

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KIMMTRAK 100 mikrogramů/0,5 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička o objemu 0,5 ml obsahuje tebentafuspum 100 mikrogramů, což odpovídá koncentraci před naředěním 200 mikrogramů/ml.

Tebentafusp je fúzní protein vyráběný technologií rekombinantní DNA v buňkách *Escherichia coli*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok v jednodávkové injekční lahvičce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek KIMMTRAK je indikován jako monoterapie pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A*02:01.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek KIMMTRAK musí být podáván podle instrukcí a pod dohledem lékaře se zkušenostmi s použitím protinádorových látek, který je připraven léčit syndrom z uvolnění cytokinů v prostředí, kde je okamžitě k dispozici kompletní resuscitační vybavení. Hospitalizace se doporučuje po dobu nejméně prvních tří infuzí přípravku KIMMTRAK (viz bod 4.4).

Pacienti léčení přípravkem KIMMTRAK musí mít genotyp HLA-A*02:01, stanovený pomocí validované genotypizační analýzy HLA.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku KIMMTRAK je 20 mikrogramů v den 1, 30 mikrogramů v den 8, 68 mikrogramů v den 15 a následně 68 mikrogramů jednou týdně (viz bod 6.6). V léčbě přípravkem KIMMTRAK se má pokračovat, dokud je pro pacienta klinickým přínosem a není přítomna nepřijatelná toxicita (viz bod 5.1).

Premedikace

Aby se minimalizovalo riziko hypotenze spojené se syndromem z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS), před zahájením aplikace infuze přípravku KIMMTRAK je třeba intravenózně podávat tekutiny na základě klinického posouzení a objemového stavu u daného pacienta.

U pacientů s již existující nedostatečností nadledvin užívajících udržovací dávky systémových kortikosteroidů je třeba zvážit úpravu dávky kortikosteroidů ke zvládnutí rizika hypotenze.

Úpravy dávkování

Není doporučeno žádné snížení dávek přípravku KIMMTRAK. Podávání přípravku KIMMTRAK musí být přerušeno nebo ukončeno, pokud je nutné léčit nežádoucí účinky, které jsou popsány v tabulce 1 a v tabulce 2.

Při podezření na CRS je třeba diagnostikovat příznaky a okamžitě je léčit podle doporučení v tabulce 1. Pokyny k léčbě akutních kožních reakcí viz tabulka 2.

Tabulka 1: Stanovení stupně CRS a pokyny k léčbě

Stupeň CRS*	Léčba
1. stupeň Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ Není přítomna hypotenze ani hypoxie	Pokračujte v léčbě a poskytněte symptomatickou podporu. Sledujte, zda nedojde k vystupňování závažnosti CRS.
2. stupeň Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ Hypotenze, která reaguje na podání tekutin a nevyžaduje podání vazopresorů Potřeba kyslíku vyžaduje zavedení nosní kanyly pro aplikaci nízkého průtoku kyslíku (dávka kyslíku $\leq 6\text{ l/min}$) nebo zvýšení koncentrace kyslíku v okolí pacienta	- Pokračujte v léčbě a podle potřeby podávejte intravenózní bolusové dávky tekutin a kyslík buď nosní kanylou pro aplikaci nízkého průtoku kyslíku, nebo zvýšením koncentrace kyslíku v okolí pacienta. - Pokud se hypotenze a hypoxie nezlepší do 3 hodin nebo se CRS zhorší, podávejte vysoké dávky intravenózního kortikosteroidu (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den nebo ekvivalent). - U CRS 2. stupně, který perzistuje (trvá 2-3 hodiny) nebo recidivuje (výskyt CRS $\geq 2.$ stupně při více než jedné dávce), podejte premedikaci kortikosteroidy (např. dexamethason 4 mg nebo ekvivalent) nejméně 30 minut před další dávkou.

Stupeň CRS*	Léčba
3. stupeň Teplota $\geq 38\text{ °C}$ Vyžaduje podání vazopresoru, s vasopresinem nebo bez něho Vyžaduje zavedení nosní kanyly pro aplikaci vysokého průtoku kyslíku (dávka kyslíku $> 6\text{ l/min}$) nebo obličejovou masku, masku bez zpětného vdechování nebo Venturiho masku	• Přerušete podávání přípravku KIMMTRAK až do vyřešení CRS a jeho následků. • Podávejte vysoké dávky intravenózního kortikosteroidu (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den nebo ekvivalent). • Podávejte tocilizumab podle potřeby - Hmotnost pacienta $\leq 30\text{ kg}$: 12 mg/kg intravenózně po dobu 1 hodiny - Hmotnost pacienta $\geq 30\text{ kg}$: 8 mg/kg intravenózně po dobu 1 hodiny (maximální dávka 800 mg). • Obnovte podávání přípravku KIMMTRAK při stejné úrovni dávkování (tj. dávku nezvyšujte, pokud CRS 3. stupně vznikl během zvyšování úvodní dávky; jakmile je dávkování tolerováno, znovu zvyšujte). • U CRS 3. stupně podejte premedikaci kortikosteroidy (např. dexamethason 4 mg nebo ekvivalent) nejméně 30 minut před další dávkou.
4. stupeň Teplota $\geq 38\text{ °C}$ Vyžaduje podání vazopresorů (s výjimkou vasopresinu) Vyžaduje přetlakovou ventilaci (např. CPAP, BiPAP, intubaci a mechanickou ventilaci).	• Přípravek KIMMTRAK trvale vysadíte. • Podávejte intravenózní kortikosteroid (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den nebo ekvivalent).

* Založeno na konsensuální klasifikaci kritérií CRS Americké společnosti pro transplantační a buněčnou terapii (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) (Lee et.al 2019).

Tabulka 2: Doporučený postup a úpravy dávky pro léčbu akutních kožních reakcí

Nežádoucí účinky	Závažnost^a	Léčba
Akutní kožní reakce (viz bod 4.4)	2. stupeň	• Přerušete podávání přípravku KIMMTRAK až do dosažení $\leq$ 1. stupně nebo výchozího stavu. • Podávejte přípravky tlumící svědění (např. nesedativní dlouhodobě působící antihistaminikum). • Při symptomatické vyrážce, která nereaguje na přípravky tlumící svědění, podávejte léčbu topickými kortikosteroidy. • Při přetrvávajících příznacích podávejte systémově steroidy. • Obnovte zvyšování dávky přípravku KIMMTRAK, pokud je současná dávka nižší než 68 mikrogramů, nebo obnovte podávání stejné dávky, pokud bylo zvyšování dávky dokončeno.
	3. stupeň	• Přerušete podávání přípravku KIMMTRAK až do dosažení $\leq$ 1. stupně nebo výchozího stavu. • Podejte topický kortikosteroid a perorální kortikosteroidy. • Při perzistujících reakcích neodpovídajících na perorální podávání steroidů zvažte intravenózní podání kortikosteroidu (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den nebo ekvivalent). • Obnovte podávání přípravku KIMMTRAK při stejné úrovni dávky (tj. dávku nezvyšujte, pokud vznikla kožní reakce 3. stupně během zvyšování úvodní dávky; jakmile je dávkování tolerováno, znovu zvyšujte).

	4. stupeň	• Přípravek KIMMTRAK trvale vysaďte. • Podávejte intravenózně kortikosteroid (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den nebo ekvivalent).
--	-----------	--

^a Založeno na Obecných terminologických kritériích pro nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Národního onkologického institutu (National Cancer Institute) verze 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku KIMMTRAK u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

U starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) nejsou vyžadovány žádné úpravy dávkování.

Porucha funkce ledvin

Na základě analýz bezpečnosti a účinnosti není u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování, protože farmakokinetické údaje nejsou k dispozici; dávkování u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má proto probíhat s opatrností a za pečlivého sledování (viz bod 5.2).

Pacienti s anamnézou srdečního onemocnění

Přípravek KIMMTRAK nebyl hodnocen u pacientů s významným srdečním onemocněním v anamnéze. Pacienti se srdečním onemocněním, prodloužením QT intervalu a rizikovými faktory srdečního selhání mají být pečlivě sledováni (viz bod 4.4).

Způsob podání

Přípravek KIMMTRAK je určen pro intravenózní podání. Doporučená doba podávání infuze je 15 až 20 minut.

Přípravek KIMMTRAK se musí naředit injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) s obsahem lidského albuminu pro intravenózní infuzi. Jedna injekční lahvička přípravku KIMMTRAK je určena pouze pro jednorázové použití. S injekční lahvičkou přípravku KIMMTRAK netřepejte.

Návod k naředění a podání tohoto léčivého přípravku je uveden v bodě 6.6.

