

# Príručka o liečbe pre zdravotníckych pracovníkov

## Dôležité informácie o ▼ KIMMTRAKU® (tebentafusp)

### Informácie, ktoré pomôžu zdravotníckym pracovníkom:

- Opis príznakov syndrómu uvoľnenia cytokínov (CRS) vrátane závažnosti, frekvencie výskytu, času do nástupu, liečby a vymiznutia príznakov u pacientov liečených KIMMTRAKOM.
- Podrobnosti o tom, ako liečiť CRS na základe stupňa závažnosti, vrátane odporúčania podať premedikáciu kortikosteroidmi pri 2. stupni CRS, ktorý pretrváva alebo sa opakuje, alebo pri akomkoľvek 3. stupni CRS.
- Podrobnosti o tom, ako sledovať pacientov pri prvých troch podaných infúziách a následne podaných infúziách.
- Podrobnosti o tom, ako minimalizovať riziko hypotenzie súvisiacej s CRS.
- Opis časového plánu EKG a požiadaviek liečby na základe výsledkov EKG.
- Odporúčanie dôkladne sledovať pacientov so srdcovým ochorením, predĺženým QT intervalom a rizikovými faktormi zlyhania srdca.
- Informácie o dôležitosti informovania pacientov o riziku CRS a o potrebe okamžite kontaktovať svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u nich objavia príznaky CRS.
- Informácie o dôležitosti hlásenia nežiaducich reakcií obsahujúce podrobnosti o spôsobe hlásenia.

**▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Materiál na nastavbové opatrenia na minimalizáciu rizika poskytuje spoločnosť Immunocore (Ireland) Limited, ako podmienku rozhodnutia o registrácii lieku KIMMTRAK.**

## Obsah

Čo obsahuje táto príručka.....	3
Indikácia KIMMTRAKU.....	3
Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS).....	3
Príznaky CRS.....	3
Klinické prejavy CRS (závažnosť, frekvencia výskytu, čas do nástupu a možnosti liečby).....	3
Monitorovanie a dávkovanie pacientov na liečbe KIMMTRAKOM.....	4
Usmernenia pre liečbu CRS.....	6
Ako minimalizovať riziko hypotenzie súvisiace s CRS.....	7
Časový plán EKG a požiadavky liečby na základe výsledkov EKG.....	8
Požiadavky monitorovania pacientov s ochorením srdca, predĺženým QT intervalom a rizikovými faktormi zlyhania srdca.....	8
Dôležité informácie pre pacientov.....	8
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie.....	9
Ďalšie informácie.....	10

## Čo obsahuje táto príručka

V tejto príručke sú zhrnuté dôležité informácie o bezpečnosti KIMMTRAKU so zameraním sa na monitorovanie pacienta, usmernenia liečby syndrómu uvoľnenia cytokínov (CRS), časový plán EKG a opatrenia potrebné pri liečbe pacientov so srdcovými rizikovými faktormi.

Tieto informácie sú určené na pomoc zdravotníckym pracovníkom v komunikovaní kľúčových údajov o bezpečnosti liečby pacientom a na pomoc pri starostlivosti o pacientov, ktorí dostávajú KIMMTRAK.

Príručka neobsahuje všetky informácie o tomto lieku. Pred predpísaním, prípravou alebo podaním lieku KIMMTRAK si vždy prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).

## KIMMTRAK je indikovaný na:

liečbu dospelých pacientov pozitívnych na ľudský leukocytový antigén (HLA)-A\*02:01 s neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom. Tebentafusp je bišpecifický fúzny proteín pozostávajúci z T-bunkového receptora (TCR; cieľová doména) pripojeného k fragmentu protilátky cielenej na CD3 (klaster diferenciácie 3; efektorová doména). Koniec TCR sa viaže s vysokou afinitou na peptid gp100 prezentovaný ľudským leukocytovým antigénom – A\*02:01 (HLA-A\*02:01) na bunkovom povrchu nádorových buniek a efektorová doména sa viaže na receptor CD3 na polyklonálnej T-bunky.

## Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS):

V klinických skúšaní sa po podaní infúzie KIMMTRAKU vyskytol CRS, ktorý môže mať závažný priebeh alebo byť život ohrozujúci. Po každej nasledujúcej infúzii KIMMTRAKU sa znížila frekvencia výskytu a závažnosť CRS. Pacienta monitorujte aspoň 16 hodín po prvých troch infúziách a potom podľa klinickej indikácie.

