp la femeile gravide sunt inexistente. Nu au fost efectuate studii privind funcția de reproducere la animale cu tebentafusp (vezi pct. 5.3).

Tebentafuspul nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Trebuie verificat statusul sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă înainte de a începe tratamentul cu tebentafusp.

Alăptarea

Există informații insuficiente cu privire la excreția tebentafuspului/metaboliților acestuia în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tebentafusp.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind fertilitatea cu tebentafusp (vezi pct. 5.3). Efectul tebentafuspului asupra fertilității masculine și feminine este necunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tebentafuspul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament la pacienții tratați cu KIMMTRAK au fost sindrom de eliberare de citokine (88%), erupție cutanată (85%), pirexie (79%), prurit (72%), oboseală (66%), greață (56%), frisoane (55%), durere abdominală (49%), edem (49%), hipo/hiperpigmentare (48%), hipotensiune arterială (43%), xerodermie (35%), cefalee (32%) și vărsături (34%).

Reacțiile adverse au determinat oprirea definitivă a tratamentului la 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat KIMMTRAK. Cea mai frecventă reacție adversă care a dus la oprirea tratamentului cu KIMMTRAK a fost sindromul de eliberare de citokine.

Reacțiile adverse care au determinat întreruperea administrării a cel puțin unei doze au apărut la 26% dintre pacienții tratați cu KIMMTRAK (cu administrare săptămânală) și au dus la o mediană de o doză omisă. Reacțiile adverse care necesită întreruperea administrării la $\geq 2\%$ dintre pacienți au inclus oboseală (3%; grad 1-3), pirexie (2,7%; grad 1-3), creșterea valorilor alaninaminotransferazei (2,4%; grad 1-4), creșterea valorilor aspartataminotransferazei (2,4%; grad 1-3), durere abdominală (2,1%; grad 1-3) și creșterea valorilor lipazei (2,1%; grad 1-3).

Reacțiile adverse care au condus la cel puțin o modificare a dozei au apărut la 4,2% dintre pacienții din grupul tratat cu KIMMTRAK. Reacțiile adverse care au necesitat modificarea dozei la $\geq 1\%$ dintre pacienți au fost sindromul de eliberare de citokine (1,9%; grad 1-3) și hipotensiunea arterială (1,1%; grad 2-4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 3 rezumă reacțiile adverse care au apărut la 378 pacienți cu melanom uveal metastatic din două studii clinice (IMCgp100-102 și IMCgp100-202) cărora li s-a administrat schema de doze recomandată de KIMMTRAK 20 micrograme în ziua 1, 30 micrograme în ziua 8, 68 micrograme în ziua 15 și 68 micrograme săptămânal ulterior.

Frecvența reacțiilor adverse la medicament este prezentată pe baza clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO), la nivelul termenului preferat. Frecvențele de apariție a reacțiilor adverse sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse la pacienții tratați cu KIMMTRAK în monoterapie

	Reacții adverse
Infecții și infestări	
Frecvente	Rinofaringită
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte frecvente	Sindrom de eliberare de citokine ¹
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Apetit alimentar scăzut, hipomagneziemie, hiponatremie, hipocalcemie, hipokaliemie
Mai puțin frecvente	Sindrom de liză tumorală
Tulburări psihice	
Foarte frecvente	Insomnie
Frecvente	Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee ² , amețelă, parestezie
Frecvente	Tulburări ale gustului
Tulburări cardiace	
Foarte frecvente	Tahicardie ²
Frecvente	Aritmie ² , fibrilație atrială ²
Mai puțin frecvente	Angină pectorală ² , insuficiență cardiacă ²
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Hipotensiune arterială ² , hiperemie, hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	Tuse, dispnee
Frecvente	Durere orofaringiană, hipoxie ²
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață ² , vărsături ² , diaree, durere abdominală, constipație, dispepsie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Erupție cutanată, prurit, xerodermie, hipo/hiperpigmentare ⁴ , eritem
Frecvente	Alopecie, transpirații nocturne
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Artralgie, dursalgie, mialgie, durere la nivelul extremităților
Frecvente	Spasme musculare

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Pirexie ² , oboseală ³ , frisoane ² , edem ⁵ , boală pseudo-gripală
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Creșterea valorilor aspartataminotransferazei, creșterea valorilor alaninaminotransferazei, creșterea valorilor bilirubinei sanguine, creșterea valorilor lipazei, anemie, scăderea numărului de limfocite, scăderea valorilor fosfatului sanguin, creșterea valorilor creatininei sanguine
Frecvente	Creșterea valorilor amilazei, creșterea valorilor gamma glutamiltransferazei, creșterea numărului de leucocite, creșterea valorilor fosfatazei alcaline sanguine, creșterea glicemiei
Mai puțin frecvente	Interval QT prelungit pe electrocardiogramă

¹ SEC a fost adjudecat utilizând consensul de clasificare ASTCT în ceea ce privește criteriile SEC (Lee et.al 2019). SEC adjudecat este furnizat în locul SEC raportat de investigator.

² Unele dintre evenimente pot fi asociate cu SEC sau pot fi evenimente izolate raportate.

³ Include oboseală și astenie.

⁴ Include acromotrichie dobândită, efelide, modificare de culoare a genelor, hipopigmentare a genelor, modificări ale culorii părului, lentigo, tulburare de pigmentare, depigmentare retiniană, depigmentare a pielii, modificare de culoare a pielii, hiperpigmentare a pielii, hipopigmentare a pielii, lentigo solar, vitiligo.

⁵ Include edem ocular, umflare a ochilor, edem al pleoapelor, umflare periorbitală, edem periorbital, umflare a pleoapei, edem faringian, edem al buzelor, umflare a buzelor, edem facial, edem generalizat, edem localizat, edem, edem periferic, umflare periferică, umflare, umflare a feței.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindrom de eliberare de citokine (SEC)

În studiul clinic IMCgp100-202, sindromul de eliberare de citokine (adjudecat pe baza consensului de clasificare ASTCT 2019) a apărut la 89% dintre pacienții tratați cu KIMMTRAK. Incidența globală a SEC a inclus 12% evenimente de gradul 1, 76% de gradul 2 și 0,8% de gradul 3. Majoritatea simptomelor observate frecvent în asociere cu SEC au inclus frisoane, greață, vărsături, oboseală, hipotensiune arterială și cefalee. Evenimentele de gradul 3 care pot fi observate în asociere cu SEC includ tahicardie, hipoxie, angină pectorală, flutter atrial și disfuncție ventriculară stângă.