První tři léčebné dávky

První tři léčebné dávky přípravku KIMMTRAK musí být podávány v nemocnici s nočním monitorováním známek a příznaků CRS po dobu nejméně 16 hodin. Základní životní funkce mají být monitorovány před podáním dávky a minimálně každé 4 hodiny až do vymizení příznaků. Pokud je to klinicky indikováno, má být prováděno častější monitorování nebo prodloužena hospitalizace.

Pokud se u pacientů během kterékoli z prvních tří infuzí přípravku KIMMTRAK vyskytne hypotenze 3. nebo 4. stupně, mají být tito pacienti během následujících tří infuzí sledováni každou hodinu po dobu nejméně 4 hodin v ambulantním prostředí.

Následující léčebné dávky

Poté, kdy pacient toleruje dávku ve výši 68 mikrogramů (tj. absence hypotenze ≥ 2 . stupně vyžadující léčebný zásah), lze následující dávky podat ve vhodném prostředí pro ambulantní péči. Pacienty je třeba po každé infuzi minimálně 60 minut sledovat. U pacientů, kteří byli ambulantně léčeni přípravkem KIMMTRAK po dobu nejméně 3 měsíců a nedošlo u nich k přerušení léčby delšímu než 2 týdny, lze ambulantní sledování po podání infuze u následujících dávek snížit na minimálně 30 minut.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

Většina pacientů měla po infuzích tebentafuspu CRS. Diagnóza CRS byla nejčastěji založena na pyrexii následované hypotenzí a vzácně hypoxií. Další často pozorované příznaky CRS zahrnovaly zimnici, nauzeu, zvracení, únavu a bolest hlavy. CRS je spojován s orgánovou dysfunkcí, včetně dysfunkce jater, ledvin, pankreatu, srdce a plic.

Ve většině případů CRS vznikl v den infuze s mediánem doby do vyřešení v délce 2 dny. Pyrexie byla zaznamenána téměř ve všech případech CRS; u těchto pacientů se zvýšení tělesné teploty obecně projevilo během prvních 8 hodin po infuzi tebentafuspu. CRS vzácně (v 1,2 % případů) vedl k přerušení léčby.

U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky CRS po dobu nejméně 16 hodin po prvních třech infuzích tebentafuspu podaných v nemocničním prostředí s okamžitým přístupem k léčivým přípravkům a k vybavení pro resuscitaci, aby bylo možné CRS zvládnout. Pokud je zjištěn CRS, musí být zahájena okamžitá léčba s podpůrnou péčí zahrnující antipyretika, intravenózní podávání tekutin, tocilizumabu nebo kortikosteroidů, aby se zabránilo vystupňování k závažným nebo život ohrožujícím příhodám, a sledování musí pokračovat až do ústupu syndromu.

Při dalších dávkách mají být pacienti po léčbě pečlivě sledováni, aby byly včas rozpoznány známky a příznaky CRS (viz bod 4.2, Způsob podání). Pacienti s dalšími onemocněními, včetně kardiovaskulárních poruch, mohou mít zvýšené riziko následků souvisejících s CRS.

Léčba tebentafuspem nebyla studována u pacientů s klinicky významným srdečním onemocněním (viz bod 5.1). V závislosti na trvání a závažnosti CRS je třeba podávání tebentafuspu přerušit nebo ukončit (viz bod 4.2, tabulka 1).

Akutní kožní reakce

U infuzí tebentafuspu byly hlášeny akutní kožní reakce, které mohou být založeny na jeho mechanismu účinku a expresi gp100 v normálních melanocytech v kůži. Akutní kožní reakce zahrnovaly zejména vyrážku, svědění, erytém a kožní edém (viz bod 4.8).

Akutní kožní reakce se obvykle objevily po každé z prvních tří infuzí tebentafuspu a v průběhu času se snižovala jejich závažnost a četnost. Většina symptomů odezněla bez systémových kortikosteroidů nebo jakýchkoli dlouhodobých následků.

Akutní kožní reakce lze léčit antihistaminiky a topickými kortikosteroidy. Při přetrvávajících nebo závažných příznacích je třeba zvážit podávání systémových steroidů. Léčba známek a příznaků kožních reakcí může vyžadovat dočasné odložení další léčby tebentafuspem (viz bod 4.2, tabulka 2).

Srdeční onemocnění

U pacientů, kteří byli léčeni tebentafuspem, byly pozorovány srdeční příhody, jako je sinusová tachykardie a arytmie (viz bod 4.8). Pacienti s již existujícími kardiovaskulárními poruchami mohou být vystaveni zvýšenému riziku následků souvisejících s CRS a mají být pečlivě sledováni. Každý pacient se známkami nebo příznaky odpovídajícími srdečním příhodám má být vyšetřen a neprodleně léčen. Kromě toho má být zajištěna vhodná léčba jakéhokoli základního CRS jako spouštěcího faktoru.

Po léčbě tebentafuspem byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu (viz bod 4.8). Léčba tebentafuspem se má provádět s opatrností u pacientů s predispozicí k prodloužení QT intervalu nebo s prodloužením QT intervalu v anamnéze a u pacientů užívajících léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval.

U všech pacientů má být před podáním tebentafuspu a po něm během prvních 3 týdnů léčby a následně podle klinické indikace proveden elektrokardiogram (EKG). Pokud hodnota QTcF překročí 500 ms nebo se zvýší o ≥ 60 ms oproti výchozímu stavu, je třeba léčbu tebentafuspem přerušit a zajistit léčbu všech základních spouštěcích faktorů včetně elektrolytových abnormalit. Léčba tebentafuspem se má obnovit, jakmile se interval QTcF zkrátí na < 500 ms nebo je < 60 ms oproti výchozímu stavu. Podávání tebentafuspu je třeba pozastavit nebo ukončit v závislosti na přetrvávání a závažnosti srdeční příhody a případného přidruženého CRS (viz bod 4.2, tabulka 1).

Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby tebentafuspem a alespoň 1 týden po poslední dávce tebentafuspu (viz bod 4.6)

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí tebentafuspu s jinými léčivými přípravky.

Zahájení léčby tebentafuspem způsobuje přechodné uvolňování cytokinů, které mohou potlačit enzymy CYP450. Nejvyšší riziko vzniku lékových interakcí je během prvních 24 hodin po prvních třech dávkách tebentafuspu u pacientů, kteří současně užívají substráty CYP450, zejména léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem. U těchto pacientů je třeba sledovat toxicitu (např. u warfarinu) nebo koncentraci léčiva (např. u cyklosporinu). Podle potřeby se má dávka současně užívaných léků upravit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby tebentafuspem a alespoň 1 týden po poslední dávce tebentafuspu používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání tebentafuspu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly s tebentafusem provedeny (viz bod 5.3).

Podávání tebentafuspu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Před zahájením léčby tebentafusem u žen s reprodukčním potenciálem je třeba ověřit, zda nejsou těhotné.

Kojení

Informace o vylučování tebentafuspu/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Riziko pro novorozence / kojence nelze vyloučit. Kojení má být během léčby tebentafusem přerušeno.

Fertilita

Studie fertility s tebentafusem na zvířatech nebyly provedeny (viz bod 5.3). Vliv tebentafuspu na mužskou a ženskou fertilitu není známý.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tebentafusp nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky léčiva u pacientů léčených přípravkem KIMMTRAK byly syndrom z uvolnění cytokinů (88 %), vyrážka (85 %), pyrexie (79 %), svědění (72 %), únava (66 %), nauzea (56 %), zimnice (55 %), bolest břicha (49 %), edém (49 %), hypo/hyperpigmentace (48 %), hypotenze (43 %), suchá kůže (35 %), bolest hlavy (32 %) a zvracení (34 %).

Nežádoucí účinky vedly k trvalému vysazení u 4 % pacientů, kteří užívali přípravek KIMMTRAK. Nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby přípravkem KIMMTRAK, byl syndrom z uvolnění cytokinů.

Nežádoucí účinky vedoucí nejméně k jednomu přerušení podávání dávky se vyskytly u 26 % pacientů léčených přípravkem KIMMTRAK (podávaným jednou týdně) a vedly k vynechání v mediánu jedné dávky. Nežádoucí účinky, které vyžadovaly přerušení podávání u ≥ 2 % pacientů, zahrnovaly únavu (3 %; stupeň 1-3), pyrexii (2,7 %; stupeň 1-3), zvýšení alaninaminotransferázy (2,4 %; stupeň 1-4), zvýšení aspartátaminotransferázy (2,4 %; stupeň 1-3), bolest břicha (2,1 %; stupeň 1-3) a zvýšení lipázy (2,1 %; stupeň 1-3).

