

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KIMMTRAK 100 μικρογραμμάρια/0,5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο 0,5 ml περιέχει 100 μικρογραμμάρια τεμπενταφούσπης, που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση πριν από την αραίωση 200 µg/ml.

Η τεμπενταφούσπη είναι μια πρωτεΐνη σύντηξης που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα *Escherichia coli*.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές, άχρωμο ως ελαφρώς υποκίτρινο διάλυμα σε φιαλίδιο μίας δόσης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το KIMMTRAK ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών θετικών για το ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο (HLA)-A*02:01 με ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το KIMMTRAK πρέπει να χορηγείται υπό την καθοδήγηση και επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη χρήση αντικαρκινικών παραγόντων και ο οποίος είναι προετοιμασμένος για να διαχειριστεί το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών σε ένα περιβάλλον όπου υπάρχουν άμεσα διαθέσιμες πλήρεις εγκαταστάσεις ανάνηψης. Νοσηλεία συνιστάται τουλάχιστον για τις τρεις πρώτες εγχύσεις του KIMMTRAK (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το KIMMTRAK πρέπει να έχουν γονότυπο HLA-A*02:01 που προσδιορίζεται με οποιαδήποτε επικυρωμένη δοκιμασία γονοτύπησης HLA.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του KIMMTRAK είναι 20 μικρογραμμάρια την Ημέρα 1, 30 μικρογραμμάρια την Ημέρα 8, 68 μικρογραμμάρια την Ημέρα 15 και 68 μικρογραμμάρια μία φορά κάθε εβδομάδα στη συνέχεια (βλ. παράγραφο 6.6). Η θεραπεία με το KIMMTRAK πρέπει να συνεχίζεται όσο ο ασθενής αποκομίζει κλινικό όφελος και εφόσον δεν υπάρχουν μη αποδεκτές τοξικότητες (βλ. παράγραφο 5.1).

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου υπότασης που συσχετίζεται με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS), πρέπει να χορηγούνται ενδοφλέβια υγρά πριν από την έναρξη της έγχυσης του KIMMTRAK με βάση την κλινική αξιολόγηση και την κατάσταση όγκου του ασθενούς.

Για ασθενείς με προϋπάρχουσα επινεφριδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή συντήρησης, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης των κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση του κινδύνου υπότασης.

Προσαρμογές της δόσης

Μειώσεις της δόσης του KIMMTRAK δεν συνιστώνται. Το KIMMTRAK πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή οριστικά για τη αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 και στον Πίνακα 2.

Σε περίπτωση πιθανολογούμενου CRS, τα συμπτώματα πρέπει να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται άμεσα σύμφωνα με τις συστάσεις στον Πίνακα 1. Βλ. Πίνακα 2 για κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης για οξείες δερματικές αντιδράσεις.

Πίνακας 1: Κατευθυντήριες οδηγίες βαθμολόγησης και αντιμετώπισης του CRS

Βαθμός CRS*	Αντιμετώπιση
Βαθμός 1 Θερμοκρασία $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Χωρίς υπόταση ή υποξία	Συνέχιση της θεραπείας και παροχή συμπτωματικής υποστήριξης. Παρακολούθηση για κλιμάκωση της σοβαρότητας του CRS.
Βαθμός 2 Θερμοκρασία $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Υπόταση που ανταποκρίνεται στα υγρά και δεν απαιτεί αγγειοσυσπαστικά Η απαίτηση σε οξυγόνο περιλαμβάνει ρινική κάνουλα χαμηλής ροής (παροχή οξυγόνου $\leq 6 \text{ l/min}$) ή ελεύθερη παροχή χωρίς σύνδεση (blow-by)	- Συνέχιση της θεραπείας και χορήγηση bolus ενδοφλέβιων υγρών και οξυγόνου με ρινική κάνουλα χαμηλής ροής ή οξυγόνο ελεύθερης παροχής χωρίς σύνδεση (blow-by), όπως απαιτείται. - Εάν η υπόταση και η υποξία δεν βελτιωθούν εντός 3 ωρών ή το CRS επιδεινωθεί, χορήγηση ενδοφλέβιου κορτικοστεροειδούς υψηλής δόσης (π.χ. 2 mg/kg/ημέρα μεθυλπρεδνισολόνη ή ισοδύναμο). - Για CRS Βαθμού 2 που είναι εμμένον (διάρκειας 2-3 ωρών) ή υποτροπιάζον (εμφάνιση CRS $\geq$ Βαθμού 2 με πάνω από μία δόση), χορήγηση προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με κορτικοστεροειδές (π.χ. δεξαμεθαζόνη 4 mg ή ισοδύναμο) τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την επόμενη δόση

