

Hoito-opas terveydenhuollon ammattilaisille

Tärkeää tietoa ▼ KIMMTRAK®-valmisteesta (tebentafuspi)

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisten avuksi seuraavista asioista:

- KIMMTRAK-valmistetta saaneilla potilailla mahdollisesti ilmenevän sytokiinioireyhtymän oireiden kuvaus, mukaan lukien vaikeusasteet, esiintymistiheys, aika alkamiseen sekä oireiden hoito ja paraneminen
- Yksityiskohtaista tietoa sytokiinioireyhtymän hoitamisesta vaikeusasteen mukaan, mukaan lukien suositus antaa kortikosteroideja esilääkityksenä luokan 2 sytokiinioireyhtymään, joka on jatkuva tai toistuva, tai luokan 3 sytokiinioireyhtymään
- Tietoa siitä, kuinka seurata potilaiden tilaa ensimmäisten kolmen infuusion yhteydessä ja seuraavien infuusioiden yhteydessä
- Tietoa sytokiinioireyhtymään liittyvän hypotensioriskin minimoimisesta
- Kuvaus EKG-tutkimusten aikataulusta ja vaadittavista hoitotoimenpiteistä EKG-tulosten perusteella
- Suositus seurata huolellisesti potilaita, joilla on sydänsairaus, pidentynyt QT-aika tai sydämen vajaatoiminnan riskitekijöitä
- Tietoa tärkeydestä kertoa potilaille sytokiinioireyhtymän riskistä ja tarpeesta ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos potilaalle kehittyy sytokiinioireyhtymän oireita
- Tietoa haittavaikutuksista ilmoittamisen tärkeydestä sekä ohjeet haittavaikutusten ilmoittamista varten.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Nämä Immunocore (Ireland) Limitedin toimittamat riskienminimoinnin lisämateriaalit ovat KIMMTRAK-valmisteen myyntiluvan ehto.

Sisällysluettelo

Tietoa tästä esitteestä.....	3
KIMMTRAK on tarkoitettu seuraaviin käyttäjäryhmiin:.....	3
Sytokiinioireyhtymä:.....	3
Sytokiinioireyhtymän oireet:.....	3
Sytokiinioireyhtymän kliininen ilmenemismuoto (vaikeusaste, esiintymistiheys, aika alkamiseen, hoitovaihtoehdot):.....	4
KIMMTRAK-potilaiden seuranta ja valmisteen annostelu:.....	4
Sytokiinioireyhtymän hoito-ohjeet:.....	6
Sytokiinioireyhtymään liittyvän hypotension riskin minimoiminen.....	7
EKG-tutkimusten aikataulu ja vaadittavat hoitotoimenpiteet EKG-tulosten perusteella.....	8
Seurantavaatimukset koskien potilaita, joilla on sydänsairaus, pidentynyt QT-aika tai sydämen vajaatoiminnan riskitekijöitä.....	8
Tärkeää tietoa potilaalle.....	8
Epäillyistä haittatapahtumista ja -vaikutuksista ilmoittaminen.....	9
Lisätietoa.....	10

Tietoa tästä esitteestä

Tässä esitteessä on yhteenveto KIMMTRAK-valmisteseen liittyvistä tärkeistä turvallisuustiedoista, jotka koskevat potilaiden seurantaan, sytokiinioireyhtymän lääkinällistä hoitoa, EKG:n aikataulun hallintaa ja sellaisten potilaiden hoitoa, joilla on sydämeen liittyviä riskitekijöitä.

Tietojen tarkoitus on auttaa terveydenhuollon ammattilaisia kertomaan tärkeimmät turvallisuuteen liittyvät tiedot KIMMTRAK-hoitoa saaville potilaille ja auttaa terveydenhuollon ammattilaisia KIMMTRAK-valmistetta saavien potilaiden hoidossa.

Esite ei sisällä kaikkea valmistetta koskevaa tietoa. Tutustu KIMMTRAK-valmisteen valmisteyhteenvetoon aina ennen KIMMTRAK-valmisteen määräämistä, käyttökuntoon saattamista ja antamista.

KIMMTRAK on tarkoitettu seuraaviin käyttöaiheisiin:

Ihmisen leukosyyttiantigeeni (HLA) A*02:01 -positiivisille aikuispotilaille, joilla on leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen uvean melanooma. KIMMTRAK on bispesifinen fuusioproteiini, joka koostuu T-solureseptorista (TCR; kohdistuva domeeni) yhdistettynä CD3:een kohdistuvaan vasta-ainefragmenttiin (differentiaatioklusteri 3; efektoridomeeni). TCR-pää sitoutuu suurella affiniteetilla gp100-peptidiin, jota on ihmisen leukosyyttiantigeenin A*02:01 (HLA-A*02:01) uvean melanooman kasvainsolujen pinnalla, ja efektoridomeeni sitoutuu polyklonaalisen T-solun CD3-reseptoriin.