Nežádoucí účinky vedoucí nejméně k jedné úpravě dávky se vyskytly u 4,2 % pacientů ve skupině léčené přípravkem KIMMTRAK. Nežádoucí účinky, které vyžadovaly úpravu dávky u ≥ 1 % pacientů, zahrnovaly syndrom z uvolnění cytokinů (1,9 %; stupeň 1-3) a hypotenzi (1,1 %; stupeň 2-4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 3 jsou shrnuty nežádoucí účinky, které se vyskytly u 378 pacientů s metastazujícím uveálním melanomem ve dvou klinických studiích (IMCgp100-102 a IMCgp100-202), kteří dostávali doporučený režim dávkování přípravku KIMMTRAK 20 mikrogramů 1. den, 30 mikrogramů 8. den a 68 mikrogramů 15. den, a poté 68 mikrogramů jednou týdně.

Četnost nežádoucích účinků přípravku je uvedena podle tříd orgánových systémů (System Organ Class, SOC) MedDRA na úrovni preferovaného termínu. Četnosti výskytu nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až

< 1/100), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1000), velmi vzácné (< 1/10 000). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem KIMMTRAK v monoterapii

	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Časté	Nasofaryngitida
Poruchy imunitního systému	
Velmi časté	Syndrom z uvolnění cytokinů ¹
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu, hypomagnezémie, hyponatrémie, hypokalcémie, hypokalémie
Méně časté	Syndrom z rozpadu nádoru
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté	Nespavost
Časté	Úzkost
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy ² , závrať, parestezie
Časté	Poruchy chuti
Srdeční poruchy	
Velmi časté	Tachykardie ²
Časté	Arytmie ² , fibrilace síní ²
Méně časté	Angina pectoris ² , srdeční selhání ²
Cévní poruchy	
Velmi časté	Hypotenze ² , návaly horka se zčervenáním obličeje, hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	Kašel, dušnost
Časté	Orofaryngeální bolest, hypoxie ²
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea ² , zvracení ² , průjem, bolest břicha, zácpa, dyspepsie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Vyrážka, svědění, suchá kůže, hypo-/hyperpigmentace ⁴ , erytém
Časté	Alopecie, noční pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	Bolest kloubů, bolest zad, bolest svalů, bolest končetin
Časté	Svalové spasmy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Pyrexie ² , únava ³ , zimnice ² , edém ⁵ , onemocnění podobné chřipce
Vyšetření	
Velmi časté	Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená lipáza, anémie, snížený počet lymfocytů, snížená hladina fosfátů v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi
Časté	Zvýšená amyláza, zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšený počet bílých krvinek, zvýšená krevní alkalická fosfatáza, zvýšená glykemie
Méně časté	Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu

¹ CRS byl posuzován s použitím konsensu ASTCT ohledně kritérií CRS (Lee et.al 2019). Přisouzený CRS je uváděn namísto CRS hlášeného zkoušejícím lékařem.

² Některé příhody mohou být sdruženy s CRS nebo se může jednat o izolované hlášené příhody.

³ Zahrnuje únavu a astenii.

⁴ Zahrnuje získanou achromotrichii, efelidy, změnu zbarvení očních řas, hypopigmentaci očních řas, změny barvy vlasů, lentigo, poruchu pigmentace, depigmentaci sítnice, depigmentaci kůže, změnu zbarvení kůže, hyperpigmentaci kůže, hypopigmentaci kůže, solární lentigo, vitiligo.

⁵ Zahrnuje oční edém, otok očí, edém očních víček, periorbitální otok, periorbitální edém, otok očních víček, faryngeální edém, edém rtů, otok rtů, edém obličeje, generalizovaný edém, lokalizovaný edém, edém, periferní edém, periferní otok, otok, otok obličeje.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

V klinické studii IMCgp100-202 se vyskytoval syndrom z uvolnění cytokinů (posouzený na základě konsensuální klasifikace ASTCT z roku 2019) u 89 % pacientů léčených přípravkem KIMMTRAK. Celková incidence CRS zahrnovala 12 % příhod 1. stupně, 76 % příhod 2. stupně a 0,8 % příhod 3. stupně. Nejčastěji pozorované příznaky CRS zahrnovaly zimnici, nauzeu, zvracení, únavu, hypotenzi a bolest hlavy. Příhody 3. stupně, které lze pozorovat v souvislosti s CRS, zahrnují tachykardii, hypoxii, anginu pectoris, síňový flutter a dysfunkci levé komory.

Většina (84 %) epizod CRS vznikla v den infuze. Medián doby do ústupu CRS byl 2 dny. CRS vzácně (v 1,2 % případů) vedl k přerušení léčby. Všechny symptomy CRS byly reverzibilní a většinou byly zvládnuty podáním intravenózních tekutin, antipyretik nebo jedné dávky kortikosteroidu. Dva pacienti (0,8 %) dostali tocilizumab.

Informace o klinické léčbě CRS viz bod 4.2, tabulka 1.

Akutní kožní reakce

Ve studii IMCgp100-202 se u 91 % pacientů léčených přípravkem KIMMTRAK vyskytovaly akutní kožní reakce, zahrnující vyrážku jakéhokoli stupně (83 %), svědění (69 %), erytém (25 %) a kožní edém (27 %). Většina kožních reakcí byla 1. stupně (28 %) nebo 2. stupně (44 %) a u některých pacientů léčených přípravkem KIMMTRAK byly zaznamenány příhody 3. stupně (21 %). Mezi pacienty s pozorovanou vyrážkou byli pacienti s běžnou vyrážkou (55 %), s makulopapulární vyrážkou (31 %) a s kožní exfoliací (21 %). Nežádoucí účinky typu vyrážky 3. stupně byly hlášeny u 5 % pacientů a zahrnovaly vyrážku (2,4 %) a makulopapulární vyrážku (1,6 %).

Akutní kožní reakce se obvykle objevily po každé z prvních tří infuzí přípravku KIMMTRAK a v průběhu času se snižovala četnost výskytu reakce ≥ 3 . stupně (1. dávka: 17 %, 2. dávka: 10 %, 3. dávka: 8 %, 4. dávka: 3 %). Medián doby do vzniku akutní kožní reakce byl 1 den u pacientů léčených přípravkem KIMMTRAK a medián doby do zlepšení na ≤ 1 . stupeň byl 6 dnů.

Informace o klinické léčbě akutních kožních reakcí viz bod 4.2, tabulka 2.

Zvýšené jaterní enzymy

Ve studii IMCgp100-202, kde 95 % pacientů mělo již přítomné metastázy v játrech, bylo pozorováno zvýšení ALT/AST na ≥ 1 . stupeň u 65 % pacientů léčených přípravkem KIMMTRAK. U 27 % pacientů bylo hlášeno zvýšení hladiny bilirubinu a u těchto pacientů byl tento nález převážně spojen se zvětšením velikosti jaterních metastáz. Obecně došlo k většině případů zvýšení ALT/AST 3. nebo 4. stupně v rámci prvních 3 infuzí přípravku KIMMTRAK. U většiny pacientů, kteří měli zvýšení ALT/AST 3. nebo 4. stupně, došlo ke zlepšení na ≤ 1 stupeň během 7 dnů.

Imunogenicita

Protilátky proti tebentafuspu (anti-drug anti-bodies, ADA), které se objevily během léčby, byly detekovány u 33 % pacientů ve studii IMCgp100-102, resp. u 29 % pacientů ve studii IMCgp100-202, přičemž se jednalo o pacienty, kteří dostali kteroukoli dávku tebentafuspu. Medián doby do začátku tvorby ADA byl 6 až 9 týdnů od zahájení léčby tebentafuspem.

Nebyl prokázán vliv ADA na bezpečnost nebo účinnost tebentafuspu, ačkoli malý počet pacientů, u nichž se objevil vysoký titr ADA, neumožňuje vyslovit přesvědčivé závěry ve vztahu ke klinickému dopadu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Informace o předávkování tebentafusem nejsou k dispozici. V případě předávkování musí být u pacientů pečlivě sledován výskyt známek a příznaků nežádoucích účinků a ihned musí být zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: **dosud nepřidělen**

Mechanismus účinku

Tebentafusp je fúzní protein s dvojitou specifičností, složený z receptoru pro T-buňky (TCR; targeting domain – cílová doména) fúzovaného na fragment protilátky zacílený na CD3 (cluster of differentiation 3; effector domain – efektorová doména). TCR-konec se s vysokou afinitou váže na peptid gp100, který je prezentován lidským leukocytárním antigenem – A*02:01 (HLA-A*02:01) na buněčném povrchu nádorových buněk uveálního melanomu, přičemž efektorová doména se váže na CD3 receptor polyklonálních T-buněk.