Βαθμός CRS*	Αντιμετώπιση
Βαθμός 3 Θερμοκρασία $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Απαιτείται αγγειοσυσπαστικός παράγοντας με ή χωρίς βαζοπρεσίνη Απαιτείται ρινική κάνουλα υψηλής ροής (παροχή οξυγόνου $> 6 \text{ l/min}$), μάσκα προσώπου ή μάσκα μη επανεισπνοής ή μάσκα Venturi	• Διακοπή του KIMMTRAK μέχρι να υποχωρήσει το CRS και τα επακόλουθα • Χορήγηση ενδοφλέβιου κορτικοστεροειδούς υψηλής δόσης (π.χ. 2 mg/kg/ημέρα μεθυλπρεδνισολόνη ή ισοδύναμο). • Χορήγηση τοσιλιζουμάμπης όπως απαιτείται - Βάρος ασθενούς $\leq 30 \text{ kg}$: 12 mg/kg ενδοφλεβίως σε διάστημα 1 ώρας - Βάρος ασθενούς $\geq 30 \text{ kg}$: 8 mg/kg ενδοφλεβίως σε διάστημα 1 ώρας (μέγιστη δόση 800 mg) • Συνέχιση του KIMMTRAK στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο (δηλ. χωρίς κλιμάκωση εάν εμφανίστηκε CRS Βαθμού 3 κατά τη διάρκεια της αρχικής κλιμάκωσης της δόσης· συνέχιση της κλιμάκωσης μόλις η δοσολογία είναι ανεκτή) • Για CRS Βαθμού 3, χορήγηση προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με κορτικοστεροειδές (π.χ. δεξαμεθαζόνη 4 mg ή ισοδύναμο) τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την επόμενη δόση
Βαθμός 4 Θερμοκρασία $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Απαιτούνται πολλαπλά αγγειοσυσπαστικά (εξαιρουμένης της βαζοπρεσίνης) Απαιτείται θετική πίεση (π.χ. CPAP, BiPAP, διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός).	• Οριστική διακοπή του KIMMTRAK • Χορήγηση ενδοφλέβιου κορτικοστεροειδούς (π.χ. 2 mg/kg/ημέρα μεθυλπρεδνισολόνη ή ισοδύναμο)

* Με βάση τη συναινετική βαθμολόγηση των κριτηρίων CRS της Αμερικανικής Εταιρείας Μεταμοσχεύσεων και Κυτταρικής Θεραπείας (American Society for Transplantation and Cellular Therapy - ASTCT) (Lee et al. 2019).

Πίνακας 2: Συνιστώμενη αντιμετώπιση και τροποποιήσεις της δόσης για οξείες δερματικές αντιδράσεις

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα ^a	Αντιμετώπιση
Οξείες δερματικές αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4)	Βαθμός 2	• Διακοπή του KIMMTRAK μέχρι Βαθμό ≤ 1 ή επίπεδα έναρξης. • Χορήγηση αντικνησμών αγωγής (π.χ. μη κατασταλτικό αντισταμινικό μακράς δράσης) • Χορήγηση θεραπείας με τοπικά κορτικοστεροειδή για συμπτωματικό εξάνθημα που δεν ανταποκρίνεται στην αντικνησώδη αγωγή. • Για εμμένοντα συμπτώματα, χορήγηση συστηματικών στεροειδών • Συνέχιση της κλιμάκωσης του KIMMTRAK εάν η τρέχουσα δόση είναι μικρότερη από 68 mg, ή συνέχιση στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο εάν η κλιμάκωση της δόσης έχει ολοκληρωθεί
	Βαθμός 3	• Διακοπή του KIMMTRAK μέχρι Βαθμό ≤ 1 ή επίπεδα έναρξης. • Χορήγηση τοπικών κορτικοστεροειδών και από του στόματος κορτικοστεροειδών • Για εμμένουσες αντιδράσεις που δεν ανταποκρίνονται στα από του στόματος στεροειδή, να εξετάζεται το ενδεχόμενο ενδοφλέβιου κορτικοστεροειδούς (π.χ. 2 mg/kg/ημέρα μεθυλπρεδνισολόνη ή ισοδύναμο) • Συνέχιση του KIMMTRAK στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο (δηλ. χωρίς κλιμάκωση εάν εμφανίστηκαν δερματικές αντιδράσεις Βαθμού 3 κατά τη διάρκεια της αρχικής κλιμάκωσης της δόσης· συνέχιση της κλιμάκωσης μόλις η δοσολογία είναι ανεκτή)
	Βαθμός 4	• Οριστική διακοπή του KIMMTRAK • Χορήγηση ενδοφλέβιου κορτικοστεροειδούς (π.χ. 2 mg/kg/ημέρα μεθυλπρεδνισολόνη ή ισοδύναμο)

^a Με βάση τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (National Cancer Institute) έκδοση 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του KIMMTRAK σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών).