Sytokiinioireyhtymä:

Kliinisissä tutkimuksissa KIMMTRAK-infuusion jälkeen on ilmennyt sytokiinioireyhtymää, joka voi olla vakava tai henkeä uhkaava. Sytokiinioireyhtymän esiintymistiheys ja vaikeusaste pienenevät jokaisen seuraavan KIMMTRAK-infuusion jälkeen. Potilasta on seurattava vähintään 16 tunnin ajan ensimmäisen kolmen infuusion jälkeen ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan.

Sytokiinioireyhtymän oireet:

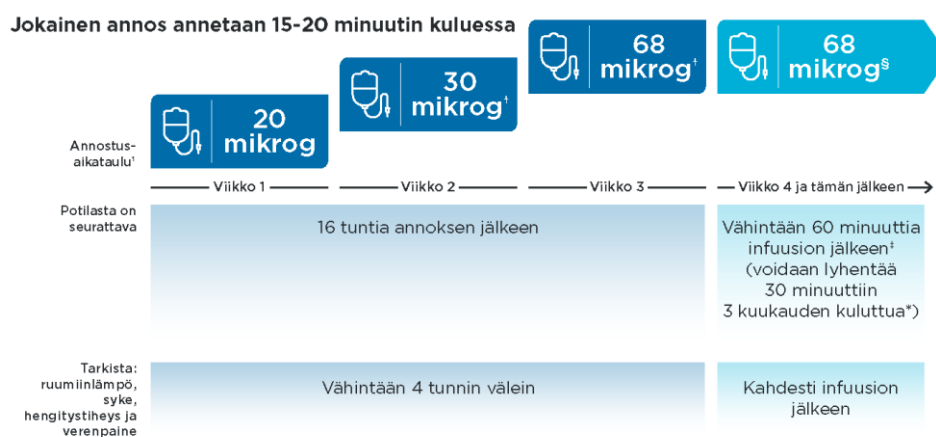
- Kuume
- Hypotensio
- Hypoksia
- Vilunväristykset
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Väsymys
- Päänsärky

Sytokiinioireyhtymän kliininen ilmenemismuoto (vaikeusaste, esiintymistiheys, aika alkamiseen, hoitovaihtoehdot):

- Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että KIMMTRAK aiheuttaa yleisesti lievän tai keskivaikean sytokiinioireyhtymän, joka voi olla henkeä uhkaava tai johtaa kuolemaan, jos sitä ei tunnisteta ja hoideta asianmukaisesti.
- Suurimmalla osalla potilaista sytokiinioireyhtymä ilmeni yleensä jokaisen kolmen ensimmäisen KIMMTRAK-infuusion jälkeen siten, että oireyhtymän vaikeusaste ja esiintymistiheys pienenevät jokaisella kerralla.
 - Suurin osa sytokiinioireyhtymäepisodeista alkoi infuusion antopäivänä.
 - Sytokiinioireyhtymä johti hoidon lopettamiseen pysyvästi 1,2 %:lla potilaista.
 - Kaikki sytokiinioireyhtymän oireet olivat ohimeneviä, ja niitä hoidettiin pääasiassa antamalla nesteitä laskimoon, kuumelääkkeillä tai yksittäisillä annoksilla systeemisiä kortikosteroideja.
 - Lähes kaikissa sytokiinioireyhtymätapauksissa havaittiin kuumetta.

Potilaan ruumiinlämpö nousi yleensä 8 tunnin kuluessa KIMMTRAK-infuusiosta.

KIMMTRAK-potilaiden seuranta ja valmisteen annostelu:



Aloituseros on 20 mikrogrammaa viikolla 1. Annosta nostetaan 30 mikrogrammaan viikolla 2 ja 68 mikrogrammaan viikolla 3 ja tämän jälkeen. Yksi 0,5 ml:n KIMMTRAK-injektiopullo sisältää 100 mikrogrammaa tebentafuspiä, mikä vastaa ennen laimennusta pitoisuutta 200 mikrog/ml.