Imunitní synapse se vytváří, když se TCR cílová doména tebentafuspu naváže na buňky uveálního melanomu a CD3 efektorová doména se naváže na polyklonální T-buňky. Tato imunitní synapse vede k přesměrování a aktivaci polyklonálních T-buněk bez ohledu na nativní specifitu jejich TCR. Polyklonální T-buňky aktivované tebentafusem uvolňují zánětlivé cytokiny a cytolytické proteiny, což vede k přímé lýze nádorových buněk uveálního melanomu.

Farmakodynamické účinky

Po léčbě tebentafusem bylo pozorováno přechodné a klinicky nevýznamné snížení počtu lymfocytů v krvi. Počet lymfocytů poklesl v den po prvních třech dávkách a vrátil se na výchozí hodnotu před následujícími dávkami.

Po léčbě tebentafusem bylo pozorováno přechodné zvýšení hladin prozánětlivých cytokinů a chemokinů v séru ve vzorcích odebraných po prvních třech dávkách. Maximální hladiny byly pozorovány mezi 8 až 24 hodinami po léčbě tebentafusem; hladiny se vrátily na výchozí hodnoty před následujícími dávkami.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie IMCgp100-202: Dříve neléčený metastazující uveální melanom

Studie IMCgp100-202 byla randomizovaná, nezaslepená, multicentrická studie, do které byli zařazeni pacienti s metastazujícím uveálním melanomem pozitivním na HLA-A*02:01 dosud neléčení

systémovou terapií. Pacienti nesměli být léčeni předchozí systémovou léčbou ani lokalizovanou terapií (cílenou na játra) zaměřenou na metastazující uveální melanom, s výjimkou předchozí chirurgické resekce při oligometastazujícím onemocnění. Pacienti byli vyloučeni z důvodu přítomnosti symptomatických nebo neléčených metastáz v mozku, symptomatického městnavého srdečního selhání, QT intervalu korigovaného podle vzorce podle Fridericii (QTcF) > 470 ms nebo syndromu kongenitálního dlouhého QT, akutního infarktu myokardu nebo nestabilní anginy pectoris méně než 6 měsíců před zahájením léčby.

Pacienti byli randomizováni (2:1) pro podávání tebentafuspu jednou týdně v intravenózní infuzi v souladu s dávkovacím režimem doporučeným u daného pacienta podle popisu v bodě 4.2 nebo s léčbou zvolenou zkoušejícím lékařem (pembrolizumab, ipilimumab nebo dakarbazin) při schválených dávkách těchto látek až do progresse onemocnění nebo nepříjatelné toxicity.

Pacienti mohli dostávat v rámci léčby tebentafusp, pembrolizumab nebo ipilimumab i po progresi onemocnění, pokud byli klinicky stabilní, léčba pro ně byla klinicky přínosná a neměli žádné známky nepříjatelné toxicity podle stanovení zkoušejícího lékaře. Přerušit léčbu bylo možné až na dva po sobě následující týdny. Randomizace byla stratifikována podle stavu laktátdehydrogenázy (LDH), což je známý prognostický faktor pro neresekovatelný nebo metastazující uveální melanom (UM).

Primárním kritériem účinnosti u všech pacientů randomizovaných do studie bylo celkové přežití (OS). Posouzení nádoru bylo provedeno každých 12 týdnů. Dalšími kritérii účinnosti bylo zkoušejícím lékařem posuzované přežití bez progresse (PFS). Bylo randomizováno celkem 378 pacientů; 252 do skupiny léčené tebentafusem a 126 do skupiny léčené podle volby zkoušejícího lékaře (pembrolizumab: 82 %; ipilimumab: 12 %; dakarbazin: 6 %). Medián věku byl 64 let (rozmezí 23 až 92 let); 49,5 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let, 87 % byli běloši, 50 % byly ženy. Výchozí stav výkonnosti podle ECOG byl 0 (72 %) nebo 1 (20,4 %) nebo 2 (0,3 %), 36 % mělo zvýšenou hladinu LDH a 95 % mělo metastázy v játrech.

V této studii IMCgp100-202 dostávalo 43 % pacientů léčbu tebentafusem po progresi, přičemž nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály. Medián trvání léčby tebentafusem po progresi byl 8 týdnů. Z celkového počtu infuzí tebentafuspu podaných během studie bylo 21,5 % podáno po progresi.

Po dokončení primární analýzy účinnosti bylo pacientům z ramene zvoleného zkoušejícím umožněno přejít na léčbu tebentafusem. Při mediánu délky následného sledování po dobu 22,4 měsíce svědčila aktualizovaná hodnota OS nadále ve prospěch ramene s tebentafusem (HR = 0,58; 95% CI: 0,44; 0,77). V době analýzy přešlo na léčbu tebentafusem 16 pacientů.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 4 a na obrázku 1. Na obrázku 1 je znázorněna analýza s obdobím 3letého následného sledování. V době této analýzy bylo 16 pacientů převedeno z kontrolní skupiny na léčbu tebentafusem.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studii IMCgp100-202

Primární a sekundární cílové parametry	KIMMTRAK (n = 252)	Léčba podle volby zkoušejícího lékaře (n = 126)
Celkové přežití (OS) ¹		
Počet úmrtí	87 (34,5 %)	63 (50 %)
Medián počtu měsíců (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)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota ²	p = < 0,0001	
Přežití bez progresu (PFS) ^{3, 4}		
Počet (%) pacientů s příhodou	198 (78,6 %)	97 (77 %)
Medián v počtu měsíců (95% CI)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (95% CI) ⁴	0,73 (0,58; 0,94)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota ²	p = 0,0139	
Míra objektivní odpovědi (ORR) ⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95% CI	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Kompletní odpověď (CR)	1 (0,4)	0
Částečná odpověď (PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Stabilní onemocnění (SD) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Medián trvání odpovědi		
Měsíce (95% CI)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7; --)

CI = Interval spolehlivosti (Confidence Interval), HR = Poměr rizik (Hazard Ratio)

¹ Při předem specifikované průběžné analýze bylo pozorováno 150 událostí OS a hranice p-hodnoty pro deklaraci účinnosti (0,006) byla stanovena pomocí „funkce spotřebování hodnoty alfa“ (α -spending function) podle Lan-DeMets s typem hranice podle O'Brien-Fleminga.

² Dvoustranná p-hodnota založená na log rank testu stratifikovaném podle LDH.

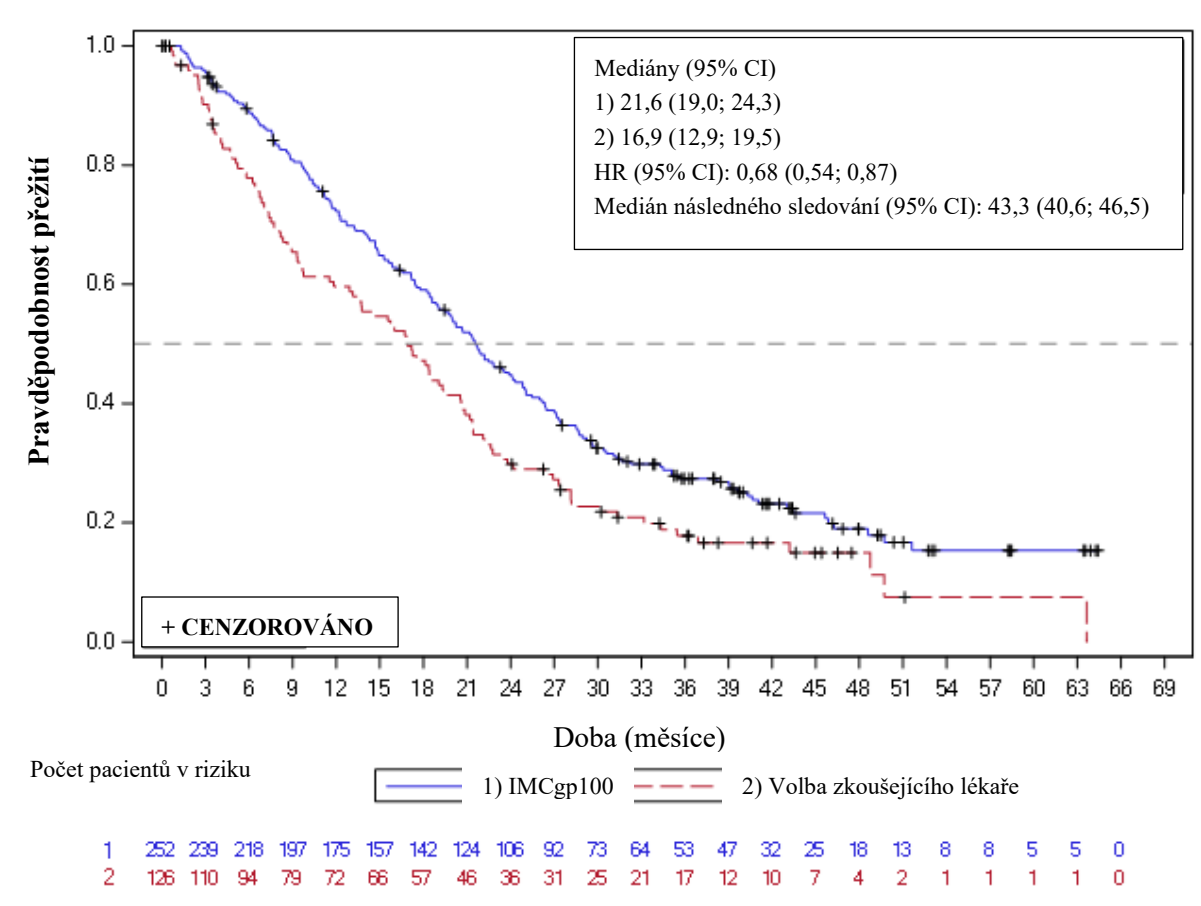
³ Podle hodnocení zkoušejícího založeného na kritériích RECIST v1.1.