### Príznaky CRS:

- pyrexia
- hypotenzia
- hypoxia
- triaška
- nevoľnosť
- vracanie
- únava
- bolesť hlavy.

## Klinické prejavy CRS (závažnosť, frekvencia výskytu, čas do nástupu a možnosti liečby):

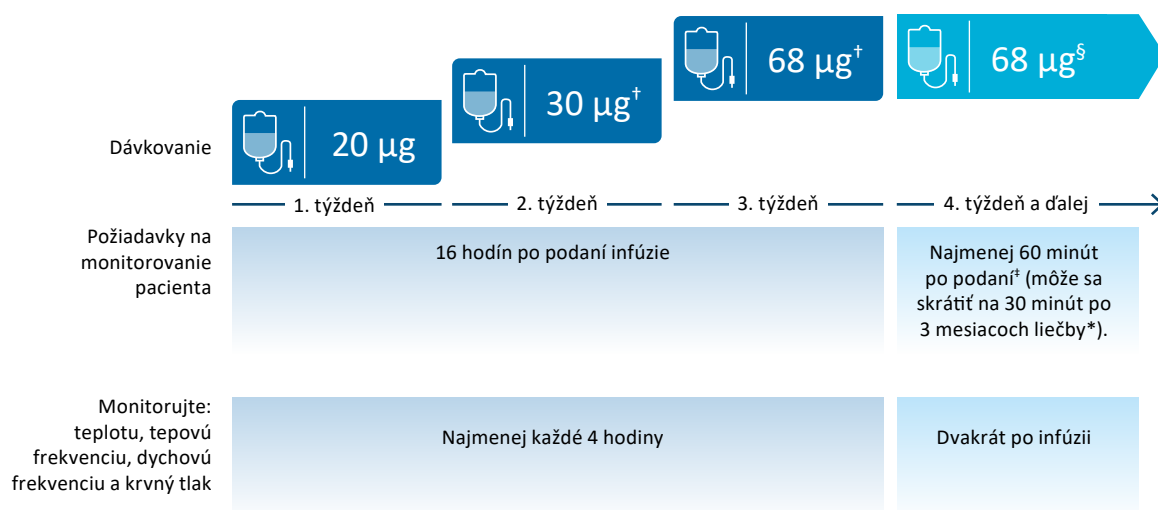
- V klinických skúšaní sa zistilo, že KIMMTRAK bežne spôsobuje mierny až stredne závažný CRS, ktorý môže byť život ohrozujúci alebo smrteľný, ak nie je identifikovaný a primerane liečený.

- U väčšiny pacientov sa CRS typicky vyskytol po každej z prvých 3 infúzií KIMMTRAKU s klesajúcou závažnosťou a frekvenciou:
  - Vo väčšine prípadov sa CRS začal v deň infúzie.
  - CRS viedol k ukončeniu liečby u 1,2 % pacientov.
  - Všetky príznaky CRS boli reverzibilné a boli väčšinou liečené intravenózne aplikovanými tekutinami, antipyretikami alebo jednou dávkou systémového kortikosteroidu.
  - Takmer vo všetkých prípadoch CRS sa zaznamenala pyrexia.

Zvýšenie telesnej teploty sa zvyčajne objavilo počas prvých 8 hodín po infúzii KIMMTRAKU.

## KIMMTRAK – monitorovanie a dávkovanie pacientov:

Odporúčané trvanie infúzie je 15 až 20 minút



Začiatková dávka je 20 µg v 1. týždni. Dávka sa zvyšuje na 30 µg v 2. týždni a 68 µg v 3. týždni a ďalej. Jedna 0,5 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mikrogramov tebentafuspu, čo zodpovedá koncentrácii pred zriedením 200 µg/ml.

<sup>†</sup> Dávka sa nemá zvyšovať, ak sa vyskytli CRS a kožné reakcie 3. a vyššieho stupňa. Ak je dávka tolerovaná, má sa pokračovať vo zvyšovaní dávky.

<sup>§</sup> Potom, ako je tolerovaná dávka 68 µg (t. j. neprítomnosť hypotenzie  $\geq$  2. stupňa vyžadujúcej si lekárske zásah), sa ďalšie dávky môžu podávať vo vhodnom prostredí ambulantnej starostlivosti.