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση τις αναλύσεις ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω έλλειψης φαρμακοκινητικών δεδομένων· συνεπώς, η δοσολόγηση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή και προσεκτική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με ιστορικό καρδιακής νόσου

Το KIMMTRAK δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ιστορικό σημαντικής καρδιακής νόσου. Οι ασθενείς με καρδιακή νόσο, παράταση του QT και παράγοντες κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Το KIMMTRAK προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Η συνιστώμενη περίοδος έγχυσης είναι 15 έως 20 λεπτά.

Το KIMMTRAK απαιτεί αραιώση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) που περιέχει ανθρώπινη λευκωματίνη για ενδοφλέβια έγχυση. Κάθε φιαλίδιο του KIMMTRAK προορίζεται για χρήση ως εφάπαξ δόση μόνο. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο του KIMMTRAK.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση και τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

Πρώτες τρεις δόσεις θεραπείας

Οι πρώτες τρεις δόσεις του KIMMTRAK πρέπει να χορηγούνται σε νοσοκομειακό περιβάλλον με ολονύκτια παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα του CRS για τουλάχιστον 16 ώρες. Τα ζωτικά σημεία πρέπει να παρακολουθούνται πριν από τη δόση και κατ' ελάχιστον κάθε 4 ώρες μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Εάν ενδείκνυται κλινικά, πρέπει να πραγματοποιείται συχνότερη παρακολούθηση ή παράταση της νοσηλείας.

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν υπόταση Βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε από τις πρώτες τρεις εγχύσεις του KIMMTRAK, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κάθε ώρα για τουλάχιστον 4 ώρες σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον για τις επόμενες τρεις εγχύσεις.

Επακόλουθες δόσεις θεραπείας

Αφού το δοσολογικό επίπεδο των 68 μg γίνει ανεκτό (δηλ. απουσία υπότασης Βαθμού ≥ 2 που απαιτεί ιατρική παρέμβαση), οι επακόλουθες δόσεις μπορούν να χορηγηθούν σε κατάλληλο περιβάλλον

εξωνοσοκομειακής περιπατητικής φροντίδας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 60 λεπτά μετά από κάθε έγχυση. Για τους ασθενείς που έχουν λάβει εξωνοσοκομειακή θεραπεία με το KIMMTRAK για τουλάχιστον 3 μήνες και δεν έχουν υποστεί διακοπές μεγαλύτερες των 2 εβδομάδων, η εξωνοσοκομειακή παρακολούθηση μετά την έγχυση μπορεί να μειωθεί σε τουλάχιστον 30 λεπτά για τις επακόλουθες δόσεις.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS)

Οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν CRS μετά τις εγχύσεις τεμπενταφούσπης. Η διάγνωση του CRS βασιζόταν συχνότερα στην πυρεξία, ακολουθούμενη από υπόταση και όχι συχνά από υποξία. Άλλα συχνά παρατηρούμενα συμπτώματα με το CRS περιλάμβαναν ρίγη, ναυτία, έμετο, κόπωση και κεφαλαλγία. Το CRS έχει συσχετιστεί με δυσλειτουργία οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής, νεφρικής, παγκρεατικής, καρδιακής και πνευμονικής δυσλειτουργίας.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, το CRS άρχισε κατά την ημέρα της έγχυσης με διάμεσο χρόνο μέχρι την υποχώρηση 2 ημέρες. Πυρεξία παρατηρήθηκε σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις CRS και, στους εν λόγω ασθενείς, η αύξηση της σωματικής θερμοκρασίας εμφανίστηκε γενικά εντός των πρώτων 8 ωρών μετά την έγχυση της τεμπενταφούσπης. Το CRS σπάνια (1,2%) οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ή συμπτώματα CRS για τουλάχιστον 16 ώρες μετά τις πρώτες τρεις εγχύσεις της τεμπενταφούσπης σε νοσοκομειακό περιβάλλον με άμεση πρόσβαση σε φαρμακευτικά προϊόντα και εξοπλισμό αναζωογόνησης για την αντιμετώπιση του CRS. Εάν παρατηρηθεί CRS, πρέπει να ξεκινήσει άμεση θεραπεία με υποστηρικτική φροντίδα που περιλαμβάνει αντιπυρετικά, ενδοφλέβια υγρά, τοσιλιζουμάμπη ή κορτικοστεροειδή, ώστε να αποφευχθεί η κλιμάκωση σε βαριά ή απειλητικά για τη ζωή συμβάντα και πρέπει να συνεχιστεί η παρακολούθηση μέχρι την υποχώρηση.

Στις επακόλουθες δόσεις, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά μετά τη θεραπεία για την έγκαιρη αναγνώριση σημείων και συμπτωμάτων CRS (βλ. παράγραφο 4.2 Τρόπος χορήγησης). Ασθενείς με συννοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών διαταραχών, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για επακόλουθα που σχετίζονται με το CRS.