⁴ Poměr rizik je založen na modelu proporcionálních rizik stratifikovaném podle stavu LDH.

⁵ Na základě ≥ 24 týdnů.

⁶ Aktualizováno na základě možnosti alespoň 3 radiologických vyšetření pro všechny pacienty.

Obrázek 1: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití ve studii IMCgp100-202 (analýza 3letého následného sledování) – populace podle původního léčebného záměru (ITT)



CI = interval spolehlivosti, HR = poměr rizik, IMCgp100 = tebentafusp, ITT = původní léčebný záměr (intent-to-treat)

Po 3 letech následného sledování přináší tebentafusp v porovnání s volbou zkoušejícího lékaře i nadále významný prospěch v aspektu doby přežití.

Studie IMCgp100-102: Dříve léčený metastazující uveální melanom

Studie IMCgp100-102 byla nezaslepená multicentrická studie fáze 2, prováděná u 127 pacientů, kteří byli léčeni podle dávkovacího schématu doporučeného v bodě 4.2. Bylo požadováno, aby pacienti byli pozitivní na HLA-A*02:01. Pacienti byli způsobilí, jestliže měli progresi onemocnění nejméně po jedné nebo více předchozích liniích terapie cílené na játra nebo systémové terapie, včetně inhibitorů kontrolních bodů imunitní odpovědi při onemocnění s metastázami. Pacienti byli vyloučeni při přítomnosti klinicky významného srdečního onemocnění a symptomatických nebo neléčených metastáz v mozku.

Hlavní kritéria účinnosti zahrnovala potvrzenou ORR podle posouzení nezávislého centrálního posuzovatele (Independent Central Review, ICR) za použití kritérií hodnocení odpovědi u solidních tumorů (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1. Sekundární kritéria účinnosti zahrnovala PFS, DCR, DOR a OS.

Medián věku byl 61 let, 50 % byly ženy, 99 % byli běloši, skóre výkonnosti podle ECOG bylo 0 (70 %) nebo 1 (30 %) a 96 % pacientů mělo metastázy v játrech. Předchozí léčba zahrnovala imunoterapii (73 % pacientů), včetně inhibitorů kontrolních bodů imunitní odpovědi (PD-1/PD-L1;

65 %; CTLA-4; 31 %) a terapie cílené na játra (45 %). Výsledky účinnosti ze studie IMCgp100-102 jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti ve studii IMCgp100-102

Primární a sekundární cílové parametry	KIMMTRAK (n = 127)
Potvrzená míra objektivní odpovědi ¹	6 (4,7 %)
(95% CI)	(1,8 %; 10 %)
Kompletní odpověď (CR)	0
Částečná odpověď (PR)	6 (4,7 %)
Stabilní onemocnění (SD) ²	23 (18,1 %)
Medián trvání odpovědi	
Měsíce (95% CI)	8,7 (5,6; 24,5)

¹ Podle hodnocení nezávislého centrálního posuzovatele založeného na kritériích RECIST v1.1.

² Na základě ≥ 24 týdnů

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem KIMMTRAK u všech podskupin pediatrické populace v léčbě očního melanomu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetika tebentafuspu se jeví jako lineární a úměrná dávce v dávkovém rozmezí 20 mikrogramů až 68 mikrogramů. Po každotýdenní intravenózní infuzi pacientům s metastazujícím uveálním melanomem dosahovaly maximální koncentrace v plazmě (C_{max}) ihned po skončení infuze 4,2 ng/ml až 13,7 ng/ml ($T = 0,5$ hod). Při dávkovacím režimu s aplikací cílové terapeutické dávky jednou týdně nebyla pozorována žádná akumulace.

Distribuce

Tebentafusp nevykazoval žádnou rozsáhlou distribuci a jeho distribuční objem byl srovnatelný s objemem krve (5,25 l).

Biotransformace

Metabolická dráha tebentafuspu dosud nebyla charakterizována. Stejně jako je tomu u ostatních proteinových terapeutik, očekává se, že tebentafusp bude odbouráván na malé peptidy a aminokyseliny prostřednictvím katabolických drah.

Eliminace

Vylučování tebentafuspu dosud nebylo plně charakterizováno. Podle velikosti molekuly, která je blízka prahu velikosti pro vylučování glomerulární filtrací, se mohou malá množství tebentafuspu vylučovat do moči.

Po podání tebentafuspu pacientům s metastazujícím uveálním melanomem byla odhadovaná systémová clearance 4,29 l/den, při terminálním poločasu 6 až 8 hodin.

Zvláštní populace

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že na clearanci tebentafuspu neměly významný vliv hmotnost (43 až 163 kg), pohlaví, rasa ani věk (23 až 91 let).

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie tebentafuspu u pacientů s poruchou funkce ledvin.

U pacientů s mírnou (clearance kreatininu [CrCL] v rozsahu 60 až 89 ml/min) až středně závažnou (CrCL v rozsahu 30 až 59 ml/min) poruchou funkce ledvin nebyl zjištěn žádný vliv na parametry bezpečnosti nebo účinnosti a nejsou doporučeny žádné úpravy dávky. Pro pacienty se středně závažnou poruchou funkce ledvin (< 5 %) jsou informace omezené a pro pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min) nejsou k dispozici žádné informace.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie tebentafuspu u pacientů s poruchou funkce jater. Populační analýzy FK prokázaly, že zvýšení ALT/AST při výchozím stavu a během léčby nemělo vliv na farmakokinetiku tebentafuspu. Nejsou doporučeny žádné úpravy dávkování na základě hladin ALT/AST.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Tebentafusp je protein specifický pro člověka a neexistuje žádný relevantní živočišný druh, na kterém by bylo možno testovat neklinickou toxikologii tebentafuspu.

Pro tebentafusp nebyly provedeny žádné studie kancerogenního potenciálu, genotoxicity nebo vývojové a reprodukční toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Hydrogenfosforečnan sodný (E 339)
Mannitol (E 421)
Trehalosa
Polysorbát 20 (E 432)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

3 roky.

Po otevření

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek po otevření okamžitě naředěn a podán v infuzi.

Po přípravě infuzního roztoku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I se zátkou z brombutylové pryže a odtrhovacím krytem z hliníku/plastu, obsahující 0,5 ml koncentráту.

Velikost balení 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Obecná opatření

Infuzní roztok má být připravován zdravotnickým pracovníkem za použití aseptické techniky po celou dobu manipulace s tímto léčivým přípravkem.

Při ředění a přípravě dávek roztoků použijte aseptickou techniku.

Pro přípravu dávek infuzního roztoku přípravku KIMMTRAK se nesmí používat zařízení s uzavřeným systémem pro přenos léků (*closed system transfer devices, CSTD*).

Parenterální léčivé přípravky a infuzní vaky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně barvy, kdykoli to roztok a obal umožňují.

Příprava

Přípravek KIMMTRAK musí být před intravenózním podáním naředěn.