<sup>‡</sup> Ak sa u pacientov vyskytne počas ktorejkoľvek z prvých troch infúzií KIMMTRAKU hypotenzia 3. alebo 4. stupňa, majú byť počas ďalších troch infúzií v ambulantnom zariadení sledovaní najmenej počas 4 hodín v hodinových intervaloch.

<sup>\*</sup> U pacientov, ktorí dostávali liečbu KIMMTRAKOM v ambulantnom zariadení aspoň 3 mesiace a nevyskytli sa u nich prerušenia liečby dlhšie ako 2 týždne, sa môže pri ďalších dávkach sledovanie po infúzii v ambulantnom zariadení skrátiť na minimálne 30 minút.

**Prispôbenie monitorovania a frekvencie podávania sa má vykonávať na základe klinického posúdenia alebo podľa štandardov zdravotníckeho zariadenia.**

**Najmenej počas prvých 3 podaní infúzie majú byť pacienti monitorovaní počas podania infúzie a po ukončení podania infúzie počas najmenej 16 hodín vrátane hospitalizácie cez noc.**

- Na základe klinických štúdií sa syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS) pravdepodobne prejaví počas 16 hodín.
- Je potrebné zabezpečiť, aby zdravotnícki pracovníci, ktorí podávajú KIMMTRAK, mali okamžite k dispozícii lieky a resuscitačné zariadenie na zvládnutie CRS.
- Po podaní 3. infúzie a akonáhle pacient toleruje poslednú infúziu bez hypotenzie vyžadujúcej si lekársky zásah (napr. podanie i. v. tekutín), sa ďalšie dávky môžu podávať vo vhodnom ambulantnom prostredí.

**Podávanie prvých 3 infúzií KIMMTRAKU: počas podávania infúzií a následné 16-hodinové sledovanie.**

Pred podaním a následne každé 4 hodiny (minimálne), skontrolujte vitálne funkcie:

- teplota
- tepová frekvencia
- dychová frekvencia
- krvný tlak
- saturácia.

*Ak je to klinicky indikované, má sa vykonávať častejšie sledovanie alebo predĺžiť hospitalizácia.*

*V prípadoch hypotenzie (3. a 4. stupňa) zvážte sledovanie vitálnych funkcií aspoň každú hodinu počas najmenej 4 hodín pre nasledujúce tri podávania infúzie.*

**Začiatok 4. infúzie: Minimálne 60-minútové sledovanie po každej infúzii**

*Potom, ako je tolerovaná tretia infúzia (t. j. neprítomnosť hypotenzie  $\geq$  2. stupňa vyžadujúcej si lekársky zásah):*

- Sledujte pacienta počas minimálne 60 minút po podaní nasledujúcich infúzií počas 3 mesiacov.

*Ak tretia infúzia nebola dobre tolerovaná (t. j. prítomnosť hypotenzie  $\geq$  2. stupňa vyžadujúcej si lekársky zásah):*

- Nasledujte odporúčané sledovanie ako pri prvých troch podaniach infúzie.
- Kontrolujte vitálne funkcie pred podaním a každé 4 hodiny po podaní alebo ako je klinicky indikované.
- Potrebné 16-hodinové sledovanie počas hospitalizácie cez noc.

*U pacientov, ktorí dostávali liečbu KIMMTRAKOM v ambulantnom zariadení aspoň 3 mesiace a nevyskytli sa u nich prerušenia liečby dlhšie ako 2 týždne:*

- Sledovanie po podaní infúzií pri ďalších dávkach sa môže v ambulantnom zariadení skrátiť na minimálne 30 minút.

## Usmernenia pre liečbu CRS:

Neodporúčajú sa žiadne zníženia dávky KIMMTRAKU. Úprava dávkovania KIMMTRAKU pri CRS je zhrnutá nižšie.