Majoritatea (84%) episoadelor de SEC au debutat în ziua perfuziei. Timpul median până la remisia SEC a fost de 2 zile. SEC a dus rareori (1,2%) la oprirea tratamentului. Toate simptomele SEC au fost reversibile și au fost în mare parte tratate cu lichide intravenoase, antipiretice sau o singură doză de corticosteroid. La doi pacienți (0,8 %) s-a administrat tocilizumab.

Pentru abordarea clinică a SEC, vezi pct. 4.2, Tabelul 1.

Reacții cutanate acute

În Studiul IMCgp100-202, reacțiile cutanate acute au apărut la 91% dintre pacienții tratați cu KIMMTRAK, inclusiv erupții cutanate de orice grad (83%), prurit (69%), eritem (25%) și edem cutanat (27%). Majoritatea reacțiilor cutanate au fost de gradul 1 (28%) sau 2 (44%) și unii pacienți tratați cu KIMMTRAK au prezentat evenimente de gradul 3 (21%). La pacienții cu erupții cutanate observate, pacienții au prezentat frecvent erupție cutanată (55%), erupție cutanată maculopapuloasă (31%) și exfoliere a pielii (21%). Reacțiile adverse de gradul 3 de erupție cutanată au fost raportate la 5% dintre pacienți și au inclus erupție cutanată (2,4%) și erupție cutanată maculopapuloasă (1,6%).

Reacțiile cutanate acute au apărut de obicei după fiecare dintre primele trei perfuzii cu KIMMTRAK, cu o frecvență descrescătoare a reacțiilor de gradul ≥ 3 (doza 1: 17%, doza 2: 10%, doza 3: 8%, doza 4: 3%). Timpul median până la debutul reacțiilor cutanate acute a fost de 1 zi la pacienții tratați cu KIMMTRAK și timpul median până la ameliorare la $\leq$ gradul 1 a fost de 6 zile.

Pentru abordarea clinică a reacțiilor cutanate acute, vezi pct. 4.2, Tabelul 2.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În Studiul IMCgp100-202 în care 95% dintre pacienți aveau metastaze hepatice preexistente, creșterea valorilor ALT/AST la $\geq$ gradul 1 a fost observată la 65% dintre pacienții tratați cu KIMMTRAK. Au fost raportate creșteri ale valorilor bilirubinei la 27% dintre pacienți și acestea au fost asociate în principal cu creșterea dimensiunii metastazelor hepatice. Majoritatea creșterilor valorilor ALT/AST de gradul 3 sau 4 au apărut, în general, în decursul primelor 3 perfuzii cu KIMMTRAK. Majoritatea pacienților care au prezentat creșteri ale valorilor ALT/AST de gradul 3 sau 4 au prezentat o ameliorare la $\leq$ gradul 1 în decurs de 7 zile.

Imunogenitate

Anticorpii anti-medicament (AAM) împotriva tebentafuspului, asociați tratamentului, au fost detectați la 33%, respectiv 29% dintre pacienții cărora li s-a administrat tebentafusp în toate dozele din studiul IMCgp100-102, respectiv din studiul IMCgp100-202. Timpul median de debut până la formarea AAM a fost de 6 până la 9 săptămâni după începerea tratamentului cu tebentafusp.

Nu a existat nicio dovadă a impactului AAM asupra siguranței sau eficacității tebentafuspului, deși numărul mic de pacienți la care au apărut AAM în titru crescut exclude concluziile ferme cu privire la impactul clinic al acestora.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există informații cu privire la supradozajul cu tebentafusp. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale reacțiilor adverse și trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, codul ATC: încă nealocat

Mecanism de acțiune

Tebentafuspul este o proteină de fuziune bispecifică, alcătuită dintr-un receptor de celule T (TCR; domeniu de țintire) fuzionat cu un fragment de anticorp care vizează CD3 (cluster de diferențiere 3; domeniu efector). Capătul TCR se leagă cu afinitate mare la o peptidă gp100 prezentată de antigenul leucocitar uman – A*02:01 (HLA-A*02:01) pe suprafața celulelor tumorale de melanom uveal, iar domeniul efector se leagă de receptorul CD3 din celula T policlonală.

O sinapsă imună se formează atunci când domeniul de țintire TCR al tebentafusului se leagă de celulele melanomului uveal, iar domeniul efector CD3 se leagă de celulele T policlonale. Această sinapsă imună are ca rezultat redirecționarea și activarea celulelor T policlonale, indiferent de specificitatea lor nativă TCR. Celulele T policlonale activate de tebentafusp eliberează citokine inflamatorii și proteine citolitice, ceea ce are ca rezultat liza directă a celulelor tumorale de melanom uveal.

Efecte farmacodinamice

S-a observat o reducere tranzitorie și nesemnificativă clinic a numărului de limfocite din sânge după tratamentul cu tebentafusp. Numărul de limfocite a scăzut în ziua ulterioară administrării primelor 3 doze și a revenit la valoarea inițială înainte de dozele ulterioare.

După tratamentul cu tebentafusp, s-au observat creșteri tranzitorii ale nivelurilor serice de citokine și chemokine proinflamatorii în probele recoltate după primele trei doze. Nivelurile maxime au fost observate între 8 și 24 ore după tratamentul cu tebentafusp și au revenit la valoarea inițială înainte de dozele ulterioare.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul IMCgp100-202: Melanom uveal metastatic netratat anterior

Studiul IMCgp100-202 a fost un studiu multicentric, în regim deschis, randomizat, în care au fost înrolați pacienți cu melanom uveal metastatic cu rezultat pozitiv la HLA-A*02:01, cărora nu li se administrase anterior terapie sistemică. Nu era permis ca pacientului să i se fi administrat anterior tratament sistemic sau terapie localizată (direzionată către ficat) pentru melanomul uveal metastatic, cu excepția unei rezecții chirurgicale anterioare a bolii oligometastatice. Au fost excluși pacienți pentru prezența metastazei cerebrale simptomatice sau netratate, insuficiență cardiacă congestivă simptomatică, interval QT corectat prin formula Fridericia (QTcF) >470 msec sau sindrom QT prelungit congenital, infarct miocardic acut sau angină pectorală instabilă cu mai puțin de 6 luni înainte de începerea tratamentului.