Před přípravou přípravku KIMMTRAK k podání se ujistěte, že máte k dispozici následující vybavení:

- Sterilní injekční stříkačky o objemu 1 ml se stupnicí po 2 desetinných místech.
- Sterilní jehly.
- Lidský albumin; použijte koncentraci podle místní dostupnosti. Koncentrace dostupné v daném místě zahrnují (avšak nejsou na ně omezeny) 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l).
- Infuzní vak o objemu 100 ml obsahující injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %):
 - Infuzní vak má být vyroben z polyolefinů (PO) [jako je polyethylen (PE) a polypropylen (PP)] nebo polyvinylchloridu (PVC).
- Sterilní, nepyrogenní infuzní set s 0,2 mikrometru in-line filtrem s nízkou vazbou proteinů pro podávání finálního infuzního roztoku.

Ředění a podání

Příprava finální dávky přípravku KIMMTRAK vyžaduje provedení dvoukrokového postupu:

1. krok: Příprava infuzního vaku

Za použití aseptické techniky připravte infuzní vak podle následujících pokynů:

- a. Pomocí injekční stříkačky o objemu 1 ml a sterilní jehly natáhněte vypočítaný objem lidského albuminu do stříkačky (viz tabulka 6 níže) a přidejte ho do infuzního vaku o objemu 100 ml obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby vznikla finální koncentrace lidského albuminu v rozmezí 225 mikrogramů/ml až 275 mikrogramů/ml.

Tabulka 6: Příklady koncentrací lidského albuminu a přijatelných objemů pro natažení

Koncentrace lidského albuminu	Přijatelný rozsah objemů pro přidání do infuzního vaku o objemu 100 ml za účelem dosažení koncentrace lidského albuminu v rozmezí 225 mikrogramů/ml až 275 mikrogramů/ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml až 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml až 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml až 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml až 0,11 ml)

- b. Naředěný roztok jemně homogenizujte provedením následujících kroků:
 - i. Infuzní vak převraťte tak, aby se vstupní port vaku nacházel nahoře, a poklepejte ze strany na hadičku portu, abyste zajistili uvolnění případného zbytku roztoku do hlavního objemu roztoku.
 - ii. Obsah promíchejte opatrným otáčením vaku o 360 stupňů po délce z převrácené polohy nejméně 5krát. S infuzním vakem NETŘEPEJTE.
 - iii. Opakujte krok (i) a (ii) ještě třikrát.

2. krok: Příprava infuzního roztoku přípravku KIMMTRAK

- c. Pomocí injekční stříkačky o objemu 1 ml a sterilní jehly natáhněte požadovaný objem přípravku KIMMTRAK 100 mikrogramů/0,5 ml tak, abyste dosáhli požadované dávky (uvedené v tabulce 7 níže), a přidejte jej do připraveného infuzního vaku o objemu 100 ml obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) plus lidský albumin.
- d. Při přenosu NEPROPLACHUJTE jehlu ani injekční stříkačku. Zlikvidujte injekční lahvičku obsahující nepoužitou část přípravku KIMMTRAK v souladu s místními požadavky. Z injekční lahvičky nepřipravujte více než jednu dávku.

Tabulka 7: Požadované objemy přípravku KIMMTRAK pro přidání do infuzního vaku

Den léčby	Dávka (mikrogramy) přípravku KIMMTRAK	Objem (ml) přípravku KIMMTRAK
1. den	20	0,10
8. den	30	0,15
15. den a poté jednou týdně	68	0,34

- e. Promíchejte infuzní vak podle stejného postupu, který je popsán v kroku 1b.

Podání

- Přípravek KIMMTRAK podávejte pouze intravenózní infuzí.

- Infuzi podejte okamžitě během 15 až 20 minut prostřednictvím vyhrazené intravenózní infuzní linky. Má být použit sterilní, nepyrogenní infuzní set s 0,2 mikrometru in-line filtrem s nízkou vazbou proteinů. Podejte pacientovi celý obsah infuzního vaku přípravku KIMMTRAK.
- Po dokončení infuze přípravku KIMMTRAK propláchněte infuzní linku dostatečným objemem sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), abyste zajistili podání celého obsahu infuzního vaku. Přípravek KIMMTRAK nepodávejte intravenózní injekcí ani jako bolus. Přípravek KIMMTRAK nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, ani nesmí být stejnou intravenózní linkou podávány jiné léčivé přípravky.

Uchovávání připraveného infuzního vaku

- Přípravek KIMMTRAK neobsahuje konzervační látku. Obsah připraveného infuzního vaku má být podán do 4 hodin od času přípravy, přičemž do této doby se počítá i doba trvání infuze. Během tohoto 4hodinového intervalu má být infuzní vak s přípravkem KIMMTRAK uchováván při teplotě nižší než 30 °C.
- Není-li infuzní vak s přípravkem KIMMTRAK použit okamžitě, lze jej uchovávat v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 24 hodin od času přípravy, přičemž do této doby se počítá i doba potřebná pro vytemperování infuzního vaku na pokojovou teplotu a doba trvání infuze.
- Po vyjmutí z chladničky se infuzní vak s přípravkem KIMMTRAK nesmí znovu zchlazovat. Po uplynutí doporučené doby uchovávání nepoužitý roztok přípravku KIMMTRAK zlikvidujte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1630/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 01. 04. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku KIMMTRAK na trh v jednotlivých členských státech musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) nechat schválit příslušným národním úřadem obsah a formát

vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a veškerých dalších aspektů programu.

Vzdělávací program je zaměřen na zdůraznění důležitosti monitorování syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a usnadnění jeho rychlé diagnózy a léčby tak, aby se snížila jeho závažnost.

MAH zajistí, aby v každém členském státu, kde je přípravek KIMMTRAK uveden na trh, všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti, u nichž se předpokládá, že budou přípravek KIMMTRAK předepisovat nebo používat, obdrželi následující vzdělávací materiály:

- Edukační materiály pro lékaře
- Balíček s informacemi pro pacienty

Edukační materiály pro lékaře:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručka pro zdravotnické pracovníky

Příručka pro zdravotnické pracovníky:

- Podrobně vysvětluje, jak sledovat pacienty při prvních třech infuzích a při následujících infuzích.
- Podrobně vysvětluje, jak minimalizovat riziko hypotenze spojené s CRS.
- Popisuje příznaky CRS, včetně závažnosti, četnosti, doby do vzniku, léčby a ústupu u pacientů léčených přípravkem KIMMTRAK.
- Podrobně vysvětluje, jak provádět léčbu CRS na základě stupně závažnosti, včetně doporučení, jak podávat premedikaci kortikosteroidy v případě CRS 2. stupně, který perzistuje nebo recidivuje či v případě jakéhokoli CRS 3. stupně.
- Popisuje harmonogram vyšetření EKG a požadavky na léčbu na základě výsledků EKG.
- Doporučuje pečlivě monitorovat pacienty se srdečním onemocněním, prodloužením QT intervalu a rizikovými faktory srdečního selhání.
- Informace o důležitosti informování pacientů o riziku CRS a nutnosti při vzniku příznaků CRS okamžitě kontaktovat jejich lékaře nebo zdravotní sestru.
- Informace o důležitosti hlášení nežádoucích účinků s podrobnostmi o způsobu, jak hlásit nežádoucí účinky.

Balíček s informacemi pro pacienty:

- Příbalová informace
- Příručka pro pacienta

Příručka pro pacienta:

- Informace o riziku CRS, které je spojeno s podáním přípravku KIMMTRAK, spolu s popisem příznaků.
- Informace o důležitosti okamžitého kontaktování lékaře nebo zdravotní sestry, pokud se u pacienta objeví příznaky CRS.
- Podrobné informace o tom, co může pacient očekávat od plánu sledování.
- Informace o důležitosti hlášení nežádoucích účinků s podrobnostmi o způsobu, jak hlásit nežádoucí účinky.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

KIMMTRAK 100 mikrogramů/0,5 ml koncentrát pro infuzní roztok
tebentafuspum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička o objemu 0,5 ml obsahuje tebentafuspum 100 mikrogramů

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát kyseliny citronové (E 330), hydrogenfosforečnan sodný (E 339), mannitol (E 421), trehalosa, polysorbát 20 (E 432) a voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenóznímu podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1630/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

KIMMTRAK 100 mikrogramů/0,5 ml sterilní koncentrát
tebentafuspum
i.v. po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

KIMMTRAK 100 mikrogramů/0,5 ml koncentrát pro infuzní roztok tebentafuspum

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek KIMMTRAK a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek KIMMTRAK podán
3. Jak se přípravek KIMMTRAK podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek KIMMTRAK uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek KIMMTRAK a k čemu se používá

Přípravek KIMMTRAK obsahuje léčivou látku **tebentafusp**. Tebentafusp je protinádorový léčivý přípravek, který se skládá ze dvou různých navzájem spojených bílkovin. Jedna z těchto bílkovin rozpoznává antigen (cílovou bílkovinu) nazvaný „gp100“ a připojuje se k němu. Bílkovina gp100 se ve vysoké hladině nachází v nádorových buňkách uveálního melanomu. Druhá bílkovina rozpoznává bílkovinu zvanou CD3 a připojuje se k ní. Bílkovina CD3 se nachází na některých buňkách imunitního systému organismu. Navázáním na gp100 a CD3 přípravek KIMMTRAK aktivuje imunitní systém, aby rozpoznal a zničil nádorové buňky.