¹ Älä nosta annosta, jos potilaalla on luokan 3 sytokiinioireyhtymä tai ihoreaktioita; jatka annoksen nostoa, kun potilas sietää annoksen. Kimmtrak hoito pitää lopettaa kokonaan mikäli jossain hoidon vaiheessa esiintyy luokan 4 sytokiinioireyhtymä tai ihoreaktioita.

² Kun potilas sietää 68 mikrogramman annostason (ts. lääketieteellistä hoitoa edellyttävää luokan ≥ 2 hypotensiota ei ilmene), seuraavat annokset voidaan antaa asianmukaisella poliklinikalla.

³ Jos potilaalla ilmenee luokan 3 tai 4 hypotensiota jonkin ensimmäisen kolmen KIMMTRAK-infuusion aikana, potilasta on seurattava tunnin välein vähintään 4 tunnin ajan avohoidossa seuraavien kolmen infuusion yhteydessä. Jos potilas ei ole sietänyt kolmatta infuusiota (potilaalla on ilmennyt lääketieteellistä hoitoa edellyttävää luokan ≥ 2 hypotensio), noudata seurannassa ensimmäiseen kolmeen infuusion liittyviä ohjeita.

* Kun potilas on saanut poliklinikalla KIMMTRAK-infuusioita vähintään kolme kuukautta eikä hänellä ole ollut yli kaksi viikkoa kestäneitä hoidon keskeytyksiä, poliklinikaseuranta infuusion jälkeen voidaan lyhentää seuraavien annosten yhteydessä vähimmillään 30 minuuttiin.

Seurannan tarkemmat ohjeet (mitä seurataan ja kuinka usein) on tehtävä kliinisen arvon tai hoitokäytäntöjen mukaisesti.

Ainakin ensimmäisten kolmen infuusion yhteydessä potilaita on seurattava infuusion ajan ja vähintään 16 tuntia infuusion jälkeen yön yli sairaalaympäristössä.

- Kliinisten tutkimusten perusteella sytokiinioireyhtymän oireet ilmenevät todennäköisimmin 16 tunnin kuluessa infuusiosta.
- Varmista, että KIMMTRAK-valmistetta antavilla terveydenhuollon ammattilaisilla on välittömästi saatavilla lääkevalmisteita ja elvytyslaitteita sytokiinioireyhtymän hoitoon.
- Kolmannen infuusion jälkeen ja jos potilas on sietänyt viimeisimmän infuusion niin, ettei lääketieteellistä hoitoa (kuten laskimonesteytystä) edellyttävää hypotensiota ole ilmennyt, seuraavat annokset voidaan antaa asianmukaisella poliklinikalla.

Ensimmäiset 3 KIMMTRAK-infuusiota: infuusion aikainen seuranta ja seuranta 16 tuntia infuusion jälkeen

Elintoimintoja on seurattava ennen annoksen antamista ja sen jälkeen vähintään 4 tunnin välein:

- ruumiinlämpö
- syketiheys
- hengitystiheys
- verenpaine
- happipitoisuus

Seuranta on tehtävä useammin tai sairaalahoitoa pidennettävä, jos se on kliinisesti tarpeen.

Hypotensiotapauksissa (aste 3 tai 4) harkitse elintoimintojen seuranta vähintään kerran tunnissa vähintään neljän tunnin ajan seuraavan kolmen infuusion yhteydessä.

4. infuusiosta alkaen: vähintään 60 minuutin seuranta jokaisen infuusion jälkeen

Jos potilas on sietänyt kolmannen infuusion hyvin (ilman lääketieteellistä hoitoa edellyttävää luokan ≥ 2 hypotensiota):

- Seuraa potilasta vähintään 60 minuutin ajan jokaisen infuusion jälkeen 3 kuukauden ajan.

Jos potilas ei ole sietänyt kolmatta infuusiota (potilalla on ilmennyt lääketieteellistä hoitoa edellyttävä luokan ≥ 2 hypotensio):

- Noudata seurannassa ensimmäiseen kolmeen infuusioon liittyviä ohjeita.
- Tarkista elintoiminnot ennen annoksen antamista ja neljän tunnin välein tai kliinisen tarpeen mukaan.
- 16 tunnin seuranta infuusion jälkeen yön yli sairaalaympäristössä.

Kun potilas on saanut infuusioita poliklinikalla vähintään kolme kuukautta eikä hänellä ole ollut yli kaksi viikkoa kestäneitä hoidon keskeytyksiä:

- Poliklinikkaseuranta infuusion jälkeen voidaan lyhentää seuraavien annosten yhteydessä vähimmillään 30 minuuttiin

Sytokiinioireyhtymän hoito-ohjeet:

KIMMTRAK-annoksen pienentämistä ei suositella. KIMMTRAK-valmisteen sytokiinioireyhtymän vuoksi tehtävät annosmuutokset on esitetty lyhyesti alla.