Pacienții au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra tebentafusp săptămânal prin perfuzie intravenoasă, în conformitate cu schema de administrare intra-pacient recomandată la pct. 4.2 sau tratamentul la alegerea investigatorului (pembrolizumab, ipilimumab sau dacarbazină) în dozele aprobate ale acestor medicamente până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Era permis ca pacienților să li se fi administrat tratament cu tebentafusp, pembrolizumab sau ipilimumab după progresia bolii dacă pacienții erau stabili din punct de vedere clinic, obțineau beneficii clinice și nu prezentau semne de toxicitate inacceptabilă, în opinia investigatorului. Au fost permise pauze de tratament de până la 2 săptămâni consecutive. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statutul lactat dehidrogenazei (LDH), un factor de prognostic cunoscut pentru MU nerezecabil sau metastatic.

Rezultatul principal de eficacitate a fost reprezentat de supraviețuirea globală (SG) la toți pacienții randomizați în studiu. Evaluările tumorii au fost efectuate la fiecare 12 săptămâni. Rezultatele suplimentare de eficacitate au fost reprezentate de supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de investigator. Au fost randomizați în total 378 pacienți; 252 la grupul tratat cu tebentafusp și 126 la grupul tratat la alegerea investigatorului (pembrolizumab: 82%; ipilimumab: 12%; sau dacarbazină: 6%). Vârsta mediană a fost de 64 ani (interval între 23 și 92 ani); cu 49,5% dintre pacienți ≥65 ani, 87% erau albi, 50% erau femei. Indicele inițial de performanță ECOG a fost 0 (72%), 1 (20,4%) sau 2 (0,3%), 36% aveau un nivel crescut de LDH și 95% aveau metastaze hepatice.

În acest studiu IMCgp100-202, la 43% dintre pacienți s-a administrat tratament după progresia cu tebentafusp, fără noi semnale de siguranță identificate. Durata mediană a tratamentului cu tebentafusp după progresie a fost de 8 săptămâni. Din totalul perfuziilor cu tebentafusp efectuate în timpul studiului, 21,5% au fost administrate după progresie.

După finalizarea analizei primare a eficacității, pacienților din grupul ales de investigator li s-a permis trecerea la tratamentul cu tebentafusp. Cu o durată mediană a monitorizării de 22,4 luni, SG actualizată a continuat să favorizeze grupul cu tebentafusp (HR = 0,58; ÎI 95%: 0,44; 0,77). La momentul analizei, 16 pacienți au trecut la tratamentul cu tebentafusp.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 4 și Figura 1. Figura 1 reprezintă o analiză cu 3 ani de monitorizare. La momentul acestei analize, 16 pacienți din grupul de control au efectuat conversia la tratamentul cu tebentafusp.

Tabelul 4: Rezultate privind eficacitatea în studiul IMCgp100-202

Criterii finale de evaluare principale și secundare	KIMMTRAK (N = 252)	Tratament la alegerea investigatorului (N = 126)
Supraviețuire globală (SG) ¹		
Număr de decese	87 (34,5%)	63 (50 %)
Luni, mediană (ÎÎ 95%)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
RR (ÎÎ 95%) ^{2, 4}	0,51 (0,37; 0,71)	
Valoarea p rang logaritmic stratificat ²	p = <0,0001	
Supraviețuire fără progresia bolii (SFP) ^{3, 4}		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	198 (78,6 %)	97 (77 %)
Mediana în luni (ÎÎ 95%)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
RR (ÎÎ 95%) ⁴	0,73 (0,58; 0,94)	
Valoarea p rang logaritmic stratificat ²	p = 0,0139	
Rata de răspuns obiectiv (RRO) ⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
ÎÎ 95%	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Răspuns complet (RC)	1 (0,4)	0
Răspuns parțial (RP)	25 (9,9)	6 (4,8)
Boală stabilă (BS) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (ÎÎ 95%)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7;--)

ÎI = Interval de încredere, RR = Rata de risc

¹ La o analiză intermediară prespecificată au fost observate 150 evenimente de SG și o limită a valorii p pentru declararea eficacității (0,006) a fost determinată printr-o funcție de pierdere alfa Lan-Demets cu graniță de tip O'Brien Fleming.

² Valoarea p bilaterală bazată pe testul de rang logaritmic stratificat prin LDH.

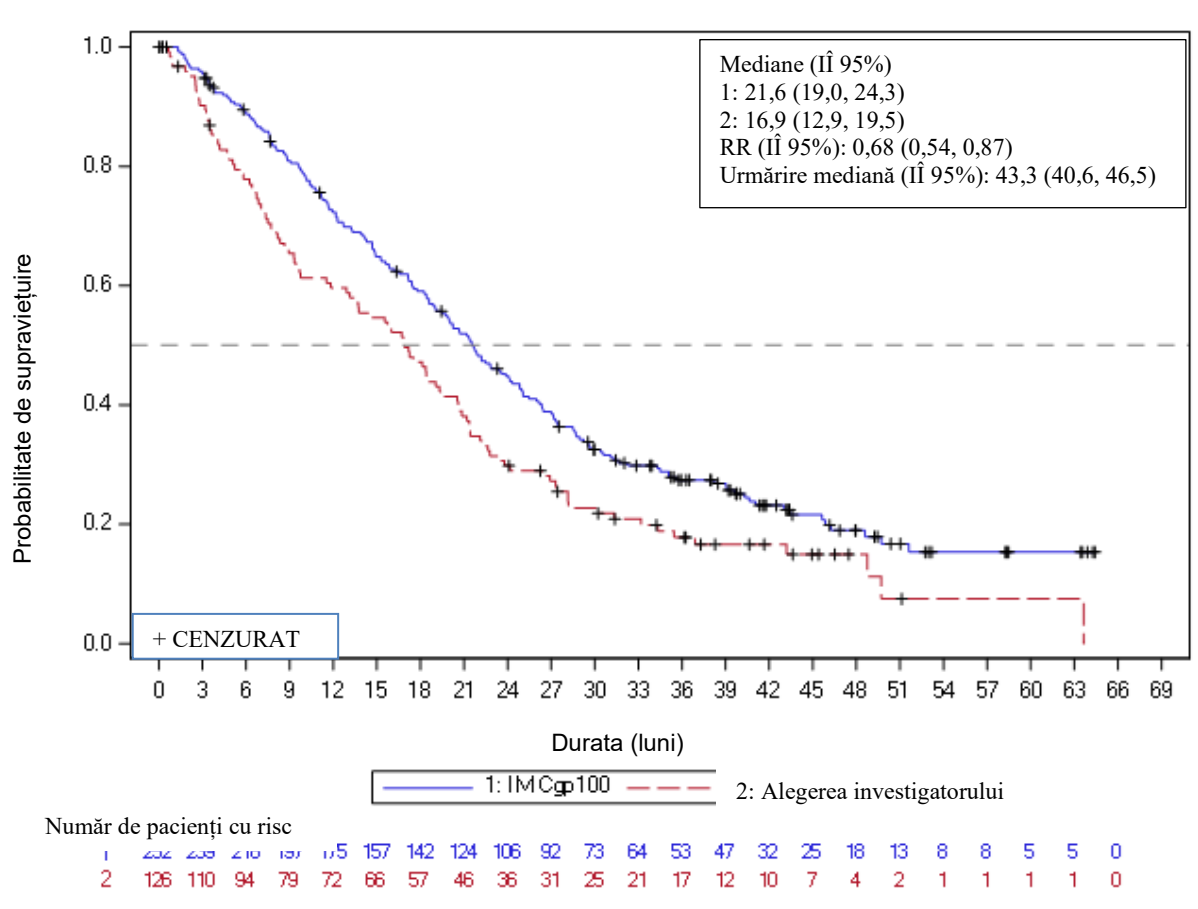
³ Evaluată de investigator utilizând criteriile RECIST v1.1.