Přípravek KIMMTRAK se používá k léčbě dospělých se vzácným typem očního nádoru, který se nazývá **uveální melanom**. Tento lék se používá, jestliže se uveální melanom zvětšil i přes lokální (místní) léčbu nebo jestliže se rozšířil do jiných částí těla.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek KIMMTRAK podán

Neužívejte přípravek KIMMTRAK, jestliže jste **alergický(á)** na tebentafusp nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Jestliže si nejste jistý(á), zda jste alergický(á) na kteroukoli složku, před podáním přípravku KIMMTRAK se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku KIMMTRAK se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou o všech svých onemocněních, zvláště pokud máte:

- srdeční problémy, včetně změny elektrické činnosti srdce (prodloužení QT intervalu)

Před léčbou Vám lékař může provést vyšetření krve nazývané HLA genotypizace, aby zjistil, zda je pro Vás přípravek KIMMTRAK vhodný.

Před podáním přípravku KIMMTRAK sdělte svému lékaři, jestliže užíváte kortikosteroidy k léčbě nedostatečnosti nadledvin (neboli „Addisonově nemoci“). Možná bude potřeba, aby Vám lékař během léčby přípravkem KIMMTRAK upravil dávku kortikosteroidů.

Okamžitě upozorněte svého lékaře nebo zdravotní sestru nebo okamžitě vyhledejte lékařské ošetření, pokud se u Vás během léčby nebo po léčbě objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- horečka, závrať, točení hlavy. Může se jednat o příznaky závažného stavu, který se nazývá **syndrom z uvolnění cytokinů**. Další příznaky syndromu z uvolnění cytokinů jsou potíže s dýcháním, nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, únava, bolest svalů, bolest kloubů, otoky, nízký krevní tlak, rychlá srdeční frekvence nebo bolest hlavy.
- svědění kůže, vyrážka, závažná kopřivka (svědivé otoky pod kůží), olupování a šupinatění kůže nebo otok těla a/nebo otok kůže kolem očí, což mohou být příznaky **kožní reakce**.
- srdeční problémy, jako je rychlý nebo nepravidelný srdeční tep nebo změna elektrické činnosti srdce, která může způsobit závažný nepravidelný srdeční rytmus, což se může projevit jako pocit bušení srdce (palpitace), dušnost, točení hlavy nebo závrať, nebo bolest na hrudi.

Během každé dávky a po ní bude lékař nebo zdravotní sestra sledovat, zda se u Vás nevyskytnou známky a příznaky těchto reakcí. Pokud máte jakékoli závažné problémy, léčba může být dočasně přerušena a opět zahájena, až se budete cítit lépe.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 18 let. Důvodem jsou omezené informace o tom, jak dobře účinkuje u této věkové skupiny.

Další léčivé přípravky a přípravek KIMMTRAK

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Těhotenství

Přípravek KIMMTRAK nemá být během těhotenství používán, pokud se se svým lékařem nedohodnete na tom, že přínos použití tohoto léčivého přípravku převažuje nad jakýmkoli případnými riziky. Pokud jste žena, která může otěhotnět, lékař nebo zdravotní sestra Vám před zahájením léčby přípravkem KIMMTRAK provedou těhotenský test. Pokud během léčby přípravkem KIMMTRAK otěhotníte, ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Antikoncepce

Pokud jste žena v plodném věku, musíte během léčby přípravkem KIMMTRAK a nejméně po dobu 1 týdne po poslední dávce používat účinnou antikoncepci, abyste zabránila otěhotnění. Poradte se se svým lékařem o nejvhodnějších metodách antikoncepce.

Kojení

Je třeba, abyste během léčby přípravkem KIMMTRAK nekojila. Není známo, zda se přípravek KIMMTRAK vylučuje do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek KIMMTRAK ovlivnil vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se během léčby tímto přípravkem necítíte dobře, neříďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje, dokud se zase nebudete cítit dobře.

Přípravek KIMMTRAK obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek KIMMTRAK podává

Tento přípravek Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra v nemocnici nebo v ambulanci.

Před každou infuzí přípravku KIMMTRAK Vám možná budou infuzí (v kapačce) podány tekutiny, aby se předešlo poklesu krevního tlaku, který může být způsoben syndromem z uvolnění cytokinů (viz bod 2 a 4).

Lékař nebo zdravotní sestra Vám podají přípravek KIMMTRAK infuzí (tzv. „kapačkou“) do žíly (intravenózně) během 15 až 20 minut. Přípravek KIMMTRAK Vám bude podáván **jednou týdně** tak dlouho, dokud bude lékař usuzovat, že Vám léčba přináší prospěch.

Doporučená dávka přípravku KIMMTRAK je:

- 1. den: 20 mikrogramů
- 8. den: 30 mikrogramů
- 15. den: 68 mikrogramů

Poté jednou týdně: 68 mikrogramů

První tři dávky dostanete v nemocnici. Během podání a **nejméně 16 hodin** po každé dávce budete sledován(a) kvůli výskytu nežádoucích účinků.

Pokud první tři dávky nezpůsobí závažné nebo nevladatelné nežádoucí účinky, další dávky Vám mohou být podány v ambulanci. Během podání a nejméně 60 minut po každé dávce budete sledován(a) kvůli výskytu nežádoucích účinků. Pokud jste byl(a) léčen(a) přípravkem KIMMTRAK v ambulanci po dobu nejméně 3 měsíců bez přestávky delší než 2 týdny, může být sledování po každé dávce sníženo na nejméně 30 minut.

Jestliže zmeškáte návštěvu s podáním další dávky přípravku KIMMTRAK, kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo zdravotní sestru a návštěvu znovu naplánujte.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě upozorněte svého lékaře nebo zdravotní sestru nebo okamžitě vyhledejte lékařské ošetření, pokud během léčby nebo po léčbě zaznamenáte kterýkoli z následujících velmi častých nežádoucích účinků:

- Horečka, závrať, točení hlavy. Může se jednat o příznaky závažného stavu, který se nazývá „syndrom z uvolnění cytokinů“. Další příznaky syndromu z uvolnění cytokinů jsou potíže s dýcháním, nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, únava, bolest svalů, bolest kloubů, otoky, nízký krevní tlak, rychlá srdeční frekvence nebo bolest hlavy. Tyto příznaky se převážně objevují po prvních třech infuzích.
- Svědění kůže, vyrážka, závažná kopřivka (svědivé otoky pod kůží), olupování a šupinatění kůže, otok těla a/nebo otok kůže kolem očí, což mohou být příznaky kožní reakce. Tyto příznaky se převážně vyskytují po prvních třech infuzích.
- Srdeční problémy, jako je rychlý nebo nepravidelný srdeční tep nebo změna elektrické činnosti srdce, která může vést k závažnému nepravidelnému srdečnímu rytmu. Ten se může projevat jako pocit bušení srdce (palpitace), dušnost, točení hlavy nebo závrať, nebo bolest na hrudi.