Taulukko 1: Sytokiinioireyhtymän luokittelu ja hoito-ohjeet

Sytokiinioireyhtymän luokka*	Hoito
<p>Luokka 1: Lämpötila ≥ 38 °C</p> <p>Ei hypotensiota tai hypoksiaa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Jatka hoitoa ja anna oireenmukaista hoitoa. Seuraa sytokiinioireyhtymän vaikeutumisen varalta.
<p>Luokka 2: Lämpötila ≥ 38 °C</p> <p>Nesteisiin reagoiva hypotensio, joka ei edellytä vasopressorihoitoa.</p> <p>Happivaatimus sisältää matalan virtauksen nenäkanyylin (hapen anto ≤ 6 l/min) tai ohipuhalluksen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Jatka hoitoa ja anna boluksena nesteitä laskimoon ja happea matalan virtauksen nenäkanyyllillä tai ohipuhalluksena tarpeen mukaan. • Jos hypotensio ja hypoksia eivät parane 3 tunnin sisällä tai jos sytokiinioireyhtymä pahenee, on annettava suuri annos kortikosteroideja laskimoon (esim. 2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaavaa). • Jatkuvassa (kesto 2–3 tuntia) tai toistuvassa (luokan ≥ 2 sytokiinioireyhtymän esiintyminen useamman kuin yhden annoksen yhteydessä) luokan 2 sytokiinioireyhtymässä on annettava kortikosteroideja esilääkityksenä (esim. deksametasonia 4 mg tai vastaavaa) vähintään 30 minuuttia ennen seuraavaa annosta

Sytokiinioireyhtymän luokka*	Hoito
<p>Luokka 3: Lämpötila $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$</p> <p>Edellyttää vasopressoria joko vasopressiinin kanssa tai ilman sitä.</p> <p>Edellyttää korkean virtauksen nenäkanyyliä (hapen anto $> 6\text{ l/min}$), kasvomaskia tai varaajapussillista maskia tai venturimaskia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä KIMMTRAK-hoito, kunnes sytokiinioireyhtymä ja jälkitaudit ovat parantuneet. • Anna suuri annos kortikosteroideja laskimoon (esim. 2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaavaa). • Anna tosilitsumabia tarpeen mukaan. <ul style="list-style-type: none"> - Potilaan paino $\leq 30\text{ kg}$: 12 mg/kg laskimoon 1 tunnin kuluessa - Potilaan paino $\geq 30\text{ kg}$: 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin kuluessa (enimmäisannos 800 mg) • Jatka KIMMTRAK-hoitoa samalla annostasolla (ts. älä nosta annosta, jos luokan 3 sytokiinioireyhtymä ilmeni ensimmäisen annoksen noston yhteydessä; jatka annoksen nostoa, kun potilas sietää annoksen) • Luokan 3 sytokiinioireyhtymässä anna kortikosteroideja (esim. deksametasonia 4 mg tai vastaavaa) esilääkityksenä vähintään 30 minuuttia ennen seuraavaa annosta.
<p>Luokka 4: Lämpötila $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$</p> <p>Edellyttää useita vasopressoreita (pois lukien vasopressiini).</p> <p>Edellyttää ylipainetta (esim. CPAP, BiPAP, intubaatio ja mekaaninen ventilaatio).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lopeta KIMMTRAK-hoito kokonaan. • Anna kortikosteroideja laskimoon (esim. 2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaavaa).

* Perustuu ASTCT:n yhdistettyyn luokitukseen sytokiinioireyhtymän kriteereistä (Lee DW, Santomaso 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.)

Sytokiinioireyhtymään liittyvän hypotension riskin minimoiminen

- Anna nesteitä laskimoon ennen KIMMTRAK-infuusion aloittamista kliinisen arvion ja potilaan nestetilän mukaan.

Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt lisämunuaisen vajaatoimintaa systeemisten kortikosteroidien yhteydessä:

- muuta tarvittaessa kortikosteroidiannosta hypotensioriskin hallitsemiseksi.