⁴ Rata de risc este derivată dintr-un model de riscuri proporționale stratificat în funcție de statutul LDH.

⁵ Pe baza a ≥ 24 săptămâni.

⁶ Actualizată pe baza tuturor pacienților care au posibilitatea de a efectua cel puțin 3 evaluări radiologice

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier ale supraviețuirii globale în studiul IMCgp100-202 (analiză cu monitorizare pe 3 ani) – populația IT



ÎI = interval de încredere; RR = rata de risc; IMCgp100 = tebentafusp; IT = intenție de tratament.

După 3 ani de monitorizare, tebentafusp oferă în continuare un beneficiu substanțial în ceea ce privește supraviețuirea în comparație cu alegerea investigatorului.

Studiul IMCgp100-102: Melanom uveal metastatic tratat anterior

Studiul IMCgp100-102 a fost un studiu multicentric de fază 2, în regim deschis, efectuat la 127 pacienți care au fost tratați cu schema de administrare recomandată la pct. 4.2. Era necesar ca pacienții să aibă rezultat pozitiv la HLA-A*02:01. Pacienții au fost eligibili dacă au manifestat progresia bolii după cel puțin una sau mai multe linii anterioare de terapie hepatică sau terapie sistemică, inclusiv inhibitori ai punctelor de control imun în context metastatic. Au fost excluși pacienți pentru boală cardiacă semnificativă clinic și prezența metastazei cerebrale simptomatice sau netratate.

Valorile principale ale rezultatului de eficacitate au inclus RRO confirmată, așa cum a fost evaluată de Comitetul central independent de revizuire (CCIR) utilizând Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) v1.1. Rezultatele secundare de eficacitate au inclus SFP, DRC, DR și SG.

Vârsta mediană a fost 61 ani, 50% erau femei, 99% erau albi, indicele de performanță ECOG a fost 0 (70%) sau 1 (30%) și 96% dintre pacienți aveau metastaze hepatice. Tratamentele anterioare au inclus imunoterapie (73% dintre pacienți), inclusiv inhibitori ai punctelor de control imun (PD-1/PD-L1; 65%; CTLA-4; 31%) și terapie hepatică 45%. Rezultatele privind eficacitatea în studiul IMCgp100-102 sunt rezumate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Rezultate privind eficacitatea în studiul IMCgp100-102

Criterii finale de evaluare principale și secundare	KIMMTRAK (N = 127)
Rata de răspuns obiectiv confirmat¹	6 (4,7%)
(Î 95%)	(1,8%; 10,0%)
Răspuns complet (RC)	0
Răspuns parțial (RP)	6 (4,7%)
Boală stabilă (BS) ²	23 (18,1%)
Durata mediană a răspunsului	
Luni (Î 95%)	8,7 (5,6; 24,5)

¹ Evaluată de comitetul central independent utilizând criteriile RECIST v1.1.

² Pe baza a ≥ 24 săptămâni

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu KIMMTRAK la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul melanomului ocular (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Farmacocinetica tebentafusului pare liniară și proporțională cu doza într-un interval de doze cuprinse între 20 μg și 68 μg . După perfuzia intravenoasă săptămânală la pacienții cu melanom uveal metastatic, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) au atins valoarea de 4,2 ng/ml-13,7 ng/ml imediat la sfârșitul perfuziei ($T = 0,5$ ore). Nu a fost observată nicio acumulare cu o schemă de administrare săptămânală la dozele terapeutice țintă.

Distribuție

Tebentafusul nu s-a distribuit pe scară largă și a demonstrat un volum de distribuție comparabil cu volumul sanguin (5,25 l).

Metabolizare

Calea metabolică a tebentafusului nu a fost caracterizată. Ca și alte medicamente care conțin proteine, se anticipează ca tebentafusul să fie degradat în peptide și aminoacizi mici prin căi catabolice.

Eliminare

Excreția tebentafusului nu este pe deplin caracterizată. Pe baza dimensiunii sale moleculare care este aproape de pragul de excludere a dimensiunii filtrării glomerulare, cantități mici de tebentafusp pot fi excretate în urină.

După administrarea de tebentafusp la pacienții cu melanom uveal metastatic, clearance-ul sistemic estimat a fost de 4,29 l/zi, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal de 6 până la 8 ore.

Categorii speciale de pacienți

Analiza de farmacocinetică populațională a indicat că nu a existat niciun efect semnificativ al greutateii (43 până la 163 kg), sexului, rasei și vârstei (23 până la 91 ani) asupra clearance-ului tebentafusului.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii formale de farmacocinetică cu tebentafusp la pacienți cu insuficiență renală.

Nu a fost identificat niciun impact asupra parametrilor de siguranță sau eficacitate la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [ClCr] variind între 60 și 89 ml/minut) până la moderată (ClCr variind între 30 și 59 ml/minut) și nu se recomandă ajustarea dozelor. Sunt disponibile date limitate de la pacienții (<5%) cu insuficiență renală moderată și nu sunt disponibile informații de la pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr <30 ml/minut).

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii formale de farmacocinetică cu tebentafusp la pacienții cu insuficiență hepatică. Analizele de FC populațională au demonstrat că creșterea valorilor ALT/AST la momentul inițial și în timpul tratamentului nu a afectat farmacocinetica tebentafusului. Nu se recomandă ajustări ale dozei bazate pe nivelurile ALT/AST.