Tabuľka č. 1: Usmernenia na klasifikáciu a liečbu CRS

Stupeň CRS*	Liečba
<b>1. stupeň</b> Telesná teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  Žiadna hypotenzia ani hypoxia.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pokračujte v liečbe a podajte symptomatickú podpornú liečbu. Sledujte kvôli možnému zhoršeniu závažnosti CRS.</li></ul>
<b>2. stupeň</b> Telesná teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  Hypotenzia, ktorá reaguje na tekutiny a nevyžaduje vazopresíva.  Potreba kyslíka zahŕňa nosovú kanylu s nízkym prietokom (dodávanie kyslíka $\leq 6\text{ l/min}$ ) alebo tzv. „blow-by“ metódu (bezkontaktný prívod kyslíka v blízkosti pacienta).	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pokračujte v liečbe a podľa potreby sa majú podajte tekutiny intravenóznym bolusom a kyslík pomocou nosovej kanyly s nízkym prietokom alebo „blow-by“ metódou.</li><li>• Ak sa hypotenzia a hypoxia nezlepšia do 3 hodín alebo sa CRS zhorší, podajte vysoké dávky intravenózneho kortikosteroidu (napr. metylprednizolón 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent).</li><li>• Pri 2. stupni CRS, ktorý pretrváva (trvá 2 – 3 hodiny) alebo sa opakuje (výskyt <math>\geq 2</math>. stupňa CRS pri viac ako jednej dávke), podajte premedikáciu kortikosteroidom (napr. dexametazón 4 mg alebo ekvivalent) najmenej 30 minút pred ďalšou dávkou.</li></ul>

Stupeň CRS*	Liečba
<p><b>3. stupeň</b> Telesná teplota <math>\geq 38</math> °C.</p> <p>Potrebné vazopresívum s vazopresínom alebo bez neho.</p> <p>Potrebná nosová kanyla s vysokým prietokom (dodávanie kyslíka <math>&gt; 6</math> l/min), tvárová maska alebo maska zabraňujúca opätovnému vdýchnutiu vydýchnutého vzduchu (tzv. non-rebreather mask) alebo Venturiho maska.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušte liečbu KIMMTRAKOM až do vyriešenia CRS a jeho následkov.</li> <li>• Podajte vysoké dávky intravenózneho kortikosteroidu (napr. metylprednizolón 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent).</li> <li>• Podľa potreby podajte tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Telesná hmotnosť pacienta <math>\leq 30</math> kg: 12 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny</li> <li>- Telesná hmotnosť pacienta <math>\geq 30</math> kg: 8 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny (maximálna dávka 800 mg)</li> </ul> </li> <li>• Liečba KIMMTRAKOM znovu začnite na rovnakej úrovni dávky (t. j. nezvyšujte dávku, ak sa počas začiatočného zvyšovania dávky vyskytol CRS 3. stupňa; ak je dávka tolerovaná, pokračujte vo zvyšovaní dávky).</li> <li>• Pri 3. stupni CRS podajte premedikáciu kortikosteroidom (napr. dexametazón 4 mg alebo ekvivalent) najmenej 30 minút pred ďalšou dávkou.</li> </ul>
<p><b>4. stupeň</b> Telesná teplota <math>\geq 38</math> °C</p> <p>Potrebných viacero vazopresív (okrem vazopresínu). Potrebný pozitívny tlak (napr. CPAP, BiPAP, intubácia a mechanická ventilácia).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liečbu KIMMTRAKOM natrvalo ukončite.</li> <li>• Podajte intravenózne kortikosteroid (napr. metylprednizolón 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent).</li> </ul>

\*Na základe konsenzuálnej klasifikácie kritérií CRS Americkej spoločnosti pre transplantačnú a bunkovú terapiu (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT*) (Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019 Apr;25(4):625-638).

CPAP – Continuous positive airway pressure; BiAP – Bilevel positive airway pressure

## Ako minimalizovať riziko hypotenzie súvisiace s CRS

- Pred začatím infúzie KIMMTRAKU na základe klinického hodnotenia a objemového stavu u pacienta podajte tekutiny intravenózne.

U pacientov s insuficienciou nadobličiek, ktorí užívajú udržiavacie dávky systémových kortikosteroidov:

- Zvážte úpravu dávky kortikosteroidov kvôli zvládnutiu rizika hypotenzie.

## Časový plán EKG a požiadavky liečby na základe výsledkov EKG.

- U všetkých pacientov sa má pred podaním a po podaní KIMMTRAKU počas prvých 3 týždňov liečby a následne podľa klinickej indikácie vykonávať elektrokardiografické vyšetrenie (EKG).
- Prerušite liečbu KIMMTRAKOM, ak QTcF interval presiahne 500 ms alebo sa zvýši o  $\geq 60$  ms od východiskovej hodnoty a liečte akékoľvek ďalšie existujúce spúšťajúce faktory vrátane abnormalít elektrolytov.
- Pokračujte v liečbe KIMMTRAKOM, keď sa QTcF interval zlepší na  $< 500$  ms alebo je predĺžený o  $< 60$  ms vzhľadom na východiskovú hodnotu.
- Prerušite alebo ukončite liečbu KIMMTRAKOM v závislosti od pretrvávania a závažnosti srdcovej príhody a akéhokoľvek súvisiaceho CRS.

