▼ Questo medicamento è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò consente una rapida identificazione delle nuove conoscenze in materia di sicurezza. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare un nuovo o serio effetto collaterale sospetto. Per indicazioni a proposito della segnalazione di effetti collaterali, cfr. la rubrica «Effetti indesiderati».

KIMMTRAK®

Composizione

Principi attivi

Tebentafusp.

Tebentafusp è una proteina di fusione prodotta attraverso la tecnologia del DNA ricombinante in cellule di *Escherichia coli*.

Sostanze ausiliarie

Acido citrico monoidrato (E 330), sodio fosfato dibasico anidro (E 339), mannitolo (E 421), trealosio diidrato, polisorbato 20 (E 432), acqua per preparazioni iniettabili q.s. ad solutionem pro 0,5 ml. 1 flaconcino (0,5 ml) contiene 0,94 mg di sodio.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Concentrato per soluzione per infusione endovenosa (concentrato sterile).

Un flaconcino da 0,5 ml contiene 100 microgrammi di tebentafusp, che corrispondono a una concentrazione, prima della diluizione, di 200 µg/ml.

Soluzione limpida, da incolore a leggermente giallognola, in flaconcino monodose.

Indicazioni/possibilità d'impiego

KIMMTRAK è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti positivi per l'antigene leucocitario umano HLA-A*02:01 con melanoma uveale non resecabile o metastatico.

Posologia/impiego

KIMMTRAK deve essere somministrato unicamente sotto la guida e la supervisione di un medico con esperienza nell'uso di agenti antitumorali e nel trattamento della sindrome da rilascio di citochine (CRS) e solo in centri specializzati adeguatamente attrezzati, che dispongono di team multidisciplinari con un'esperienza sufficiente a fornire un trattamento medico intensivo per possibili complicazioni gravi. I pazienti devono essere monitorati attentamente, e almeno le prime tre infusioni di KIMMTRAK devono essere somministrate in un contesto ospedaliero (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

I pazienti trattati con KIMMTRAK devono presentare un genotipo HLA-A*02:01 determinato tramite un qualsiasi saggio di genotipizzazione HLA validato.

Al fine di garantire la tracciabilità dei medicinali di produzione biotecnologica, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere documentati a ogni trattamento.

Posologia abituale

La dose raccomandata di KIMMTRAK è di 20 microgrammi il giorno 1, 30 microgrammi il giorno 8, 68 microgrammi il giorno 15 e, successivamente, 68 microgrammi una volta a settimana (cfr. la sezione «Indicazioni per la manipolazione»). Il trattamento con KIMMTRAK deve essere continuato fino a quando il paziente ne trae beneficio clinico, e in assenza di tossicità inaccettabile (cfr. «Proprietà/effetti»).

Premedicazione

Per minimizzare il rischio di ipotensione associato alla sindrome da rilascio di citochine (CRS), è necessario somministrare fluidi per via endovenosa prima dell'avvio dell'infusione di KIMMTRAK, sulla base della valutazione clinica e dello stato volemico del paziente.

Nei pazienti con insufficienza surrenalica preesistente in terapia di mantenimento con corticosteroidi sistemici, deve essere considerato un aggiustamento della dose di corticosteroidi per gestire il rischio di ipotensione.

Adeguamento della dose

Non sono raccomandate riduzioni della dose di KIMMTRAK. Il trattamento con KIMMTRAK deve essere sospeso o interrotto per gestire gli effetti collaterali, come descritto nella Tabella 1 e nella Tabella 2.

In caso di sospetta CRS, i sintomi devono essere identificati e gestiti tempestivamente, secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 1 e tenendo conto delle attuali linee guida di consenso. Considerare il trattamento di supporto della CRS (ad esempio con apporto di ossigeno, antipiretici, somministrazione di liquidi per via endovenosa, corticosteroidi e vasopressori) ed esami di laboratorio per il monitoraggio della coagulopatia intravascolare disseminata (CID), dei parametri ematologici e della funzionalità polmonare, cardiaca, renale ed epatica. La maggior parte (84%) degli episodi di CRS è insorta lo stesso giorno dell'infusione (intervallo 1-3 giorni). Nei casi che si sono risolti, il tempo mediano alla risoluzione della CRS è stato di 2 giorni.

Cfr. Tabella 2 per le linee guida sulla gestione delle reazioni cutanee acute.

Tabella 1. Attribuzione del grado della CRS e indicazioni per la gestione

Grado della CRS*	Gestione
Grado 1 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	<ul style="list-style-type: none">▪ Continuare il trattamento con KIMMTRAK. Monitorare per individuare un aggravamento della CRS.

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

Grado della CRS*	Gestione
Assenza di ipotensione o ipossia	
<p>Grado 2</p> <p>Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$</p> <p>Ipotensione responsiva ai fluidi e che non richiede vasopressori</p> <p>Necessità di supplemento di ossigeno tramite cannula nasale a basso flusso (ossigeno erogato ≤ 6 l/min) o in modalità blow-by</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Continuare il trattamento con KIMMTRAK. ▪ In caso di CRS di grado 2, di mancato miglioramento dell'ipotensione e dell'ipossia entro 3 ore o in caso di peggioramento della CRS, procedere come per la CRS di grado 3. Prima della dose successiva somministrare una premedicazione con corticosteroidi sistemici, seguita da un attento monitoraggio in un contesto ospedaliero (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).
<p>Grado 3</p> <p>Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$</p> <p>Necessità di somministrare un vasopressore, con o senza vasopressina</p> <p>Necessità di cannula nasale ad alto flusso (ossigeno erogato > 6 l/min), maschera facciale, maschera non rebreather o maschera di Venturi</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sospendere KIMMTRAK fino a risoluzione della CRS e delle sequele. ▪ Riprendere KIMMTRAK allo stesso livello di dose (vale a dire, non aumentare la dose se la CRS di grado 3 è insorta durante l'incremento iniziale della dose; riprendere l'incremento solo quando il dosaggio sarà tollerato). ▪ In caso di CRS di grado 3, se non lo si è già fatto, somministrare una premedicazione con corticosteroidi sistemici prima della dose successiva, seguita da un attento monitoraggio in un contesto ospedaliero (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).
<p>Grado 4</p> <p>Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$</p> <p>Necessità di più vasopressori (esclusa la vasopressina)</p> <p>Necessità di ventilazione a pressione positiva (ad es. CPAP, BiPAP, intubazione e ventilazione meccanica).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interrompere definitivamente KIMMTRAK.