5.3 Date preclinice de siguranță

Tebentafuspul este o proteină specifică umană și nu există specii de animale relevante la care să poată fi testată toxicologia non-clinică a tebentafusului.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate, genotoxicitate sau toxicitate asupra dezvoltării și asupra funcției de reproducere cu tebentafusp.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat (E330)
Hidrogenofosfat disodic (E339)
Manitol (E421)
Trehaloză
Polisorbat 20 (E432)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

După deschidere

Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, medicamentul trebuie diluat și perfuzat imediat.

După prepararea soluției perfuzabile

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 ore la temperaturi de 2°C-8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă de tip I cu dop din cauciuc bromobutlic și capsă detașabilă din aluminiu/plastic, conținând 0,5 ml concentrat.

Mărimea ambalajului este 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Precauții generale

Soluția perfuzabilă trebuie preparată de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică adecvată pe tot parcursul manipulării acestui medicament.

Utilizați tehnica aseptică pentru diluarea și prepararea soluțiilor de administrare.

Dispozitivele de transfer cu sistem închis (DTSI) nu trebuie utilizate pentru prepararea dozei de soluție perfuzabilă de KIMMTRAK.

Medicamentele cu administrare parenterală și pungile de perfuzie trebuie inspectate vizual pentru depistarea particulelor și a modificărilor de culoare înainte de administrare, ori de câte ori soluția și recipientul permit.

Pregătire

KIMMTRAK trebuie diluat înainte de administrarea intravenoasă.

Asigurați-vă că următoarele materiale sunt disponibile înainte de a pregăti KIMMTRAK pentru administrare:

- Seringi sterile de 1 ml cu gradații de 2 zecimale.
- Ace sterile.
- Albumină umană; utilizați concentrația conform disponibilității locale. Concentrațiile locale includ, fără a se limita la acestea, 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l).
- O pungă de perfuzie de 100 ml care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%):
 - Punga de perfuzie trebuie să fie fabricată din poliolefine (PO) [cum ar fi polietilenă (PE) și polipropilenă (PP)] sau policlorură de vinil (PVC).
- Un set de perfuzie cu filtru în linie steril, apirogen, cu legare scăzută de proteine, de 0,2 microni, pentru administrarea pungii finale de perfuzie.

Diluare și administrare

Este necesar un proces în 2 etape pentru prepararea dozei finale de KIMMTRAK:

Pasul 1: Pregătiți punga de perfuzie

Utilizând tehnica aseptică, pregătiți punga de perfuzie după cum urmează:

- a. Utilizând o seringă de 1 ml și un ac steril, extrageți volumul calculat de albumină umană în seringă (vezi Tabelul 6 de mai jos) și adăugați în punga de perfuzie de 100 ml conținând soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține o concentrație finală de albumină umană între 225 µg/ml și 275 µg/ml.

Tabelul 6: Exemple de concentrație de albumină umană și volume de extragere acceptabile

Concentrația de albumină umană	Interval de volume acceptabil pentru adăugare la punga de perfuzie de 100 ml pentru o concentrație de albumină umană între 225 µg/ml și 275 µg/ml
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml până la 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml până la 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml până la 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml până la 0,11 ml)

- b. Omogenizați ușor soluția diluată parcurgând următorii pași:
- Răsturnați punga de perfuzie astfel încât portul de intrare să fie poziționat în partea de sus a pungii și loviți ușor partea laterală a tubului portului pentru a vă asigura că orice soluție reziduală este eliberată în soluția vrac.
 - Amestecați prin rotirea ușoară a pungii pe lungime la 360 grade din poziția inversată de cel puțin 5 ori. NU agitați punga de perfuzie.
 - Repețați (i) și (ii) de încă trei ori.

Pasul 2: Prepararea KIMMTRAK soluție perfuzabilă

- c. Utilizând o seringă de 1 ml și un ac steril, extrageți volumul necesar de KIMMTRAK 100 micrograme/0,5 ml conform dozei necesare (indicată în Tabelul 7 de mai jos) și adăugați în punga de perfuzie de 100 ml pregătită care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) plus albumină umană.
- d. NU spălați acul și seringă la transfer. Aruncați flaconul care conține cantitatea neutilizată de KIMMTRAK în conformitate cu cerințele locale. Nu preparați mai mult de o doză din flacon.

Tabelul 7: Volume de KIMMTRAK necesare pentru adăugare la punga de perfuzie

Ziua de tratament	Doza (µg) de KIMMTRAK	Volumul (ml) de KIMMTRAK
Ziua 1	20	0,10
Ziua 8	30	0,15
Ziua 15 și săptămânal ulterior	68	0,34

- e. Amestecați punga de perfuzie urmând aceeași procedură descrisă la Pasul 1b.

Administrare

- Administrați KIMMTRAK numai ca perfuzie intravenoasă.
- Administrați imediat perfuzia în decurs de 15 până la 20 minute printr-o linie intravenoasă dedicată. Trebuie utilizat un set de perfuzie cu filtru în linie steril, apirogen, cu legare scăzută de proteine, de 0,2 microni. Administrați pacientului întregul conținut al pungii de perfuzie KIMMTRAK.
- După terminarea perfuziei cu KIMMTRAK, spălați linia de perfuzie cu un volum adecvat de soluție injectabilă de clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%), pentru a vă asigura că întregul conținut al pungii de perfuzie este administrat. Nu administrați KIMMTRAK ca injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. Nu amestecați KIMMTRAK cu alte medicamente și nu administrați alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.

Păstrarea pungii de perfuzie pregătite

- KIMMTRAK nu conține conservanți. Punga de perfuzie pregătită trebuie administrată în decurs de 4 ore de la momentul pregătirii, această perioadă incluzând durata perfuziei. În intervalul de 4 ore, punga de perfuzie KIMMTRAK trebuie să rămână la temperaturi sub 30°C.
- Dacă nu este utilizată imediat, păstrați punga de perfuzie KIMMTRAK la frigider la temperaturi de 2°C-8°C timp de până la 24 ore de la momentul pregătirii, care include timpul acordat echilibrării pungii de perfuzie la temperatura camerei și durata perfuziei.
- Odată scoasă din frigider, punga de perfuzie KIMMTRAK nu trebuie introdusă din nou în frigider. Soluția KIMMTRAK care nu a fost utilizată trebuie aruncată după timpul de păstrare recomandat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1630/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 01 aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA
SERIEI**

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ
ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

ProPharma Group The Netherlands B.V.,
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea KIMMTRAK în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină împreună cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și

formatului programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional are ca scop evidențierea procesului de monitorizare și facilitarea diagnosticului și tratamentului prompt al sindromului de eliberare de citokine (SEC), pentru a reduce severitatea acestuia.