Η θεραπεία με τεμπενταφούσπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιακή νόσο (βλ. παράγραφο 5.1). Ανάλογα με την επιμονή και τη βαρύτητα του CRS, η θεραπεία με τεμπενταφούσπη πρέπει να διακοπεί προσωρινά ή οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακα 1).

Οξείες δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί οξείες δερματικές αντιδράσεις με την έγχυση τεμπενταφούσπης, οι οποίες μπορεί να βασίζονται στον μηχανισμό δράσης της και στην έκφραση του gp100 στα φυσιολογικά μελανοκύτταρα στο δέρμα. Οι οξείες δερματικές αντιδράσεις περιλάμβαναν κυρίως εξάνθημα, κνησμό, ερύθημα και δερματικό οίδημα (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι οξείες δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν συνήθως μετά από καθεμία από τις πρώτες τρεις εγχύσεις τεμπενταφούσπης και μειώθηκαν σε σοβαρότητα και συχνότητα με την πάροδο του χρόνου. Η πλειονότητα των συμπτωμάτων υποχώρησαν χωρίς συστηματικά κορτικοστεροειδή ή μακροχρόνια επακόλουθα.

Οι οξείες δερματικές αντιδράσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν με αντισταμινικά και τοπικά κορτικοστεροειδή. Για εμμένοντα ή βαριά συμπτώματα, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συστηματικών στεροειδών. Η αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων των δερματικών αντιδράσεων μπορεί να απαιτήσει προσωρινές καθυστερήσεις των επακόλουθων θεραπειών με τεμπενταφούσπη (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακα 2).

Καρδιακή νόσος

Καρδιακά συμβάντα όπως φλεβοκομβική ταχυκαρδία και αρρυθμία έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με τεμπενταφούσπη (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιαγγειακές διαταραχές μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για επακόλουθα που συσχετίζονται με το CRS και πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Οποιοσδήποτε ασθενής με σημεία ή συμπτώματα συμβατά με καρδιακά συμβάντα πρέπει να αξιολογείται και να λαμβάνει αμέσως θεραπεία. Επιπλέον, πρέπει να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία για τυχόν υποκείμενο CRS ως εκλυτικό παράγοντα.

Περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT αναφέρθηκαν μετά από θεραπεία με τεμπενταφούσπη (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με τεμπενταφούσπη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ή προδιάθεση για παράταση του διαστήματος QT και σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

Ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) πρέπει να διενεργείται σε όλους τους ασθενείς πριν και μετά τη θεραπεία με τεμπενταφούσπη κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 εβδομάδων θεραπείας και ακολούθως όπως ενδείκνυται κλινικά. Εάν το QTcF υπερβαίνει τα 500 msec ή αυξάνεται κατά ≥ 60 msec από την τιμή έναρξης, η θεραπεία με τεμπενταφούσπη πρέπει να σταματήσει και οι ασθενείς πρέπει να λάβουν θεραπεία για τυχόν υποκείμενους εκλυτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών των ηλεκτρολυτών. Η θεραπεία με τεμπενταφούσπη πρέπει να συνεχιστεί μόλις το διάστημα QTcF βελτιωθεί σε < 500 msec ή είναι < 60 msec από την τιμή έναρξης. Ανάλογα με την επιμονή και τη βαρύτητα του καρδιακού συμβάντος και τυχόν συσχετιζόμενου CRS, η τεμπενταφούσπη πρέπει να διακοπεί προσωρινά ή οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακα 1).

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με τεμπενταφούσπη (βλ. παράγραφο 4.6).

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων με την τεμπενταφούσπη.

Η έναρξη της θεραπείας με τεμπενταφούσπη προκαλεί παροδική απελευθέρωση κυτοκινών που μπορεί να καταστείλουν τα ένζυμα CYP450. Ο υψηλότερος κίνδυνος αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων είναι κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών από τις πρώτες τρεις δόσεις της τεμπενταφούσπης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα υποστρώματα του CYP450, ιδίως εκείνα με στενό θεραπευτικό δείκτη. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τοξικότητα (π.χ.

βαρφαρίνη) ή συγκεντρώσεις φαρμάκων (π.χ. κυκλοσπορίνη). Η δόση των συγχωρηγούμενων φαρμάκων πρέπει να προσαρμόζεται όπως απαιτείται.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τεμπενταφούσπη και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση της τεμπενταφούσπη.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση τεμπενταφούσπη σε έγκυο γυναίκα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με την τεμπενταφούσπη (βλ. παράγραφο 5.3).

Η τεμπενταφούσπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης. Η κατάσταση εγκυμοσύνης πρέπει να επαληθεύεται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από την έναρξη της θεραπείας με τεμπενταφούσπη.