* Sulla base dei criteri unificati dell'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) per l'attribuzione del grado della CRS (Lee et al., 2019).

Tabella 2. Raccomandazioni sulla gestione e sull'adeguamento della dose in caso di reazioni cutanee acute

Effetti indesiderati	Gravità ^a	Gestione
<p>Reazioni cutanee acute (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»)</p>	<p>Grado 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sospendere KIMMTRAK fino a miglioramento al grado ≤ 1 o ritorno ai valori basali. ▪ Somministrare un regime antiprurito (ad es. antistaminico non sedativo a lunga durata d'azione). ▪ Somministrare un trattamento con corticosteroidi topici in caso di eruzione cutanea sintomatica non responsiva a un regime antiprurito. ▪ In caso di sintomi persistenti, considerare una terapia con steroidi sistemici. ▪ Riprendere l'incremento della dose di KIMMTRAK se la dose attuale è inferiore a 68 μg, o riprendere allo stesso livello di dose se l'incremento della dose è stato ultimato.
	<p>Grado 3</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sospendere KIMMTRAK fino a miglioramento al grado ≤ 1 o ritorno ai valori basali. ▪ Somministrare corticosteroidi topici e orali. ▪ In caso di reazioni persistenti che non rispondono agli steroidi orali,

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

		<p>prendere in considerazione la somministrazione di corticosteroidi per via endovenosa (ad es. 2 mg/kg/die di metilprednisolone o equivalente).</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Riprendere KIMMTRAK allo stesso livello di dose (vale a dire, non aumentare la dose se la reazione cutanea di grado 3 è insorta durante l'incremento iniziale della dose; riprendere l'incremento quando il dosaggio sarà tollerato).
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none">▪ Interrompere definitivamente KIMMTRAK.▪ Somministrare corticosteroidi per via endovenosa (ad es. 2 mg/kg/die di metilprednisolone o equivalente).

^a Sulla base dei criteri del National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versione 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

Istruzioni posologiche speciali

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Non si raccomanda alcun adeguamento della dose nei pazienti con lievi disturbi della funzionalità epatica. KIMMTRAK non è stato studiato in pazienti con disturbi della funzionalità epatica da moderati a gravi al basale (cfr. «Farmacocinetica»), pertanto non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la dose per questi pazienti e l'eventuale somministrazione deve avvenire solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio individuale, con cautela e sotto stretto monitoraggio.

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Sulla base delle analisi di sicurezza ed efficacia, non è richiesto alcun adeguamento della dose in pazienti con disturbi della funzionalità renale da lievi a moderati. Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la dose per i pazienti con gravi disturbi della funzionalità renale a causa della mancanza di dati farmacocinetici; la somministrazione nei pazienti con gravi disturbi della funzionalità renale deve quindi avvenire solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio individuale, con cautela e sotto stretto monitoraggio (cfr. «Farmacocinetica»).

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun adeguamento della dose nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni).

Popolazione pediatrica

KIMMTRAK non è omologato per l'uso nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

KIMMTRAK è per uso endovenoso. La durata raccomandata dell'infusione è compresa tra 15 e 20 minuti.

KIMMTRAK richiede la diluizione con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) contenente albumina umana per infusione endovenosa. Ciascun flaconcino di KIMMTRAK è esclusivamente monodose. Non agitare il flaconcino di KIMMTRAK.

Per le istruzioni sulla diluizione e sulla somministrazione del medicamento, cfr. la sezione «Indicazioni per la manipolazione».

Monitoraggio

Prime tre dosi del trattamento (e tutte le dosi successive del trattamento con precedente CRS di grado ≥ 2)

Le prime tre dosi di KIMMTRAK devono essere somministrate in un contesto ospedaliero con monitoraggio notturno degli eventuali segni e sintomi di CRS per almeno 16 ore. I parametri vitali devono essere monitorati prima della somministrazione e successivamente almeno ogni 4 ore fino alla risoluzione dei sintomi. Se clinicamente indicato, il monitoraggio dovrà essere più frequente e il ricovero ospedaliero prolungato. Se dopo un'infusione di tebentafusp si è verificata una CRS di grado 2 con ipotensione o ipossia che non migliorano entro 3 ore o una CRS di grado 3, anche l'infusione successiva deve essere effettuata in un contesto ospedaliero (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Dosi successive del trattamento (nei casi senza precedente CRS di grado ≥ 2)

Qualora il livello di dose di 68 μg sia tollerato (vale a dire in assenza di ipotensione di grado ≥ 2 che necessiti di intervento medico), le dosi successive possono essere somministrate in un contesto di assistenza ambulatoriale adatto. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 60 minuti dopo ogni infusione. Per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento ambulatoriale con KIMMTRAK per almeno 3 mesi senza interruzioni superiori a 2 settimane, il monitoraggio ambulatoriale dopo l'infusione può essere ridotto a un minimo di 30 minuti per le dosi successive.

Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a una delle sostanze ausiliarie (cfr. «Composizione»).

Avvertenze e misure precauzionali

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

La maggior parte dei pazienti ha sviluppato CRS in seguito all'infusione di tebentafusp. Nella maggior parte dei casi, la diagnosi di CRS è stata formulata in base al riscontro di ipertensione seguita da ipotensione e, raramente, da ipossia. Altri sintomi osservati frequentemente in associazione alla CRS sono stati brividi, nausea, vomito, stanchezza e cefalea. La CRS è stata associata a disfunzione d'organo, tra cui disfunzione epatica, renale, pancreatica, cardiaca e polmonare.

La maggior parte (84%) degli episodi di CRS è insorta lo stesso giorno dell'infusione (intervallo: 1-3 giorni). Nei casi che si sono risolti, il tempo mediano alla risoluzione della CRS è stato di 2 giorni. In quasi tutti i casi di CRS è stata osservata ipertensione e, nei pazienti interessati, l'aumento della temperatura corporea si è verificato generalmente nelle prime 8 ore successive all'infusione di tebentafusp. L'insorgenza di CRS ha determinato solo raramente (1,2%) l'interruzione definitiva del trattamento.

I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio notturno per rilevare segni e sintomi di CRS per almeno 16 ore dopo le prime tre infusioni di tebentafusp. Inoltre, se si è sviluppata una CRS di grado 2 con ipotensione o ipossia che non migliora entro 3 ore o una CRS di grado 3 dopo l'ultima infusione di tebentafusp, il monitoraggio notturno deve essere ripetuto per almeno altre 16 ore. Il monitoraggio deve avvenire in un contesto ospedaliero, in un ambiente che deve disporre di accesso immediato a medicinali e attrezzature per la rianimazione per gestire la CRS (cfr.

