

# 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 skúšaniach 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):

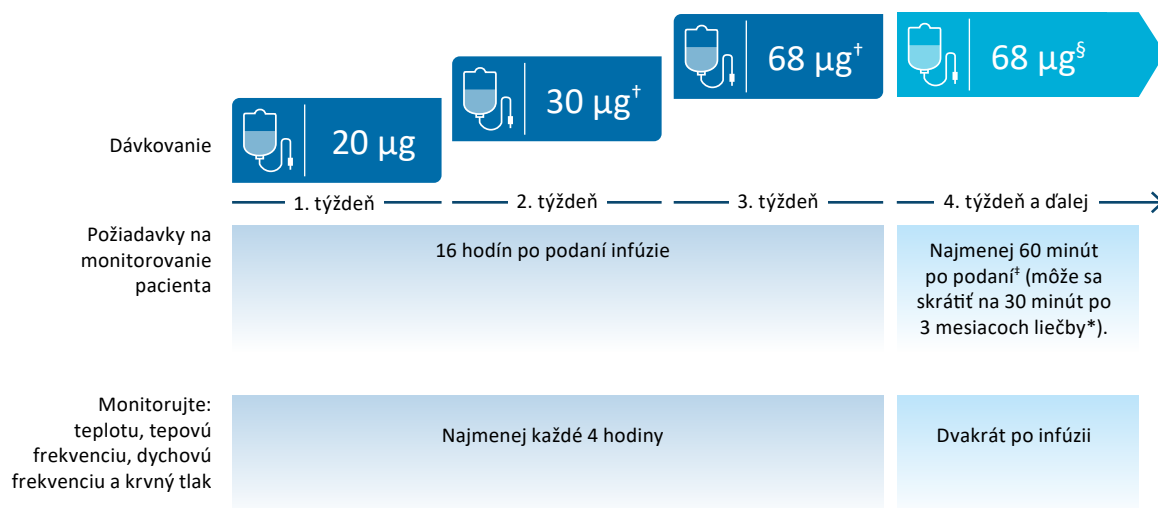
- V klinických skúšaniach sa zistilo, že KIMMTRAK bežne spôsobuje mierny až stredne závažný CRS, ktorý môže byť život ohrozujúci alebo smrteľný, ak nie je identifikovaný a primerane liečený.

- 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 infúzií 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 alebo kožné reakcie 3. stupňa. Ak je dávka tolerovaná, má sa pokračovať vo zvyšovaní dávky. Liečba KIMMTRAKOM sa má natrvalo ukončiť, ak sa vyskytli CRS alebo kožné reakcie 4. stupňa kedykoľvek počas liečby.

<sup>§</sup> Potom, ako je tolerovaná dávka 68 µg (t. j. neprítomnosť hypotenzie  $\geq$  2. stupňa vyžadujúcej si lekársky 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 infúzií v ambulantnom zariadení skrátiť na minimálne 30 minút.

**Prispôsobenie 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 <math>2\text{ mg/kg/deň}</math> 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 <math>4\text{ mg}</math> 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 vdychnutiu vydychnutého 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).
- Prerušte 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.
- Prerušte 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

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 [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-013-12/2022