Θηλασμός

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της τεμπενταφούσπη/μεταβολίτες στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με τεμπενταφούσπη.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με την τεμπενταφούσπη (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση της τεμπενταφούσπη στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα είναι άγνωστη.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τεμπενταφούσπη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το KIMMTRAK ήταν σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (88%), εξάνθημα (85%), πυρεξία (79%), κνησμός (72%), κόπωση (66%), ναυτία (56%), ρίγη (55%), κοιλιακό άλγος (49%), οίδημα (49%), υπο-/υπερμελάγχρωση (48%), υπόταση (43%), ξηροδερμία (35%), κεφαλαλγία (32%) και έμετος (34%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε οριστική διακοπή στο 4% των ασθενών που έλαβαν KIMMTRAK. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή του KIMMTRAK ήταν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε τουλάχιστον μία διακοπή της δόσης εμφανίστηκαν στο 26% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το KIMMTRAK (χορήγηση εβδομαδιαίως) και οδήγησαν σε διάμεση τιμή μίας παραλειφθείσας δόσης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούσαν διακοπή της δοσολογίας σε $\geq 2\%$ των ασθενών περιλάμβαναν κόπωση (3%· Βαθμού 1-3), πυρεξία (2,7%· Βαθμού 1-3), αλανινική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (2,4%· Βαθμού 1-4), ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (2,4%· Βαθμού 1-3), κοιλιακό άλγος (2,1%· Βαθμού 1-3) και λιπάση αυξημένη (2,1%· Βαθμού 1-3).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε τουλάχιστον μία τροποποίηση της δόσης εμφανίστηκαν στο 4,2% των ασθενών στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με το KIMMTRAK. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που απαίτησαν τροποποίηση της δόσης σε $\geq 1\%$ των ασθενών ήταν σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (1,9%· Βαθμού 1-3) και υπόταση (1,1%· Βαθμού 2-4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε 378 ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα από δύο κλινικές μελέτες (IMCgp100-102 και IMCgp100-202) οι οποίοι έλαβαν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του KIMMTRAK 20 μικρογραμμάρια την Ημέρα 1, 30 μικρογραμμάρια την Ημέρα 8 και 68 μικρογραμμάρια την Ημέρα 15 και 68 μικρογραμμάρια εβδομαδιαίως στη συνέχεια.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου παρατίθεται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA (SOC) στο επίπεδο προτιμώμενου όρου. Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με το KIMMTRAK

	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών ¹
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη, υπομαγνησισαίμια, υπονατρίαίμια, υπασβεστιαίμια, υποκαλσιαιμία
Όχι συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Αϋπνία
Συχνές	Άγχος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία ² , ζάλη, παραισθησία
Συχνές	Διαταραχή της γεύσης
Καρδιακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Ταχυκαρδία ²
Συχνές	Αρρυθμία ² , κοιλική μαρμαρυγή ²
Όχι συχνές	Στηθάγχη ² , καρδιακή ανεπάρκεια ²
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Υπόταση ² , έξαψη, υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ συχνές	Βήχας, δύσπνοια
Συχνές	Στοματοφαρυγικό άλγος, υποξία ²
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Ναυτία ² , έμετος ² , διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	Εξάνθημα, κνησμός, ξηροδερμία, υπο-/υπερμελάγχρωση ⁴ , ερύθημα
Συχνές	Αλωπεκία, νυκτερινοί ιδρώτες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	Αρθραλγία, οσφυαλγία, μυαλγία, πόνος σε άκρο

Συχνές	Μυϊκός σπασμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Πυρεξία ² , κόπωση ³ , ρίγη ² , οίδημα ⁵ , γριπώδης συνδρομή
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αλανινική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, λιπάση αυξημένη, αναιμία, αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος, φωσφορικά αίματος μειωμένα, κρεατινίνη αίματος αυξημένη
Συχνές	Αμυλάση αυξημένη, γ-γλουταμυλοτρανσφεράση αυξημένη, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων αυξημένος, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, γλυκόζη αίματος αυξημένη
Όχι συχνές	Παρατεταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

¹ Το CRS κατακυρώθηκε χρησιμοποιώντας τη συναινετική βαθμολόγηση των κριτηρίων CRS της ASTCT (Lee et al. 2019). Το κατακυρωμένο CRS παρέχεται αντί του αναφερόμενου από τον ερευνητή CRS.

² Ορισμένα από τα συμβάντα μπορεί να συσχετίζονται με το CRS ή να είναι μεμονωμένα αναφερόμενα συμβάντα.

³ Περιλαμβάνει κόπωση και εξασθένιση.