«Posologia/impiego», «Monitoraggio»). Inoltre, nei primi tre giorni dopo la somministrazione della prima infusione di tebentafusp i pazienti devono essere monitorati quotidianamente per segni e sintomi di CRS presso un centro di trattamento qualificato; i pazienti devono essere istruiti a rimanere nei pressi di un centro di trattamento qualificato durante questo periodo. L'eventuale prosecuzione del monitoraggio è a discrezione del medico. Se si osserva CRS, deve essere tempestivamente avviato un trattamento per impedire che la condizione possa evolvere in eventi gravi o potenzialmente letali; il monitoraggio dovrà proseguire fino alla risoluzione.

I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi immediatamente a un medico in caso di comparsa di segni o sintomi di CRS anche dopo la dimissione dall'ospedale. In questi casi, i pazienti devono contattare immediatamente il proprio medico per valutare le misure terapeutiche necessarie e l'eventuale necessità di un ricovero.

Alle dosi successive, i pazienti devono essere monitorati attentamente dopo il trattamento al fine di identificare precocemente eventuali segni e sintomi di CRS (cfr. «Posologia/impiego», «Modo di

somministrazione»). I pazienti con comorbidità, tra cui patologie cardiovascolari, possono presentare un rischio maggiore di sequele associate alla CRS (cfr. «Malattie cardiache»).

Il trattamento con tebentafusp non è stato studiato in pazienti con malattia cardiaca clinicamente significativa (cfr. «Proprietà/effetti»). In base alla persistenza e alla gravità della CRS, sarà necessario sospendere o interrompere il trattamento con tebentafusp (cfr. «Posologia/impiego», Tabella 1).

Reazioni cutanee acute

In seguito all'infusione di tebentafusp sono state riferite reazioni cutanee acute che possono dipendere dal meccanismo d'azione del medicamento e dall'espressione di gp100 nei melanociti normali della cute. Le reazioni cutanee acute comprendevano principalmente eruzione cutanea, prurito, eritema ed edema cutaneo (cfr. «Effetti indesiderati»).

L'insorgenza di reazioni cutanee acute è generalmente avvenuta in seguito a ciascuna delle prime tre infusioni di tebentafusp. La loro gravità e frequenza sono diminuite nel tempo. La maggior parte dei sintomi si è risolta senza somministrazione di corticosteroidi sistemici e senza sequele a lungo termine.

Le reazioni cutanee acute possono essere gestite con antistaminici e corticosteroidi topici. In caso di sintomi gravi o persistenti, occorre valutare la somministrazione di steroidi per via sistemica. Per gestire i segni e i sintomi delle reazioni cutanee può essere necessario un rinvio temporaneo dei trattamenti successivi con tebentafusp (cfr. «Posologia/impiego», Tabella 2).

Malattie cardiache

Eventi cardiaci come tachicardia sinusale e aritmia sono stati osservati in pazienti che hanno ricevuto un trattamento con tebentafusp (cfr. «Effetti indesiderati»). I pazienti con disturbi cardiovascolari preesistenti possono presentare un rischio maggiore di sequele associate alla CRS e devono quindi essere monitorati attentamente. I pazienti con segni o sintomi coerenti con eventi cardiaci devono essere valutati e trattati immediatamente. Inoltre, deve essere somministrato un trattamento appropriato per l'eventuale CRS sottostante che funge da fattore scatenante.

Casi di prolungamento dell'intervallo QT sono stati segnalati in seguito al trattamento con tebentafusp (cfr. «Effetti indesiderati»). Il trattamento con tebentafusp deve essere somministrato con cautela ai pazienti con anamnesi di o predisposizione al prolungamento dell'intervallo QT e ai pazienti che assumono medicinali noti per prolungare l'intervallo QT.

Durante le prime 3 settimane di terapia e successivamente come clinicamente indicato, tutti i pazienti devono sottoporsi a un elettrocardiogramma (ECG) prima e dopo il trattamento con tebentafusp. Se

l'intervallo QTcF supera 500 msec o aumenta di ≥ 60 msec rispetto al valore basale, il trattamento con tebentafusp deve essere sospeso e i pazienti devono essere trattati per gli eventuali fattori scatenanti sottostanti, incluse anomalie elettrolitiche. Il trattamento con tebentafusp deve essere ripreso quando l'intervallo QTcF migliora a < 500 msec o è < 60 msec rispetto al valore basale. In base alla persistenza e alla gravità dell'evento cardiaco e dell'eventuale CRS associata, sarà necessario sospendere o interrompere il trattamento con tebentafusp (cfr. «Posologia/impiego», Tabella 1). KIMMTRAK non è stato studiato in pazienti con malattie cardiache significative in anamnesi. I pazienti con malattie cardiache, prolungamento dell'intervallo QT e fattori di rischio di insufficienza cardiaca devono essere monitorati attentamente.

Anticorpi anti-farmaco (ADA) neutralizzanti

In una percentuale fino al 19% (equivalente fino al 65% di tutti i pazienti ADA-positivi) dei pazienti trattati con tebentafusp sono stati rilevati ADA neutralizzanti (NAb), associati a una riduzione fino al 79% delle concentrazioni massime (C_{max}) di tebentafusp. Il 12% dei pazienti trattati presentava titoli elevati di NAb, che nel 56% di questi pazienti hanno determinato un'esposizione a tebentafusp al di sotto del limite bioanalitico di rilevanza. Sebbene non vi fossero evidenze di un effetto degli ADA sulla sicurezza o sull'efficacia di tebentafusp, il numero ridotto di pazienti non consente di trarre conclusioni solide sul loro effetto clinico. In particolare, non è possibile escludere che la presenza di NAb, soprattutto in caso di titoli elevati, sia associata a una riduzione dell'efficacia (cfr. «Immunogenicità»).

Sostanze ausiliarie

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, cioè è essenzialmente «senza sodio».

Interazioni

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione farmacologica con tebentafusp.

L'avvio della terapia con tebentafusp causa un rilascio transitorio di citochine che può comportare una soppressione degli enzimi del CYP450. Il rischio di interazione farmacologica è massimo nelle prime 24 ore successive alle prime tre dosi di tebentafusp in pazienti trattati in concomitanza con substrati del CYP450, in particolare quelli con ristretto indice terapeutico. Questi pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio della tossicità (ad es. warfarin) o delle concentrazioni di medicinale (ad es. ciclosporina). Se necessario, la dose dei medicinali concomitanti deve essere adattata.