DAPP se asigură că, în fiecare stat membru în care este KIMMTRAK este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții de la care se așteaptă să prescrie sau să utilizeze KIMMTRAK au acces la/li se oferă următoarele materiale educaționale:

- Material educațional pentru medic
- Pachet de informații pentru pacient

Material educațional pentru medic:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghid de tratament pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Ghid de tratament pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

- Detalii privind modalitatea de monitorizare a pacienților pentru primele trei perfuzii și pentru perfuziile ulterioare.
- Detalii privind modalitatea de reducere la minim a riscului asociat cu SEC.
- Descrierea simptomelor SEC, inclusiv severitatea, frecvența, timpul până la debut, tratamentul și remisia, la pacienții tratați cu KIMMTRAK.
- Detaliile privind modalitatea de abordare terapeutică a SEC în funcție de gradul de severitate inclusiv recomandarea de a administra premedicație cu corticosteroizi pentru SEC de gradul 2 persistent sau recurent sau orice SEC de gradul 3.
- Descrierea programului de ECG și a cerințelor de abordare terapeutică pe baza rezultatelor ECG.
- Recomandare de a monitoriza cu atenție pacienții cu boală cardiacă, prelungirea QT și factorii de risc pentru insuficiență cardiacă.
- Informații despre importanța informării pacienților cu privire la riscul de SEC și necesitatea de a contacta imediat medicul sau asistenta medicală dacă dezvoltă simptome de SEC.
- Informații despre importanța raportării reacțiilor adverse cu detalii privind modul de raportare.

Pachet de informații pentru pacient:

- Prospect
- Ghidul pacientului

Ghidul pacientului:

- Informații despre riscul de SEC asociat cu KIMMTRAK cu o descriere a simptomelor.
- Informații despre importanța contactării imediate a unui medic sau asistente medicale dacă pacientul dezvoltă simptome de SEC.
- Detalii legate de aspectele la care pacientul ar trebui să se aștepte cu privire la programul de monitorizare.
- Informații despre importanța raportării reacțiilor adverse cu detalii privind modul de raportare.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

KIMMTRAK 100 micrograme/0,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tebentafusp

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de 0,5 ml conține tebentafusp 100 micrograme

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid citric monohidrat (E330), hidrogenofosfat disodic (E339), manitol (E421), trehaloză, polisorbat 20 (E432) și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2 °C – 8 °C).
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1630/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

KIMMTRAK 100 µg/0,5 ml concentrat steril
tebentafusp
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

KIMMTRAK 100 micrograme/0,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă tebentafusp

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este KIMMTRAK și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze KIMMTRAK
3. Cum se administrează KIMMTRAK
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează KIMMTRAK
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este KIMMTRAK și pentru ce se utilizează

KIMMTRAK conține substanța activă **tebentafusp**. Tebentafusul este un medicament împotriva cancerului format din două proteine diferite care fuzionează. Una dintre aceste proteine recunoaște și se atașează la un antigen (o proteină țintă) numită „gp100”. Gp100 se găsește în concentrații mari în celulele canceroase de melanom uveal. Cealaltă proteină recunoaște și se atașează de o proteină numită CD3. CD3 se găsește pe anumite celule din sistemul imunitar al organismului. Prin legarea de gp100 și CD3, KIMMTRAK vă activează sistemul imunitar pentru a recunoaște și a distruge celulele canceroase.

KIMMTRAK se utilizează pentru a trata adulții cu un cancer ocular rar numit „**melanom uveal**”. Medicamentul se utilizează atunci când melanomul uveal a crescut în pofida tratamentului local sau s-a răspândit în alte părți ale corpului.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze KIMMTRAK

Nu utilizați KIMMTRAK dacă sunteți **alergic** la tebentafusp sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6). Înainte să vi se administreze KIMMTRAK, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă nu sunteți sigur dacă sunteți alergic la vreuna dintre componente.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze KIMMTRAK, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în legătură cu toate afecțiunile dumneavoastră medicale, în special dacă aveți următoarele:

- probleme ale inimii, inclusiv o modificare a activității electrice a inimii (prelungirea intervalului QT)

Medicul dumneavoastră vă poate face o analiză de sânge numită genotiparea HLA înainte de tratament, pentru a stabili dacă KIMMTRAK este potrivit pentru dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra KIMMTRAK dacă luați medicamente cu corticosteroizi pentru a trata insuficiența suprarenală (cunoscută și ca „boala Addison”). Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de corticosteroizi în timp ce sunteți tratat cu KIMMTRAK.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale sau solicitați asistență medicală de urgență dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse în timpul tratamentului sau după tratament:

- febră, amețală, vertij. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni grave numite **sindrom de eliberare de citokine**. Alte simptome ale sindromului de eliberare de citokine sunt dificultăți de respirație, greață, vărsături, oboseală, dureri musculare, dureri articulare, umflare, tensiune arterială scăzută, puls rapid sau durere de cap.
- mâncărimi ale pielii, erupție trecătoare pe piele, urticarie severă (umflături sub piele însoțite de mâncărime), descuamare sau cojire a pielii sau umflarea corpului și/sau a pielii din jurul ochilor, care pot fi simptome ale unor **reacții la nivelul pielii**.
- probleme ale inimii, cum ar fi bătăile rapide sau neregulate ale inimii sau o modificare a activității electrice a inimii, care poate provoca ritmuri cardiace neregulate grave, care se pot manifesta sub formă de palpitații, dificultăți de respirație, amețeli sau confuzie sau dureri în piept.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va monitoriza în ceea ce privește semnele și simptomele acestor reacții în timpul administrării fiecărei doze și după administrare. Dacă aveți probleme severe, tratamentul dumneavoastră poate fi oprit temporar și reluat atunci când vă simțiți mai bine.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor cu vârsta sub 18 ani. Motivul îl constituie faptul că există informații limitate despre cât de bine aționează la această grupă de vârstă.

KIMMTRAK împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

KIMMTRAK nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă dumneavoastră și medicul dumneavoastră sunteți de acord că beneficiul administrării acestui medicament depășește orice riscuri potențiale. Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va face un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu KIMMTRAK. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu KIMMTRAK, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Contracepția

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă (contracepție) eficace pentru a evita să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu KIMMTRAK și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cele mai potrivite metode contraceptive.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu KIMMTRAK. Nu se cunoaște dacă KIMMTRAK trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca KIMMTRAK să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă nu vă simțiți bine în timpul tratamentului cu acest medicament, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când vă simțiți din nou bine.