⁴ Περιλαμβάνει επίκτητη αχρωμοτριχία, εφηλίδες, δυσχρωμία βλεφαρίδων, υπομελάγχρωση βλεφαρίδων, αλλαγές στο χρώμα των μαλλιών, φακή, διαταραχή μελάγχρωσης, αποχρωματισμό αμφιβληστροειδούς, αποχρωματισμό δέρματος, δυσχρωμία δέρματος, υπερμελάγχρωση δέρματος, υπομελάγχρωση δέρματος, ηλιακή φακή, λεύκη.

⁵ Περιλαμβάνει οίδημα οφθαλμών, διόγκωση οφθαλμών, οίδημα βλεφάρων, περικογχική διόγκωση, περικογχικό οίδημα, διόγκωση βλεφάρων, φαρυγγικό οίδημα, οίδημα χειλιών, διόγκωση χειλιών, οίδημα προσώπου, γενικευμένο οίδημα, εντοπισμένο οίδημα, οίδημα, περιφερικό οίδημα, περιφερική διόγκωση, διόγκωση, διόγκωση προσώπου.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS)

Στην κλινική μελέτη IMCgp100-202, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (κατακυρωμένο με βάση τη συναινετική βαθμολόγηση της ASTCT 2019) εμφανίστηκε στο 89% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το KIMMTRAK. Η συνολική επίπτωση του CRS περιλάμβανε κατά 12% συμβάντα Βαθμού 1, 76% Βαθμού 2 και 0,8% Βαθμού 3. Τα πιο συχνά παρατηρούμενα συμπτώματα με το CRS περιλάμβαναν ρίγη, ναυτία, έμετο, κόπωση, υπόταση, και κεφαλαλγία. Τα συμβάντα Βαθμού 3 που μπορεί να παρατηρηθούν σε συσχέτιση με το CRS περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, υποξία, στηθάγχη, κολπικό πτερυγισμό και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Η πλειονότητα (84%) των επεισοδίων CRS άρχισαν την ημέρα της έγχυσης. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποχώρηση του CRS ήταν 2 ημέρες. Το CRS σπάνια (1,2%) οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Όλα τα συμπτώματα CRS ήταν αναστρέψιμα και αντιμετωπίστηκαν κυρίως με ενδοφλέβια υγρά, αντιπυρετικά, ή μία εφάπαξ δόση κορτικοστεροειδούς. Δύο ασθενείς (0,8%) έλαβαν τοσιλιζουμάμπη.

Για την κλινική αντιμετώπιση του CRS, βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακα 1.

Οξείες δερματικές αντιδράσεις

Στη Μελέτη IMCgp100-202, οξείες δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 91% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το KIMMTRAK, συμπεριλαμβανομένου οποιουδήποτε βαθμού εξανθήματος (83%), κνησμού (69%), ερυθρήματος (25%) και δερματικού οιδήματος (27%). Οι περισσότερες δερματικές αντιδράσεις ήταν Βαθμού 1 (28%) ή 2 (44%) και ορισμένοι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία

με το KIMMTRAK εμφάνισαν συμβάντα Βαθμού 3 (21%). Μεταξύ των ασθενών με παρατηρούμενο εξάνθημα, οι ασθενείς συχνά εμφάνισαν εξάνθημα (55%), κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (31%) και απολέπιση του δέρματος (21%). Βαθμού 3 ανεπιθύμητες ενέργειες εξανθήματος, αναφέρθηκαν στο 5% των ασθενών και περιλάμβαναν εξάνθημα (2,4%) και κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (1,6%).

Οξείες δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν συνήθως μετά από καθεμία από τις πρώτες τρεις εγχύσεις του KIMMTRAK, με φθίνουσα συχνότητα αντιδράσεων $\geq$ Βαθμού 3 (δόση 1· 17%, δόση 2· 10%, δόση 3· 8%, δόση 4· 3%). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση των οξείων δερματικών αντιδράσεων ήταν 1 ημέρα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το KIMMTRAK και ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη βελτίωση σε $\leq$ Βαθμού 1 ήταν 6 ημέρες.

Για την κλινική αντιμετώπιση των οξείων δερματικών αντιδράσεων, βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακα 2.

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Στη Μελέτη IMCgp100-202 όπου 95% των ασθενών είχαν προϋπάρχουσα ηπατική μετάσταση, αύξηση της ALT/AST σε $\geq$ Βαθμού 1 παρατηρήθηκε στο 65% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το KIMMTRAK. Αυξήσεις της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο 27% των ασθενών και αυτές συσχετίζονταν κυρίως με την αύξηση του μεγέθους της ηπατικής μετάστασης. Η πλειονότητα των αυξήσεων ALT/AST Βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκαν γενικά εντός των πρώτων 3 εγχύσεων του KIMMTRAK. Οι περισσότεροι ασθενείς που παρουσίασαν αυξήσεις της ALT/AST Βαθμού 3 ή 4 είχαν βελτίωση σε $\leq$ Βαθμού 1 εντός 7 ημερών.