Gravidanza, allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con tebentafusp e per almeno 1 settimana dopo la somministrazione dell'ultima dose di tebentafusp

Gravidanza

Finora non sono disponibili dati relativi all'uso di tebentafusp in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi sperimentali relativi alla funzione riproduttiva negli animali con tebentafusp (cfr. «Dati preclinici»).

Tebentafusp non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Prima di avviare il trattamento con tebentafusp, deve essere accertato lo stato di gravidanza delle donne potenzialmente fertili.

Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di tebentafusp/metaboliti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con tebentafusp.

Fertilità

L'effetto di tebentafusp sulla fertilità maschile e femminile non è noto. Non sono stati condotti studi sperimentali sulla fertilità negli animali con tebentafusp (cfr. «Dati preclinici»).

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Non sono stati effettuati studi in merito.

Durante l'uso di KIMMTRAK sono stati segnalati effetti indesiderati come stanchezza, capogiro e nausea, che possono avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o sulla capacità di utilizzare macchine.

Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati osservati più frequentemente nei pazienti trattati con KIMMTRAK sono stati sindrome da rilascio di citochine (88%), eruzione cutanea (85%), piressia (52%), prurito (72%), stanchezza (55%), nausea (66%), brividi (56%), dolore addominale (86%), edema (56%), ipo-/iperpigmentazione (48%), ipotensione (43%), cute secca (35%), cefalea (32%) e vomito (62%).

Gli effetti collaterali hanno comportato l'interruzione definitiva della terapia nel 4% dei pazienti trattati con KIMMTRAK. Tra gli effetti collaterali, la causa più comune di interruzione del trattamento con KIMMTRAK è stata la sindrome da rilascio di citochine.

Il 32% dei pazienti trattati con KIMMTRAK (con somministrazione settimanale) ha sviluppato effetti collaterali che hanno causato l'interruzione di almeno una somministrazione, con una mediana di una dose saltata. Gli effetti collaterali richiedenti l'interruzione del trattamento in una percentuale di

pazienti $\geq 2\%$ hanno compreso stanchezza (3%; grado 1-3), piressia (2,7%; grado 1-3), alanina aminotransferasi aumentata (2,4%; grado 1-4), aspartato aminotransferasi aumentata (2,4%; grado 1-3), dolore addominale (2,1%; grado 1-3) e lipasi aumentata (2,1%; grado 1-3).

Il 5,3% dei pazienti nel gruppo trattato con KIMMTRAK ha sviluppato effetti collaterali che hanno richiesto almeno una modifica della dose. Gli effetti collaterali che hanno richiesto una modifica della dose in una percentuale di pazienti $\geq 1\%$ sono state la sindrome da rilascio di citochine (1,9%; grado 1-3) e l'ipotensione (1,1%; grado 2-4).

Elenco degli effetti indesiderati

Nella Tabella 3 sono riassunti gli effetti indesiderati che si sono verificati in pazienti con melanoma uveale metastatico inclusi in due studi clinici (IMCgp100-102 e IMCgp100-202) e sottoposti al regime posologico raccomandato di KIMMTRAK, pari a 20 microgrammi il giorno 1, 30 microgrammi il giorno 8, 68 microgrammi il giorno 15 e, successivamente, 68 microgrammi una volta a settimana (N=378).

La frequenza degli effetti indesiderati è elencata in base alla classificazione sistemica organica (SOC) secondo MedDRA e per termine preferito. Le frequenze di insorgenza degli effetti indesiderati sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10\ 000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3. Effetti indesiderati in pazienti trattati negli studi con KIMMTRAK in monoterapia

	Effetti indesiderati	Tutti i gradi (%) N=378	Grado ≥ 3 (%)
Infezioni ed infestazioni			
Molto comune	Nasofaringite	11	0,3
Disturbi del sistema immunitario			
Molto comune	Sindrome da rilascio di citochine ¹	88	0,8
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Molto comune	Ipomagnesiemia	34	0
Molto comune	Iponatriemia	36	4
Molto comune	Ipocalcemia	46	1,6
Molto comune	Appetito ridotto	23	0,5
Molto comune	Ipokaliemia	19	1,9
Non comune	Sindrome da lisi tumorale	0,3	0,3
Disturbi psichiatrici			

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

Molto comune	Insonnia	13	0
Comune	Ansia	7	0,3
Patologie del sistema nervoso			
Molto comune	Cefalea ²	33	0,5
Molto comune	Capogiro	15	0
Molto comune	Parestesia	11	0
Comune	Disturbo del gusto	8	0
Patologie cardiache			
Molto comune	Tachicardia ²	16	0,3
Comune	Aritmia ²	2	0,5
Comune	Angina pectoris ²	1,3	1,1
Comune	Fibrillazione atriale ²	1,1	0,5
Non comune	Insufficienza cardiaca ²	0,3	0,3
Patologie vascolari			
Molto comune	Ipotensione ²	43	7
Molto comune	Rossore	11	0
Molto comune	Ipertensione	17	8
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Molto comune	Tosse	22	0,3
Molto comune	Dispnea	16	1,3
Comune	Dolore orofaringeo	9	0
Comune	Ipossia ²	3	1,3
Patologie gastrointestinali			
Molto comune	Nausea ²	58	2,4
Molto comune	Dolore addominale	52	4
Molto comune	Vomito ²	35	1,6
Molto comune	Diarrea	28	1,6
Molto comune	Stipsi	22	0,2
Molto comune	Dispepsia	18	0,2
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Molto comune	Eruzione cutanea	85	18,3
Molto comune	Prurito	73	4,8
Molto comune	Cute secca	35	0,3
Molto comune	Ipo-/iperpigmentazione ⁴	49	0,3
Molto comune	Eritema	28	0,5
Molto comune	Alopecia	10	0

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

Molto comune	Sudorazione notturna	11	0,5
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Molto comune	Artralgia	29	1,3
Molto comune	Dolore dorsale	26	1,1
Molto comune	Mialgia	15	0,3
Molto comune	Dolore a un arto	12	0,8
Comune	Spasmi muscolari	7	0,5
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Molto comune	Piressia ²	80	4,5
Molto comune	Stanchezza ³	67	5,6
Molto comune	Brividi ²	57	0,8
Molto comune	Edema ⁵	52	1,3
Molto comune	Malattia simil-influenzale	11	0
Esami diagnostici			
Molto comune	Conta linfocitaria diminuita	89	57
Molto comune	Creatinina ematica aumentata	87	1,3
Molto comune	Anemia	59	2
Molto comune	Aspartato aminotransferasi aumentata	58	12
Molto comune	Fosfato ematico ridotto	54	15
Molto comune	Alanina aminotransferasi aumentata	51	8
Molto comune	Lipasi aumentata	44	16
Molto comune	Fosfatasi alcalina ematica aumentata	41	5
Molto comune	Bilirubina ematica aumentata	29	5
Comune	Amilasi aumentata	7	1,6
Comune	Gamma-glutamilttransferasi aumentata	3,7	2,6
Comune	Conta dei leucociti aumentata	1,1	0
Non comune	QT dell'elettrocardiogramma prolungato	0,3	0
Non comune	Glucosio ematico aumentato	0,8	0,8

¹ La CRS è stata accertata sulla base dei criteri unificati dell'ASTCT per l'attribuzione del grado della CRS (Lee et al., 2019). Viene riportata la CRS accertata invece della CRS riferita dallo sperimentatore.