KIMMTRAK conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează KIMMTRAK

Acest medicament vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală într-un spital sau în ambulatoriu.

Este posibil să vi se administreze lichide prin perfuzie (picurare) înainte de fiecare perfuzie cu KIMMTRAK pentru a ajuta la prevenirea scăderii tensiunii arteriale din cauza sindromului de eliberare de citokine (vezi pct. 2 și 4).

Medicul sau asistenta medicală vă va administra KIMMTRAK printr-o perfuzie (picurare) în venă (intravenoasă) în decurs de 15 până la 20 minute. Vi se va administra KIMMTRAK **o dată pe săptămână**, atât timp cât medicul dumneavoastră consideră că aveți beneficii în urma tratamentului.

Doza recomandată de KIMMTRAK este:

- Ziua 1: 20 micrograme
- Ziua 8: 30 micrograme
- Ziua 15: 68 micrograme

O dată pe săptămână ulterior: 68 micrograme

Primele trei doze vi se vor administra în spital. Veți fi monitorizat pentru orice reacții adverse în timpul tratamentului și timp de **cel puțin 16 ore** după fiecare doză.

Dacă primele trei doze nu determină apariția unor reacții adverse grave sau de necontrolat, următoarele doze pot fi administrate în ambulatoriu. Veți fi monitorizat pentru orice reacții adverse în timpul tratamentului și timp de cel puțin 60 minute după fiecare doză. Dacă ați primit tratament cu KIMMTRAK în ambulatoriu timp de cel puțin 3 luni fără o pauză care să dureze mai mult de 2 săptămâni, monitorizarea poate fi redusă după fiecare doză la cel puțin 30 minute.

Dacă nu vă prezentați la o programare pentru următoarea doză de KIMMTRAK, contactați medicul sau asistenta medicală cât mai curând posibil pentru a face o reprogramare.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale sau solicitați asistență medicală de urgență dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse foarte frecvente în timpul tratamentului sau după tratament:

- Febră, amețală, vertij. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni grave numite „sindrom de eliberare de citokine”. Alte simptome ale sindromului de eliberare de citokine sunt dificultăți de respirație, greață, vărsături, oboseală, dureri musculare, dureri articulare, umflare, tensiune

arterială scăzută, puls rapid sau durere de cap. Aceste simptome apar mai ales după primele trei perfuzii.

- Mâncărimi ale pielii, erupție trecătoare pe piele, urticarie severă (umflături sub piele însoțite de mâncărime), descuamare sau cojire a pielii, umflarea corpului și/sau a pielii din jurul ochilor, care pot fi simptome ale unor reacții la nivelul pielii.
- Probleme ale inimii, cum ar fi bătăile rapide sau neregulate ale inimii sau o modificare a activității electrice a inimii, care poate provoca ritmuri cardiace neregulate grave, care se pot manifesta sub formă de palpitații, dificultăți de respirație, amețeli sau confuzie sau dureri în piept.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Scăderea poftei de mâncare
- Înțepături, furnicături sau amorțeală în orice parte a corpului
- Tuse
- Diaree
- Constipație
- Indigestie
- Durere de stomac
- Frisoane
- Probleme cu somnul (insomnie)
- Simptome similare gripei
- Incapacitatea de a dormi
- Îmbujorare a pielii
- Tensiune arterială mare
- Piele uscată
- Modificări ale culorii pielii
- Înroșirea pielii
- Niveluri scăzute ale fosfatului în sânge
- Niveluri scăzute ale magneziului în sânge
- Niveluri scăzute ale sodiului în sânge
- Niveluri scăzute ale calciului în sânge
- Niveluri scăzute ale potasiului în sânge
- Niveluri scăzute de hemoglobină în sânge
- Niveluri crescute de enzime hepatice din sânge, care pot fi un semn al problemelor la nivelul ficatului
- Niveluri crescute de bilirubină în sânge, care pot fi un semn al unor probleme ale ficatului
- Nivel crescut al enzimei pancreatice lipază din sânge, care poate fi un semn al problemelor la nivelul pancreasului
- Nivel scăzut al globulelor albe în sânge
- Durere la nivelul spatelui, brațelor sau picioarelor

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Infecție a nasului și gâtului
- Durere la nivelul gurii și al gâtului
- Căderea părului
- Transpirație excesivă în timpul nopții
- Anxietate
- Modificări ale gustului
- Modificări ale bătăilor inimii sau bătăi neregulate
- Dificultăți de respirație
- Spasme ale mușchilor
- Niveluri crescute ale enzimei pancreatice, amilazei în sânge

- Niveluri crescute ale creatininei în sânge, care pot fi un semn de probleme cu rinichii
- Niveluri crescute ale enzimelor ficatului gamma glutamiltransferază în sânge
- Niveluri crescute ale globulelor albe în sânge
- Niveluri crescute ale enzimelor ficatului în sânge
- Niveluri crescute ale fosfatazei alcaline în sânge
- Niveluri crescute ale glicemiei în sânge

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Niveluri crescute ale potasiului, fosfatului și acidului uric în sânge, care sunt semne de distrugere a celulelor canceroase
- Disconfort sau durere în piept, care pot fi un semn al problemelor inimii
- Insuficiență cardiacă (dificultăți de respirație, disconfort la nivelul pieptului, umflarea picioarelor și a gleznelor)
- Modificări ale activității electrice a inimii care pot duce la ritmuri ale inimii neregulate grave.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează KIMMTRAK

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoanele nedeschise trebuie păstrate la temperaturi de 2°C – 8°C.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Dacă nu este utilizată imediat, perfuzia preparată poate fi păstrată la temperaturi sub 30 °C până la 4 ore sau la temperaturi de 2°C-8°C timp de 24 ore de la momentul preparării/diluării și până la sfârșitul administrării.

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne vizibile de deteriorare (adică particule, modificări de culoare).

Nu păstrați niciun medicament neutilizat pentru reutilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține KIMMTRAK

- Substanța activă este tebentafusp. Un flacon de 0,5 ml concentrat conține tebentafusp 100 micrograme.
- Celelalte componente sunt acid citric monohidrat (E330), hidrogenofosfat disodic (E339), manitol (E421), trehaloză, polisorbit 20 (E432) și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2).