Ανοσογονικότητα

Αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) έναντι της τεμπενταφούσπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανιχνεύθηκαν στο 33% και στο 29% των ασθενών που έλαβαν τεμπενταφούσπη σε όλες τις δόσεις στη μελέτη IMCgp100-102 και στη μελέτη IMCgp100-202, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έναρξης του σχηματισμού ADA ήταν 6 έως 9 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με τεμπενταφούσπη.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις επίδρασης των ADA στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της τεμπενταφούσπης, αν και ο μικρός αριθμός ασθενών που εμφάνισαν υψηλούς τίτλους ADA αποκλείει ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την κλινική τους επίδραση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με υπερδοσολογία με τεμπενταφούσπη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: δεν έχει ακόμα ορισθεί

Μηχανισμός δράσης

Η τεμπενταφούσπη είναι μια διειδική πρωτεΐνη σύντηξης, αποτελούμενη από έναν υποδοχέα T κυττάρων (TCR, περιοχή στόχευσης) συντηγμένο με ένα θραύσμα αντισώματος που στοχεύει την CD3 (συστάδα διαφοροποίησης 3, περιοχή επενεργητή). Το άκρο TCR συνδέεται με υψηλή συγγένεια σε ένα πεπτίδιο gp100 που παρουσιάζεται από το ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο – A*02:01 (HLA-A*02:01) στην κυτταρική επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων του μελανώματος του ραγοειδούς χιτώνα, ενώ η περιοχή επενεργητή συνδέεται στον υποδοχέα CD3 του πολυκλωνικού T κυττάρου.

Μια ανοσολογική σύναψη σχηματίζεται όταν η περιοχή στόχευσης TCR της τεμπενταφούσπης συνδέεται σε κύτταρα του μελανώματος του ραγοειδούς χιτώνα και η περιοχή επενεργητή CD3 συνδέεται σε πολυκλωνικά T κύτταρα. Αυτή η ανοσολογική σύναψη έχει ως αποτέλεσμα την ανακατεύθυνση και ενεργοποίηση των πολυκλωνικών T κυττάρων ανεξάρτητα από τη φυσική ειδικότητα του TCR τους. Τα ενεργοποιημένα από την τεμπενταφούσπη πολυκλωνικά T κύτταρα απελευθερώνουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες και κυτταρολυτικές πρωτεΐνες, οι οποίες οδηγούν σε άμεση λύση των καρκινικών κυττάρων του μελανώματος του ραγοειδούς χιτώνα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Παρατηρήθηκε παροδική και κλινικά μη σημαντική μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στο αίμα μετά τη θεραπεία με τεμπενταφούσπη. Τα λεμφοκύτταρα μειώθηκαν την ημέρα μετά τις πρώτες 3 δόσεις και επέστρεψαν στα επίπεδα έναρξης πριν από τις επακόλουθες δόσεις.

Μετά τη θεραπεία με τεμπενταφούσπη, παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις στα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών στον ορό σε δείγματα που συλλέχθηκαν μετά τις πρώτες τρεις δόσεις. Τα μέγιστα επίπεδα παρατηρήθηκαν μεταξύ 8 και 24 ωρών μετά τη θεραπεία με τεμπενταφούσπη και τα επίπεδα επέστρεψαν στα επίπεδα έναρξης πριν από τις επακόλουθες δόσεις.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτη IMCgp100-202: Μεταστατικό μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα χωρίς προηγούμενη θεραπεία