² Alcuni degli eventi segnalati possono essere associati alla CRS oppure costituire eventi isolati.

³ Comprende stanchezza e astenia.

⁴ Comprende acromotrichia acquisita, efelidi, alterazione del colore delle ciglia, ipopigmentazione delle ciglia, cambiamento del colore dei capelli, lentiggini, disturbo della pigmentazione,

depigmentazione retinica, depigmentazione cutanea, alterazioni del colore della pelle, iperpigmentazione cutanea, ipopigmentazione cutanea, lentigo solare, vitiligine.

⁵ Comprende edema oculare, tumefazione degli occhi, edema delle palpebre, tumefazione periorbitale, edema periorbitale, tumefazione della palpebra, edema della faringe, edema delle labbra, labbra gonfie, edema della faccia, edema generalizzato, edema localizzato, edema, edema periferico, tumefazione periferica, tumefazione, tumefazione del viso.

Descrizione di specifici effetti indesiderati e informazioni supplementari

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

Nello studio clinico IMCgp100-202, l'89% dei pazienti trattati con KIMMTRAK ha sviluppato sindrome da rilascio di citochine (accertata sulla base dei criteri unificati per l'attribuzione del grado ASTCT del 2019). L'incidenza globale di CRS è stata del 12% per eventi di grado 1, del 76% per eventi di grado 2 e dello 0,8% per eventi di grado 3. I sintomi riscontrati con maggiore frequenza in associazione alla CRS hanno incluso brividi, nausea, vomito, stanchezza, ipotensione e cefalea. Gli eventi di grado 3 osservabili in associazione alla CRS comprendono tachicardia, ipossia, angina pectoris, flutter atriale e disfunzione ventricolare sinistra.

La maggior parte (84%) degli episodi di CRS è insorta lo stesso giorno dell'infusione. Il tempo mediano alla risoluzione della CRS è stato di 2 giorni. L'insorgenza di CRS ha determinato solo raramente (1,2%) l'interruzione definitiva del trattamento. Tutti i sintomi di CRS sono stati reversibili.

Per la gestione clinica della CRS, cfr. «Posologia/impiego», Tabella 1.

Reazioni cutanee acute

Nello studio IMCgp100-202, il 91% dei pazienti trattati con KIMMTRAK ha sviluppato reazioni cutanee acute, fra cui eruzione cutanea di qualsiasi grado (83%), prurito (69%), eritema (25%) ed edema cutaneo (27%). La maggior parte delle reazioni cutanee è stata di grado 1 (28%) o 2 (44%); in alcuni pazienti trattati con KIMMTRAK si sono verificati eventi di grado 3 (21%). Tra i pazienti con eruzione cutanea sono state riscontrate comunemente eruzione cutanea (55%), eruzione cutanea maculo-papulare (31%) ed esfoliazione della cute (21%). Il 5% dei pazienti ha riportato effetti collaterali di tipo eruzione cutanea di grado 3, fra cui eruzione cutanea (2,4%) ed eruzione cutanea maculo-papulare (1,6%).

L'insorgenza di reazioni cutanee acute è avvenuta generalmente in seguito a ciascuna delle prime tre infusioni di KIMMTRAK, con una riduzione della frequenza delle reazioni di grado ≥ 3 (dose 1: 17%, dose 2: 10%, dose 3: 8%, dose 4: 3%). Il tempo mediano all'insorgenza di reazioni cutanee acute nei pazienti trattati con KIMMTRAK è stato di 1 giorno e il tempo mediano al miglioramento a grado ≤ 1 è stato di 6 giorni.

Per la gestione clinica delle reazioni cutanee acute, cfr. «Posologia/impiego», Tabella 2.

Enzimi epatici elevati

Nel corso dello studio IMCgp100-202, nel quale il 95% dei pazienti presentava metastasi epatiche preesistenti, è stato osservato un aumento di ALT/AST di grado ≥ 1 nel 65% dei pazienti trattati con KIMMTRAK. Il 27% dei pazienti ha riferito un aumento della bilirubina, associato principalmente all'aumento delle dimensioni delle metastasi epatiche. La maggior parte degli aumenti di ALT/AST di grado 3 o 4 si è verificata generalmente entro le prime 3 infusioni di KIMMTRAK. Nella maggior parte dei pazienti con aumento di ALT/AST di grado 3 o 4, il miglioramento a grado ≤ 1 è avvenuto entro 7 giorni.

Immunogenicità

Nel corso dello studio IMCgp100-102 e dello studio IMCgp100-202, rispettivamente il 33% e il 29% dei pazienti trattati con tebentafusp hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco (ADA) emergenti dal trattamento diretti contro tebentafusp indipendentemente dalla dose somministrata. Il tempo mediano all'insorgenza degli ADA è stato variabile tra le 6 e le 9 settimane dopo l'inizio del trattamento con tebentafusp.

Nel 15-19% (equivalente al 60-65% di tutti i pazienti ADA-positivi) dei pazienti trattati con tebentafusp negli studi IMCgp100-102 e IMCgp100-202 sono stati rilevati ADA neutralizzati (NAb). Il tempo mediano all'insorgenza dei NAb è stato variabile tra le 13 e le 16 settimane dopo l'inizio del trattamento e nella maggior parte di questi pazienti i NAb sono risultati persistenti. L'insorgenza dei NAb è stata associata a una riduzione delle concentrazioni massime (C_{max}) di tebentafusp del 67-79%. Titoli elevati di NAb (ossia superiori al titolo mediano di ADA) sono stati rilevati in circa il 12% dei pazienti (equivalente al 40-52% di tutti i pazienti ADA-positivi). La quasi totalità dei pazienti con titoli elevati di NAb ha presentato una ridotta esposizione a tebentafusp; nel 41-56% di questi pazienti, l'esposizione a tebentafusp è risultata al di sotto del limite bioanalitico di rilevanza.