## Požiadavky monitorovania pacientov s ochorením srdca, predĺženým QT intervalom a rizikovými faktormi zlyhania srdca

KIMMTRAK sa neskúmal u pacientov s klinicky významnými ochorením srdca alebo zhoršenou funkciou srdca. U pacientov liečených KIMMTRAKOM boli hlásené určité srdcové príhody (napr. sínusová tachykardia a arytmia) a prípady predĺženia QT intervalu. Pacienti s existujúcimi kardiovaskulárnymi poruchami môžu mať zvýšené riziko následkov súvisiacich s CRS. Nakoľko sa CRS často vyskytuje pri liečbe KIMMTRAKOM s pridruženou hypotenziou, nemusí byť hypotenzia u niektorých pacientov s kardiovaskulárnym ochorením tolerovaná.

- Pacienti s ochorením srdca, predĺženým QT intervalom a rizikovými faktormi zlyhania srdca majú byť dôkladne sledovaní.
- KIMMTRAK sa má podávať s opatrnosťou u:
  - pacientov s predĺžením QT intervalu v anamnéze alebo s predispozíciou na predĺženie QT intervalu,
  - pacientov, ktorí užívajú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval.
- Všetci pacienti s prejavmi alebo príznakmi konzistentnými so srdcovými príhodami majú byť vyšetrení a bezodkladne liečení.

## Dôležité informácie pre pacientov

- U väčšiny pacientov sa po infúzii KIMMTRAKU vyskytol syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS), ktorý môže byť život ohrozujúci, ak sa okamžite nelieči.
- Porozprávajte sa s pacientmi o frekvencii výskytu a spôsoboch sledovania a o možných vedľajších účinkoch, ktoré sa môžu počas liečby vyskytnúť.
- **Upozornite pacientov, aby okamžite kontaktovali ošetrojúceho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u nich vyskytnú nasledovné prejavy a príznaky, ktoré môžu naznačovať CRS:**
  - horúčka

- únava alebo slabosť
  - vracanie
  - triaška
  - nevoľnosť
  - nízky krvný tlak
  - závrat a točenie hlavy
  - bolesť hlavy.
- Je potrebné, aby pacient hlásil akýkoľvek vedľajší účinok ošetrojúcemu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
  - Odovzdajte pacientom Príručku pre pacienta a Písomnú informáciu pre používateľa (tzv. príbalový leták) lieku KIMMTRAK.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na:

### Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11, 825 08 Bratislava

Tel.: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov.

Formulár na elektronické podávanie hlásení:

<https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

V hlásení, prosím, uveďte aj názov lieku a číslo šarže, ktorá bola pacientovi podaná.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj spoločnosti

Immunocore (Ireland) Limited

Unit 1, Sky Business Centre

Dublin 17, D17 FY82

Írsko

Tel.: +44 (0) 2076645100

Toll Free Number: +00 800-74451111 e-mail: [medinfo.eu@immunocore.com](mailto:medinfo.eu@immunocore.com)

<http://www.immunocore.com>

alebo

[rstanik@excelya.com](mailto:rstanik@excelya.com); +421 948 788 048

[mkiselova@excelya.com](mailto:mkiselova@excelya.com); +421 902 783 738

## Ďalšie informácie

Elektronické verzie edukačných materiálov „Príručka o liečbe pre zdravotníckych pracovníkov“ a „Príručka pre pacientov“ sú dostupné na:

[https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/edukacne-materialy?page\\_id=4795](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/edukacne-materialy?page_id=4795)

alebo

[www.kimmtraksupport.eu](http://www.kimmtraksupport.eu)

### Otázky a žiadosti o medicínske informácie

Pre viac informácií kontaktujte medicínske informačné centrum spoločnosti Immunocore na tel. čísle +44 (0)1235 438600 alebo na emailovej adrese [medinfo.eu@immunocore.com](mailto:medinfo.eu@immunocore.com).

IMMUNOCORE

©2022 Immunocore Ltd. All rights reserved. [print] CM-US-TEBE-2100140 January 2022,  
[digital] CM- US-TEBE-2200003 January 2022  
SK-UM-001-08/2022