Další nežádoucí účinky

Informujte lékaře, pokud si všimnete kteréhokoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Snížená chuť k jídlu
- Píchání, brnění nebo necitlivost v jakékoli části těla
- Kašel
- Průjem
- Zácpa
- Poruchy trávení
- Bolest žaludku
- Zimnice
- Problémy se spánkem (insomnie)
- Příznaky podobné chřipce
- Nespavost
- Zrudnutí kůže
- Vysoký krevní tlak
- Suchá kůže
- Změny barvy kůže
- Zarudnutí kůže
- Snížená hladina fosfátů v krvi
- Snížená hladina hořčíku v krvi
- Snížená hladina sodíku v krvi
- Snížená hladina vápníku v krvi
- Snížená hladina draslíku v krvi
- Snížená hladina hemoglobinu v krvi
- Zvýšená hladina jaterních enzymů v krvi, což může být známkou problémů s játry
- Zvýšená hladina bilirubinu v krvi, což může být známkou problémů s játry
- Zvýšená hladina pankreatického enzymu lipázy v krvi, což může být známkou problémů se slinivkou
- Snížená hladina bílých krvinek v krvi
- Bolest v zádech, pažích nebo nohou

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Infekce nosu a hrdla
- Bolest v ústech a hrdle
- Vypadávání vlasů
- Nadměrné noční pocení
- Úzkost
- Změny chuti
- Změněný nebo nepravidelný srdeční tep
- Dušnost
- Svalové křeče
- Zvýšená hladina pankreatického enzymu amylázy v krvi
- Zvýšená hladina kreatininu v krvi, což může být známkou problémů s ledvinami
- Zvýšená hladina jaterního enzymu gamaglutamyltransferázy v krvi
- Zvýšená hladina bílých krvinek v krvi
- Zvýšená hladina jaterních enzymů v krvi
- Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi
- Zvýšená hladina glukózy v krvi

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Zvýšená hladina draslíku, fosfátů a kyseliny močové v krvi, což jsou známky odumírání nádorových buněk
- Nepříjemné pocity nebo bolest na hrudi, což může být známkou srdečních problémů
- Srdeční selhání (dušnost, nepříjemné pocity na hrudi, otok nohou a kotníků)
- Změny elektrické činnosti srdce, které mohou vést k závažnému nepravidelnému srdečnímu rytmu

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek KIMMTRAK uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a krabičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky mají být uchovávány při teplotě 2 °C až 8 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pokud není připravená infuze použita okamžitě, lze ji uchovat po dobu až 4 hodin při teplotě nižší než 30 °C nebo po dobu až 24 hodin od času přípravy/naředění (počítáno až do konce podání) při teplotě 2 °C až 8 °C.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, jestliže si všimnete viditelných známek zhoršení kvality (tj. částice, změna barvy).

Neuchovávejte nespotřebovaný přípravek pro další použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek KIMMTRAK obsahuje

- Léčivou látkou je tebentafusp. Jedna injekční lahvička o objemu 0,5 ml obsahuje koncentrát tebentafuspum 100 mikrogramů.
- Dalšími složkami jsou monohydrát kyseliny citronové (E 330), hydrogenfosforečnan sodný (E 339), mannitol (E 421), trehalosa, polysorbát 20 (E 432) a voda pro injekci (viz bod 2).

Jak přípravek KIMMTRAK vypadá a co obsahuje toto balení

KIMMTRAK koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) je čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok v jednodávkové injekční lahvičce.

Velikost balení je 1 skleněná injekční lahvička v krabičce.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Německo

Se žádostí o informace o tomto léčivém přípravku se obraťte na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

EL:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Důležité: Před použitím si přečtěte Souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Obecná opatření

Infuzní roztok má být připravován zdravotnickým pracovníkem za použití aseptické techniky po celou dobu manipulace s tímto léčivým přípravkem.

Při přípravě dávek infuzního roztoku přípravku KIMMTRAK se nesmí používat zařízení s uzavřeným systémem pro přenos léků (closed system transfer devices, CSTD).

Parenterální léčivé přípravky a infuzní vaky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně barvy, kdykoli to roztok a obal umožňují.

Příprava

Přípravek KIMMTRAK musí být před intravenózním podáním naředěn. Každá injekční lahvička přípravku KIMMTRAK je určena pouze pro jednorázové použití. S injekční lahvičkou přípravku KIMMTRAK NETŘEPEJTE.

Před přípravou přípravku KIMMTRAK k podání se ujistěte, že máte k dispozici následující vybavení:

- Sterilní injekční stříkačky o objemu 1 ml se stupnicí po 2 desetinných místech.
- Sterilní jehly.
- Lidský albumin; použijte koncentraci podle místní dostupnosti. Koncentrace dostupné v daném místě zahrnují (avšak nejsou na ně omezeny) 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l).
- Infuzní vak o objemu 100 ml obsahující injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
 - Infuzní vak má být vyroben z polyolefinů (PO) [jako je polyethylen (PE) a polypropylen (PP)] nebo polyvinylchloridu (PVC).
- Sterilní, nepyrogenní infuzní set s 0,2 mikrometru in-line filtrem s nízkou vazbou proteinů pro podávání finálního infuzního roztoku.

Ředění a podání

Příprava finální dávky přípravku KIMMTRAK vyžaduje provedení dvoukrokového postupu:

1. krok: Příprava infuzního vaku

Za použití aseptické techniky připravte infuzní vak podle následujících pokynů:

- a. Pomocí injekční stříkačky o objemu 1 ml a sterilní jehly natáhněte vypočítaný objem lidského albuminu do stříkačky (viz tabulka 1 níže) a přidejte ho do infuzního vaku o objemu 100 ml obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby vznikla finální koncentrace lidského albuminu v rozmezí 225 mikrogramů/ml až 275 mikrogramů/ml.

Tabulka 1: Příklady koncentrací lidského albuminu a přijatelných objemů pro natažení

Koncentrace lidského albuminu	Přijatelný rozsah objemů pro přidání do infuzního vaku o objemu 100 ml za účelem dosažení koncentrace lidského albuminu v rozmezí 225 mikrogramů/ml až 275 mikrogramů/ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml až 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml až 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml až 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml až 0,11 ml)

- b. Naředěný roztok jemně homogenizujte provedením následujících kroků:
 - i. Infuzní vak převraťte tak, aby se vstupní port vaku nacházel nahoře, a poklepejte ze strany na hadičku portu, abyste zajistili uvolnění případného zbytku roztoku do hlavního objemu roztoku.
 - ii. Obsah promíchejte opatrným otáčením vaku o 360 stupňů po délce z převrácené polohy nejméně 5krát. S infuzním vakem NETŘEPEJTE.
 - iii. Opakujte krok (i) a (ii) ještě třikrát.

2. krok: Příprava infuzního roztoku přípravku KIMMTRAK

- c. Pomocí injekční stříkačky o objemu 1 ml a sterilní jehly natáhněte požadovaný objem přípravku KIMMTRAK 100 mikrogramů/0,5 ml tak, abyste dosáhli požadované dávky (uvedené v tabulce 2 níže), a přidejte jej do připraveného infuzního vaku o objemu 100 ml obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) plus lidský albumin.
- d. Při přenosu NEPROPLACHUJTE jehlu ani injekční stříkačku. Zlikvidujte injekční lahvičku obsahující nepoužitou část přípravku KIMMTRAK v souladu s místními požadavky. Z injekční lahvičky nepřipravujte více než jednu dávku.

Tabulka 2: Požadované objemy přípravku KIMMTRAK pro přidání do infuzního vaku

Den léčby	Dávka (mikrogramy) přípravku KIMMTRAK	Objem (ml) přípravku KIMMTRAK
1. den	20	0,10
8. den	30	0,15
15. den a poté jednou týdně	68	0,34

e. Promíchejte infuzní vak podle stejného postupu, který je popsán v kroku 1b.

Podání

- Přípravek KIMMTRAK podávejte pouze intravenózní infuzí.
- Infuzi podejte okamžitě během 15 až 20 minut prostřednictvím vyhrazené intravenózní infuzní linky. Má být použit sterilní, nepyrogenní infuzní set s 0,2 mikrometru in-line filtrem s nízkou vazbou proteinů. Podejte pacientovi celý obsah infuzního vaku přípravku KIMMTRAK.
- Po dokončení infuze přípravku KIMMTRAK propláchněte infuzní linku dostatečným objemem sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), abyste zajistili podání celého obsahu infuzního vaku. Přípravek KIMMTRAK nepodávejte intravenózní injekcí ani jako bolus. Přípravek KIMMTRAK nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, ani nesmí být stejnou intravenózní linkou podávány jiné léčivé přípravky.

Uchovávání připraveného infuzního vaku

- Přípravek KIMMTRAK neobsahuje konzervační látku. Obsah připraveného infuzního vaku má být podán do 4 hodin od času přípravy, přičemž do této doby se počítá i doba trvání infuze. Během tohoto 4hodinového intervalu má být infuzní vak s přípravkem KIMMTRAK uchováván při teplotě nižší než 30 °C.
- Není-li infuzní vak s přípravkem KIMMTRAK použit okamžitě, lze jej uchovávat v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 24 hodin od času přípravy, přičemž do této doby se počítá i doba potřebná pro vytemperování infuzního vaku na pokojovou teplotu a doba trvání infuze.
- Po vyjmutí z chladničky se infuzní vak s přípravkem KIMMTRAK nesmí znovu zchlazovat. Po uplynutí doporučené doby uchovávání nepoužitý roztok přípravku KIMMTRAK zlikvidujte.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY
V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) tebentafuspu byly přijaty tyto vědecké závěry:

S ohledem na dostupné údaje o závažných komplikacích syndromu z uvolnění cytokinů ze spontánních hlášení a literatury výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku obsahující tebentafusp mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se tebentafuspu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících tebentafusp zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.