Non vi sono state evidenze di un effetto degli ADA sulla sicurezza o sull'efficacia di tebentafusp, anche se il numero ridotto di pazienti con titolo ADA elevato impedisce conclusioni solide sul loro effetto clinico. In particolare, non è possibile escludere che la presenza di NAb, soprattutto in caso di titoli elevati di NAb, come osservato nel 12% dei soggetti trattati, sia associata a una riduzione dell'efficacia.

Notifica di effetti collaterali sospetti

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio,

attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Non esistono informazioni sulla posologia eccessiva di tebentafusp. In caso di posologia eccessiva, i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare segni e sintomi di effetti collaterali, e deve essere istituito immediatamente un apposito trattamento sintomatico.

Proprietà/effetti

Codice ATC

L01XX75

Meccanismo d'azione

Tebentafusp è una proteina di fusione bispecifica, composta da un recettore delle cellule T (TCR; dominio di regolazione) fuso a un frammento anticorpale diretto verso il CD3 (cluster di differenziazione 3; dominio effetore). L'estremità del TCR si lega ad alta affinità al peptide gp100, presentato come antigene leucocitario umano A*02:01 (HLA-A*02:01) sulla superficie delle cellule tumorali di melanoma uveale, mentre il dominio effetore si lega al recettore CD3 sulle cellule T policlonali.

Quando il dominio di regolazione di tebentafusp diretto verso il TCR si lega alle cellule del melanoma uveale e il dominio effetore del CD3 si lega alle cellule T policlonali, si forma una sinapsi immunologica. Questa sinapsi immunologica determina il reindirizzamento e l'attivazione delle cellule T policlonali, indipendentemente dalla loro specificità originaria al TCR. Le cellule T policlonali attivate da tebentafusp rilasciano citochine infiammatorie e proteine citolitiche, che causano la lisi diretta delle cellule tumorali di melanoma uveale.

Farmacodinamica

In seguito al trattamento con tebentafusp è stata osservata una riduzione transitoria e clinicamente non significativa della conta dei linfociti nel sangue. La riduzione dei livelli di linfociti si è verificata nel corso del giorno successivo alle prime 3 dosi, con ritorno ai livelli basali prima delle dosi successive.

In seguito al trattamento con tebentafusp, sono stati osservati aumenti transitori dei livelli sierici di citochine e chemochine proinfiammatorie nei campioni raccolti dopo le prime tre dosi. I livelli massimi sono stati osservati tra le 8 e le 24 ore successive al trattamento con tebentafusp, con ritorno ai livelli basali prima delle dosi successive.

Efficacia clinica

Studio IMCgp100-202: melanoma uveale metastatico precedentemente non trattato

Lo studio IMCgp100-202 era uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, nel quale sono stati arruolati pazienti HLA-A*02:01-positivi con melanoma uveale metastatico, naïve alla terapia sistemica. I pazienti non dovevano avere ricevuto in precedenza alcuna terapia sistemica o localizzata (diretta al fegato) per il melanoma uveale metastatico, ad eccezione di una precedente resezione chirurgica della malattia oligometastatica. I pazienti erano esclusi in presenza di metastasi cerebrali sintomatiche o non trattate, insufficienza cardiaca congestizia sintomatica, intervallo QT corretto secondo la formula di Fridericia (QTcF) >470 msec oppure sindrome congenita del QT lungo, infarto miocardico acuto o angina pectoris instabile nei 6 mesi precedenti l'avvio del trattamento.

I pazienti sono stati randomizzati (in rapporto di 2:1) a ricevere tebentafusp una volta a settimana tramite infusione endovenosa secondo il regime posologico intra-paziente raccomandato (cfr. «Posologia/impiego»), oppure un trattamento a discrezione dello sperimentatore (pembrolizumab, ipilimumab o dacarbazina) alle dosi omologate per questi medicinali, fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Erano concesse pause di trattamento per un massimo di 2 settimane consecutive. La randomizzazione era stratificata in base ai valori di lattato deidrogenasi (LDH), un fattore prognostico noto nel melanoma uveale non resecabile o metastatico.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS) in tutti i pazienti randomizzati nello studio. Le valutazioni del tumore sono state eseguite ogni 12 settimane. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore era un ulteriore endpoint di efficacia. Sono stati randomizzati, in totale, 378 pazienti: 252 sono stati assegnati al gruppo di trattamento con tebentafusp e 126 al gruppo di terapia a scelta dello sperimentatore (pembrolizumab: 82%, ipilimumab: 12%, dacarbazina: 6%). L'età mediana era pari a 64 anni (intervallo: 23-92 anni), con il 49,5% dei pazienti di età ≥65 anni; l'87% caucasici, il 50% di sesso femminile. Lo stato di performance ECOG al basale era pari a 0 (72%), 1 (20,4%) oppure 2 (0,3%); il 36% dei pazienti presentava livelli elevati di LDH e il 95% aveva metastasi epatiche.

Dopo il completamento dell'analisi primaria di efficacia, i pazienti del braccio trattato con la terapia scelta dallo sperimentatore hanno avuto la possibilità di passare al trattamento con tebentafusp. Con una durata mediana di follow-up di 22,4 mesi, l'OS aggiornata continuava a essere a favore del braccio tebentafusp (HR = 0,58; IC al 95% 0,44-0,77). Al momento dell'analisi, 16 pazienti erano passati al trattamento con tebentafusp.

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 4.

Tabella 4. Risultati di efficacia per lo studio IMCgp100-202

Endpoint primari e secondari	KIMMTRAK (N = 252)	Terapia scelta dallo sperimentatore (N = 126)
Sopravvivenza globale (OS)¹		
Numero di decessi	87 (34,5%)	63 (50%)
Mediana in mesi (IC al 95%)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
HR (IC al 95%) ^{2,4}	0,51 (0,37; 0,71)	
Valore p dei ranghi logaritmici stratificato ²	p = < 0,0001	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)^{3,4}		
Numero (%) di pazienti con evento	198 (78,6%)	97 (77%)
Mediana in mesi (IC al 95%)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (IC al 95%) ⁴	0,73 (0,58; 0,94)	
Valore p dei ranghi logaritmici stratificato ²	p = 0,0139	
Tasso di risposta obiettiva (ORR)⁶		
N (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
IC al 95%	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Risposta completa (CR)	1 (0,4)	0
Risposta parziale (PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Malattia stabile (SD) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Durata mediana della risposta		
Mesi (IC al 95%)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7; --)

HR = rapporto di rischio, IC = intervallo di confidenza

¹ Sulla base di un'analisi ad interim prespecificata.