EKG-tutkimusten aikataulu ja vaadittavat hoitotoimenpiteet EKG-tulosten perusteella

- EKG on otettava ennen tebentafuspihoitoa ja hoidon jälkeen ensimmäisten kolmen hoitoviikon aikana ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan.
- Jos QTcF on yli 500 ms tai suurenee ≥ 60 ms lähtötasoarvosta, keskeytä KIMMTRAK-infuusio ja hoida taustalla olevat pahentavat tekijät, kuten elektrolyyttipoikkeamat.
- Jatka hoitoa, kun QTcF-aika palautuu alle 500 ms:iin tai on < 60 ms lähtötasoarvosta.
- Sydäntapahtuman ja siihen liittyvän sytokiinioireyhtymän jatkumisesta ja vaikeudesta riippuen KIMMTRAK-hoito on lopetettava tai keskeytettävä.

Seurantavaatimukset koskien potilaita, joilla on sydänsairaus, pidentynyt QT-aika tai sydämen vajaatoiminnan riskitekijöitä

KIMMTRAK-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on kliinisesti merkittäviä sydänsairauksia tai heikentynyt sydämen toiminta. Joillakin potilailla on KIMMTRAK-hoidon aikana havaittu sydäntapahtumia (kuten sinustakykardiaa ja rytmihäiriöitä) ja QT-ajan pidentymistä. Potilailla, joilla on aiemmin todettu sydän- ja verisuonisairaus, voi olla suurentunut sytokiinioireyhtymään liittyvien jälkitautilien vaara. Sytokiinioireyhtymää ja siihen liittyvää hypotensiota ilmenee usein KIMMTRAK-hoidon aikana. Kardiovaskulaarisia sairauksia sairastavilla potilailla hypotension vaikutukset voivat olla merkittävämpiä kuin muilla potilasryhmillä.

- Potilaita, joilla on sydänsairaus, pidentynyt QT-aika tai sydämen vajaatoiminnan riskitekijöitä, on seurattava huolellisesti.
- KIMMTRAK-valmistetta on annettava varoen:
 - potilaille, joilla on ollut tai jotka ovat alttiita QT-ajan pitenemiselle
 - potilaille, jotka käyttävät tunnetusti QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita.
- Kaikki potilaat, joiden merkit ja oireet viittaavat sydäntapahtumiin, on arvioitava ja hoidettava viipymättä.

Tärkeää tietoa potilaalle

- Useimmille KIMMTRAK-valmisteella hoidetuille potilaille on kehittynyt niin kutsuttu sytokiinioireyhtymä, joka voi olla henkeä uhkaava, jos sitä ei hoideta oikein.
- Keskustele potilaan kanssa siitä, miten usein sytokiinioireyhtymä ilmenee, miten sitä seurataan ja millaisia haittavaikutuksia voi olla odotettavissa.

- **Muistuta potilasta siitä, että hänen on kerrottava välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle seuraavista sytokiinioireyhtymään mahdollisesti viittaavista merkeistä ja oireista:**
 - Kuume
 - Väsymys tai heikkouden tunne
 - Oksentelu
 - Vilunväristykset
 - Pahoinvointi
 - Matala verenpaine
 - Pyörrytys ja huimaus
 - Päänsärky
- Kehota potilasta ilmoittamaan kaikki haittavaikutukset lääkärille tai sairaanhoitajalle.
- Anna potilaalle potilaan opas ja pakkauseseloste.

Epäillyistä haittatapahtumista ja -vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista ja haittatapahtumista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista (ks. yhteystiedot alla).

Terveystieteiden ammattilaisten on mahdollisuuksien mukaan ilmoitettava haittatapahtumat ja -vaikutukset kaupanimen ja eränumeron tarkkuudella.

Ilmoita epäillyt haittatapahtumat seuraavalle taholle:

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

Puhelinnumero: +44 (0) 207 664 5100
Maksuton numero: + 00 800 7445 1111
Sähköposti: medinfo.eu@immunocore.com
<http://www.immunocore.com>

Epäillyt haittavaikutukset voidaan ilmoittaa myös seuraavalle taholle:

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55, 00034 FIMEA
www.fimea.fi

Lisätietoa

Sähköinen hoito-opas terveydenhuollon ammattilaisille ja sähköinen potilaan opas ovat saatavilla osoitteessa:

[Tuotekohtainen riskienminimointimateriaali - Fimea](#)

tai

www.kimmtraksupport.eu

Kysymykset ja lääketieteelliset kyselyt

Lisätietoa saat ottamalla yhteyttä Immunocoren lääkeneuvontaan puhelimitse +44 (0) 123 543 8600 tai lähettämällä sähköpostia osoitteeseen info@immunocore.com.

IMMUNOCORE

©2022 Immunocore Ltd. Kaikki oikeudet pidätetään.