Cum arată KIMMTRAK și conținutul ambalajului

KIMMTRAK concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie, într-un flacon unidoză.

Mărimea ambalajului este 1 flacon din sticlă per cutie.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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/Irija/L-
Irlanda/Ierland/Irlandia/Írsko/Irška

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

EL:

Medison Pharma Greece Μονοπροσωπη
Ανωνυμη Εταιρεία
Τηλ: +30 210 0100 188

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Important: Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) înainte de utilizare.

Precauții generale

Soluția perfuzabilă trebuie preparată de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică adecvată pe tot parcursul manipulării acestui medicament.

Dispozitivele de transfer cu sistem închis (DTSI) nu trebuie utilizate pentru prepararea dozei de KIMMTRAK soluție perfuzabilă.

Medicamentele cu administrare parenterală și pungile de perfuzie trebuie inspectate vizual pentru depistarea particulelor și a modificărilor de culoare înainte de administrare, ori de câte ori soluția și recipientul permit.

Pregătire

KIMMTRAK trebuie diluat înainte de administrarea intravenoasă. Fiecare flacon de KIMMTRAK este exclusiv de unică folosință. NU agitați flaconul cu KIMMTRAK.

Asigurați-vă că următoarele materiale sunt disponibile înainte de a pregăti KIMMTRAK pentru administrare:

- Seringi sterile de 1 ml cu gradații de 2 zecimale.
- Ace sterile.
- Albumină umană; utilizați concentrația conform disponibilității locale. Concentrațiile locale includ, fără a se limita la acestea, 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l).
- O pungă de perfuzie de 100 ml care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
 - Punga de perfuzie trebuie să fie fabricată din poliolefine (PO) [cum ar fi polietilenă (PE) și polipropilenă (PP)] sau policlorură de vinil (PVC).
- Un set de perfuzie cu filtru în linie steril, apirogen, cu legare scăzută de proteine, de 0,2 microni, pentru administrarea pungii finale de perfuzie.

Diluare și administrare

Este necesar un proces în 2 etape pentru prepararea dozei finale de KIMMTRAK:

Pasul 1: Pregătiți punga de perfuzie

Utilizând tehnica aseptică, pregătiți punga de perfuzie după cum urmează:

- a. Utilizând o seringă de 1 ml și un ac steril, extrageți volumul calculat de albumină umană în seringă (vezi Tabelul 1 de mai jos) și adăugați în punga de perfuzie de 100 ml conținând soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține o concentrație finală de albumină umană între 225 µg/ml și 275 µg/ml.

Tabelul 1: Exemple de concentrație de albumină umană și volume de extragere acceptabile

Concentrația de albumină umană	Interval de volume acceptabil pentru adăugare la punga de perfuzie de 100 ml pentru o concentrație de albumină umană între 225 µg/ml și 275 µg/ml
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml până la 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml până la 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml până la 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml până la 0,11 ml)

- b. Omogenizați ușor soluția diluată parcurgând următorii pași:
 - i. Răsturnați punga de perfuzie astfel încât portul de intrare să fie poziționat în partea de sus a pungii și loviți ușor partea laterală a tubului portului pentru a vă asigura că orice soluție reziduală este eliberată în soluția vrac.
 - ii. Amestecați prin rotirea ușoară a pungii pe lungime la 360 grade din poziția inversată de cel puțin 5 ori. NU agitați punga de perfuzie.
 - iii. Repetați (i) și (ii) de încă trei ori.

Pasul 2: Prepararea KIMMTRAK soluție perfuzabilă

- c. Utilizând o seringă de 1 ml și un ac steril, extrageți volumul necesar de KIMMTRAK 100 micrograme/0,5 ml conform dozei necesare (indicată în Tabelul 2 de mai jos) și adăugați în punga de perfuzie de 100 ml pregătită care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) plus albumină umană.
- d. NU spălați acul și seringă la transfer. Aruncați flaconul care conține cantitatea neutilizată de KIMMTRAK în conformitate cu cerințele locale. Nu preparați mai mult de o doză din flacon.

Tabelul 2: Volume de KIMMTRAK necesare pentru adăugare la punga de perfuzie

Ziua de tratament	Doza (μg) de KIMMTRAK	Volumul (ml) de KIMMTRAK
Ziua 1	20	0,10
Ziua 8	30	0,15
Ziua 15 și săptămânal ulterior	68	0,34

- e. Amestecați punga de perfuzie urmând aceeași procedură descrisă la Pasul 1b.

Administrație

- Administrați KIMMTRAK numai ca perfuzie intravenoasă.
- Administrați imediat perfuzia în decurs de 15 până la 20 minute printr-o linie intravenoasă dedicată. Trebuie utilizat un set de perfuzie cu filtru în linie steril, apirogen, cu legare scăzută de proteine, de 0,2 microni. Administrați pacientului întregul conținut al pungii de perfuzie KIMMTRAK.
- După terminarea perfuziei cu KIMMTRAK, spălați linia de perfuzie cu un volum adecvat de soluție injectabilă de clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%), pentru a vă asigura că întregul conținut al pungii de perfuzie este administrat. Nu administrați KIMMTRAK ca injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. Nu amestecați KIMMTRAK cu alte medicamente și nu administrați alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.

Păstrarea pungii de perfuzie pregătite

- KIMMTRAK nu conține conservanți. Punga de perfuzie pregătită trebuie administrată în decurs de 4 ore de la momentul pregătirii, această perioadă incluzând durata perfuziei. În intervalul de 4 ore, punga de perfuzie KIMMTRAK trebuie să rămână la temperaturi sub 30°C.
- Dacă nu este utilizată imediat, păstrați punga de perfuzie KIMMTRAK la frigider la temperaturi de 2°C până la 8°C timp de până la 24 ore de la momentul pregătirii, care include timpul acordat echilibrării pungii de perfuzie la temperatura camerei și durata perfuziei.
- Odată scoasă din frigider, punga de perfuzie KIMMTRAK nu trebuie introdusă din nou în frigider. Soluția KIMMTRAK care nu a fost utilizată trebuie aruncată după timpul de păstrare recomandat.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru tebentafusp, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Luând în considerare datele disponibile cu privire la complicațiile grave ale sindromului de eliberare de citokine din raportările spontane și din lucrările de specialitate, PRAC a conchis că informațiile despre medicament privind medicamentele care conțin tebentafusp trebuie să fie modificate corespunzător.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru tebentafusp, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin tebentafusp este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.