² Valore p a due code basato sul test dei ranghi logaritmici stratificato per LDH.

³ Valutata dallo sperimentatore in base ai criteri RECIST v1.1.

⁴ Il rapporto di rischio è ricavato da un modello a rischi proporzionali stratificato per livello di LDH.

⁵ ≥24 settimane.

⁶ Aggiornato in base al numero totale di pazienti che hanno avuto la possibilità di sottoporsi ad almeno 3 valutazioni radiologiche.

Studio IMCgp100-102: melanoma uveale metastatico precedentemente trattato

Lo studio IMCgp100-102 era uno studio multicentrico di fase 2 di supporto, in aperto, condotto su 127 pazienti che sono stati trattati con il regime posologico raccomandato (cfr. «Posologia/impiego»). I pazienti dovevano essere HLA-A*02:01-positivi. I pazienti erano eleggibili se avevano presentato progressione di malattia in seguito ad almeno una o più precedenti linee di terapia dirette al fegato o terapia sistemica, compresi gli inibitori del checkpoint immunitario in un contesto di malattia metastatica. I pazienti erano esclusi in presenza di patologie cardiache clinicamente significative e di metastasi cerebrali sintomatiche o non trattate.

Le misure riguardanti l'endpoint primario di efficacia comprendevano l'ORR confermato, valutato da una revisione centralizzata indipendente (Independent Central Review, ICR) sulla base dei criteri di valutazione della risposta al trattamento nei tumori solidi (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1. Gli endpoint di efficacia secondari includevano PFS, DCR, DOR e OS.

L'età mediana era pari a 61 anni, il 50% dei pazienti era di sesso femminile, il 99% caucasici; lo stato di performance ECOG era pari a 0 (70%) oppure 1 (30%) e il 96% dei pazienti presentava metastasi epatiche. I trattamenti precedenti comprendevano immunoterapia (73% dei pazienti), inclusi inibitori del checkpoint immunitario (PD-1/PD-L1: 65%; CTLA-4: 31%) e terapia diretta al fegato (45%). I risultati di efficacia dello studio IMCgp100-102 sono riassunti nella Tabella 5.

Tabella 5. Risultati di efficacia per lo studio IMCgp100-102

Endpoint primari e secondari	KIMMTRAK (N = 127)
Tasso di risposta obiettiva confermato¹	6 (4,7%)
(IC al 95%)	(1,8%; 10%)
Risposta completa (CR)	0
Risposta parziale (PR)	6 (4,7%)
Malattia stabile (SD) ²	23 (18,1%)
Durata mediana della risposta	
Mesi (IC al 95%)	8,7 (5,6; 24,5)

¹ Valutato tramite revisione centralizzata indipendente in base ai criteri RECIST v1.1.

² ≥24 settimane.

Farmacocinetica

Assorbimento

La farmacocinetica di tebentafusp appare lineare e proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi compreso fra 20 µg e 68 µg. In seguito a infusione endovenosa settimanale in pazienti con melanoma

uveale metastatico, le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) raggiungevano 4,2-13,7 ng/ml immediatamente al termine dell'infusione ($T = 0,5$ ore). Non è stato osservato accumulo con un regime posologico settimanale alle dosi terapeutiche di riferimento.

Distribuzione

Tebentafusp ha dimostrato di non distribuirsi in maniera estensiva, ma ha mostrato un volume di distribuzione paragonabile al volume del sangue (5,25 l).

Metabolismo

La via metabolica di tebentafusp finora non è stata caratterizzata. Si presume che tebentafusp sia degradato in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso le vie cataboliche, come avviene per altre proteine ad uso terapeutico.

Eliminazione

L'escrezione di tebentafusp finora non è stata completamente caratterizzata. Sulla base delle dimensioni della molecola, che si avvicinano alla soglia di esclusione in termini di dimensioni per la filtrazione glomerulare, è possibile che piccole quantità di tebentafusp siano escrete tramite l'urina. In seguito alla somministrazione di tebentafusp in pazienti con melanoma uveale metastatico, la clearance sistemica stimata è risultata pari a 4,29 l/die, con un'emivita terminale compresa tra 6 e 8 ore.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, il peso corporeo (43-163 kg), il genere, l'etnia e l'età (23-91 anni) non hanno mostrato alcun effetto significativo sulla clearance di tebentafusp.

Disturbi della funzionalità epatica

Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica con tebentafusp in pazienti con disturbi della funzionalità epatica. Le analisi di PK di popolazione hanno dimostrato che i livelli di ALT/AST al basale e il loro aumento nel corso del trattamento non hanno avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di tebentafusp. Non si raccomanda alcun adeguamento della dose in base ai livelli di ALT/AST.

Disfunzioni renali

Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica con tebentafusp in pazienti con disturbi della funzionalità renale.

Nei pazienti con disturbi della funzionalità renale da lievi (clearance della creatinina [CrCl] compresa tra 60 e 89 ml/min) a moderati (CrCl compresa tra 30 e 59 ml/min) non è stato riscontrato alcun effetto sui parametri di sicurezza o efficacia e non si raccomanda alcun adeguamento della dose. I dati sono limitati per i pazienti (<5%) con disturbo della funzionalità renale moderato e non vi sono informazioni disponibili per i pazienti con grave disturbo della funzionalità renale (CrCl <30 ml/min).

Dati preclinici

Tebentafusp è una proteina specifica per l'uomo, pertanto non esistono specie animali corrispondenti sulle quali effettuare indagini precliniche tossicologiche di tebentafusp.

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità, sulla genotossicità o sulla tossicità riproduttiva e dello sviluppo di tebentafusp.

Altre indicazioni

Incompatibilità

Il medicamento può essere somministrato soltanto in combinazione con i medicinali riportati sotto «Indicazioni per la manipolazione».

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Stabilità dopo apertura

Questo preparato non contiene conservanti. Per ragioni microbiologiche, il medicamento deve essere diluito e infuso immediatamente dopo l'apertura.

Stabilità dopo la preparazione della soluzione per infusione

La stabilità chimico-fisica dopo la preparazione è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura di 2-8°C.

Il preparato per infusione diluito non contiene conservanti. Per ragioni microbiologiche, il preparato pronto all'uso dovrebbe essere utilizzato immediatamente dopo la diluizione. Qualora ciò non sia possibile, i tempi e le condizioni di conservazione sono di responsabilità dell'utilizzatore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Conservare in frigorifero (2-8°C).

Conservare il flaconcino nella scatola originale per proteggere il contenuto dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicamento, cfr. la sezione «Stabilità dopo la preparazione della soluzione per infusione».

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Il medicamento non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicamento devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Indicazioni per la manipolazione

Misure precauzionali generali

La soluzione per infusione deve essere preparata da un operatore sanitario utilizzando una tecnica asettica adeguata per tutta la durata della manipolazione di questo medicamento.

Utilizzare una tecnica asettica per la diluizione e la preparazione delle soluzioni da somministrare.

Per la preparazione di KIMMTRAK soluzione per infusione non devono essere usati dispositivi di trasferimento a circuito chiuso (CSTD).

I medicinali per somministrazione parenterale e le sacche per infusione devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per rilevare la presenza di particolato o alterazioni del colore, laddove la soluzione e il contenitore lo consentano.

Preparazione

KIMMTRAK deve essere diluito prima della somministrazione endovenosa.

Prima della preparazione di KIMMTRAK per la somministrazione, assicurarsi di avere a disposizione i seguenti materiali:

- siringhe sterili da 1 ml con gradazioni a 2 decimali;
- aghi sterili;
- albumina umana alle concentrazioni disponibili, fra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l);
- una sacca per infusione da 100 ml contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%):
 - la sacca per infusione deve essere composta da poliolefine (PO) [quali polietilene (PE) e polipropilene (PP)] o polivinilcloruro (PVC);
- un set di infusione sterile, apirogeno, con filtro in linea da 0,2 µm a basso legame proteico per la somministrazione della sacca per infusione finale.

Diluizione e somministrazione

La preparazione della dose finale di KIMMTRAK richiede un processo a due fasi.

Fase 1. Preparazione della sacca per infusione

Utilizzando una tecnica asettica, preparare la sacca per infusione come illustrato di seguito:

- a) Utilizzando una siringa da 1 ml e un ago sterile, aspirare il volume calcolato di albumina umana nella siringa (cfr. Tabella 6, sotto) e aggiungerlo alla sacca per infusione da 100 ml contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), in modo da ottenere una concentrazione finale di albumina umana compresa tra 225 µg/ml e 275 µg/ml.

Tabella 6. Esempi di volumi accettabili da prelevare per diverse concentrazioni di albumina umana

Concentrazione di albumina umana	Intervallo di volume accettabile da aggiungere a una sacca per infusione da 100 ml per ottenere
---	--

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

	una concentrazione di albumina umana compresa tra 225 µg/ml e 275 µg/ml
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml - 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml - 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml - 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml - 0,11 ml)

- b) Miscelare delicatamente e omogeneamente la soluzione diluita, completando i passaggi seguenti:
- Capovolgere la sacca per infusione in modo che la porta di ingresso sia posizionata nella parte superiore della sacca, e picchiettare il lato del tubo collegato alla porta per garantire che eventuali residui di soluzione vengano rilasciati nella soluzione bulk.
 - Miscelare ruotando delicatamente la sacca di 360 gradi nel senso della lunghezza rispetto alla posizione capovolta per almeno 5 volte. NON agitare la sacca per infusione.
 - Ripetere i passaggi (i) e (ii) per altre tre volte.

Fase 2. Preparazione della soluzione per infusione di KIMMTRAK

- c) Utilizzando una siringa da 1 ml e un ago sterile, prelevare il volume di KIMMTRAK 100 microgrammi/0,5 ml necessario a ottenere la dose richiesta (cfr. Tabella 7, sotto), e aggiungerlo alla sacca per infusione da 100 ml precedentemente preparata, contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) e albumina umana.
- d) NON lavare né l'ago né la siringa dopo il trasferimento. Smaltire il flaconcino contenente la parte non utilizzata di KIMMTRAK in conformità alla normativa locale vigente. Non preparare più di una dose con lo stesso flaconcino.

Tabella 7. Volumi necessari di KIMMTRAK da aggiungere alla sacca per infusione

Giorno di trattamento	Dose (µg) di KIMMTRAK	Volume (ml) di KIMMTRAK
Giorno 1	20	0,10
Giorno 8	30	0,15
Giorno 15 e, successivamente, una volta a settimana	68	0,34

- e) Miscelare la sacca per infusione, seguendo la stessa procedura illustrata alla fase 1b.

Somministrazione

- KIMMTRAK deve essere somministrato unicamente mediante infusione endovenosa.
- Avviare immediatamente l'infusione, di durata compresa tra 15 e 20 minuti, attraverso una linea endovenosa dedicata, utilizzando un set di infusione sterile, apirogeno, con filtro in linea da 0,2 µm a basso legame proteico. Somministrare al paziente l'intero contenuto della sacca per infusione di KIMMTRAK.

- Al termine dell'infusione di KIMMTRAK, lavare la linea di infusione con un volume adeguato di soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), per assicurare che sia stato somministrato l'intero contenuto della sacca per infusione. KIMMTRAK non deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa rapida o in bolo. Non miscelare KIMMTRAK con altri medicinali, né somministrare altri medicinali attraverso la stessa linea endovenosa.

Conservazione della sacca per infusione preparata

- KIMMTRAK non contiene conservanti. La sacca per infusione preparata deve essere somministrata entro 4 ore dal momento della preparazione, compresa la durata dell'infusione. Nell'arco delle 4 ore, la sacca per infusione di KIMMTRAK deve essere mantenuta a una temperatura inferiore a 30°C.
- Se non utilizzata immediatamente, la sacca per infusione di KIMMTRAK deve essere conservata in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2 C e 8 C per un massimo di 24 ore dal momento della preparazione, comprensive del tempo necessario per portare la sacca per infusione a temperatura ambiente e della durata dell'infusione.
- Una volta estratta dal frigorifero, la sacca per infusione di KIMMTRAK non deve essere nuovamente refrigerata. Gettare la soluzione di KIMMTRAK non utilizzata una volta trascorso il tempo di conservazione raccomandato.

Numero dell'omologazione

68846 (Swissmedic)

Confezioni

Flaconcino in vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutilica e sigillo flip-off in alluminio/plastica, contenente 0,5 ml di concentrato.

Confezione da 1 flaconcino. (A)

Titolare dell'omologazione

Immunocore GmbH, 6343 Risch

Stato dell'informazione

Febbraio 2025