Η μελέτη IMCgp100-202 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν θετικοί για HLA-A*02:01 ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα οι οποίοι ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με συστηματική θεραπεία. Ο ασθενής δεν μπορούσε να έχει λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία ή εντοπισμένη (με στόχο το ήπαρ) θεραπεία για μεταστατικό μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα, εκτός από προηγούμενη χειρουργική εκτομή ολιγομεταστατικής νόσου. Οι ασθενείς αποκλείστηκαν για παρουσία συμπτωματικής ή μη αντιμετωπισμένης εγκεφαλικής μετάστασης, συμπτωματικής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, διαστήματος QT διορθωμένου με τον τύπο Fridericia (QTcF) > 470 msec ή συγγενούς συνδρόμου μακρού QT, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή ασταθούς στηθάγχης λιγότερο από 6 μήνες πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) για να λάβουν τεμπενταφούσπη εβδομαδιαίως με ενδοφλέβια έγχυση σύμφωνα με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα εντός του ίδιου ασθενούς, παράγραφος 4.2, ή θεραπεία επιλογής του ερευνητή (πεμπρολιζουμάμπη, ιπιλιμουμάμπη ή δακαρβαζίνη) στις εγκεκριμένες δόσεις αυτών των παραγόντων μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν θεραπεία με τεμπενταφούσπη, πεμπρολιζουμάμπη ή ιπιλιμουμάμπη πέραν της εξέλιξης της νόσου, εάν οι ασθενείς ήταν κλινικά σταθεροί, είχαν κλινικό όφελος και δεν παρουσίαζαν σημεία μη αποδεκτής τοξικότητας, όπως καθορίστηκε από τον ερευνητή. Επιτρέπονταν διακοπές της θεραπείας για έως και 2 διαδοχικές εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την κατάσταση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), έναν γνωστό προγνωστικό παράγοντα για ανεγχείρητο ή μεταστατικό UM.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS) σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη. Αξιολογήσεις του όγκου διενεργούνταν κάθε 12 εβδομάδες. Πρόσθετες εκβάσεις αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS), σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 378 ασθενείς: 252 στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με το τεμπενταφούσπη και 126 στην ομάδα επιλογής του ερευνητή (πεμπρολιζουμάμπη: 82%· ιπιλιμουμάμπη: 12%· ή δακαρβαζίνη: 6%). Η διάμεση ηλικία ήταν τα 64 έτη (εύρος 23 έως 92 ετών)· με 49,5% των ασθενών ≥ 65 ετών, το 87% ήταν λευκοί, το 50% ήταν γυναίκες. Η κατάσταση ικανότητας ECOG κατά την έναρξη ήταν 0 (72%) ή 1 (20,4%) ή 2 (0,3%), το 36% είχε αυξημένο επίπεδο LDH και το 95% είχε ηπατική μετάσταση.

Σε αυτήν τη μελέτη IMCgp100-202, το 43% των ασθενών έλαβαν θεραπεία πέραν της εξέλιξης με την τεμπενταφούσπη χωρίς να αναγνωριστούν νέα σήματα ασφάλειας. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με την τεμπενταφούσπη-πέραν της εξέλιξης ήταν 8 εβδομάδες. Από το σύνολο των εγχύσεων της τεμπενταφούσπης κατά τη διάρκεια της μελέτης, το 21,5% χορηγήθηκε μετά την εξέλιξη.

Μετά την ολοκλήρωση της κύριας ανάλυσης αποτελεσματικότητας, οι ασθενείς από το σκέλος επιλογής του ερευνητή επιτρεπόταν να πραγματοποιήσουν διασταυρούμενη μετάβαση στη θεραπεία με τεμπενταφούσπη. Με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 22,4 μήνες, η αναθεωρημένη OS συνέχισε να ευνοεί το σκέλος της τεμπενταφούσπης (HR=0,58· 95% CI: 0,44, 0,77). Κατά τον χρόνο της ανάλυσης, 16 ασθενείς είχαν πραγματοποιήσει διασταυρούμενη μετάβαση στη θεραπεία με τεμπενταφούσπη.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 4 και στην Εικόνα 1. Η Εικόνα 1 αντιπροσωπεύει μια ανάλυση με 3 έτη παρακολούθησης. Κατά τον χρόνο αυτής της ανάλυσης, 16 ασθενείς από την ομάδα ελέγχου έχουν πραγματοποιήσει διασταυρούμενη μετάβαση στη θεραπεία με τεμπενταφούσπη.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη IMCgp100-202

Πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	KIMMTRAK (N = 252)	Θεραπεία επιλογής του ερευνητή (N = 126)
Συνολική επιβίωση (OS) ¹		
Αριθμός θανάτων	87 (34,5%)	63 (50%)
Διάμεσοι μήνες (95% CI)	21,7 (18,6, 28,6)	16,0 (9,7, 18,4)
HR (95% CI) ^{2, 4}	0,51 (0,37, 0,71)	
Διαστρωματωμένη τιμή p log-rank ²	p = < 0,0001	
Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS) ^{3, 4}		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	198 (78,6%)	97 (77%)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	3,3 (3,0, 5,0)	2,9 (2,8, 3,0)
HR (95% CI) ⁴	0,73 (0,58, 0,94)	
Διαστρωματωμένη τιμή p log-rank ²	p = 0,0139	
Ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) ⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95% CI	6,9, 14,8	1,8, 10,1
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	1 (0,4)	0
Μερική ανταπόκριση (PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Σταθερή νόσος (SD) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης		
Μήνες (95% CI)	9,9 (5,6, 22,1)	9,7 (2,7, --)

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης, HR = Λόγος κινδύνου

¹ Σε μια προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση, παρατηρήθηκαν 150 συμβάντα OS και το όριο της τιμής p για την ανάδειξη της αποτελεσματικότητας (0,006) καθορίστηκε μέσω μιας συνάρτησης δαπάνης άλφα Lan-Demets με όριο τύπου O'Brien Fleming.

² Αμφίπλευρη τιμή p με βάση δοκιμασία log rank διαστρωματωμένη ανάλογα με την LDH.

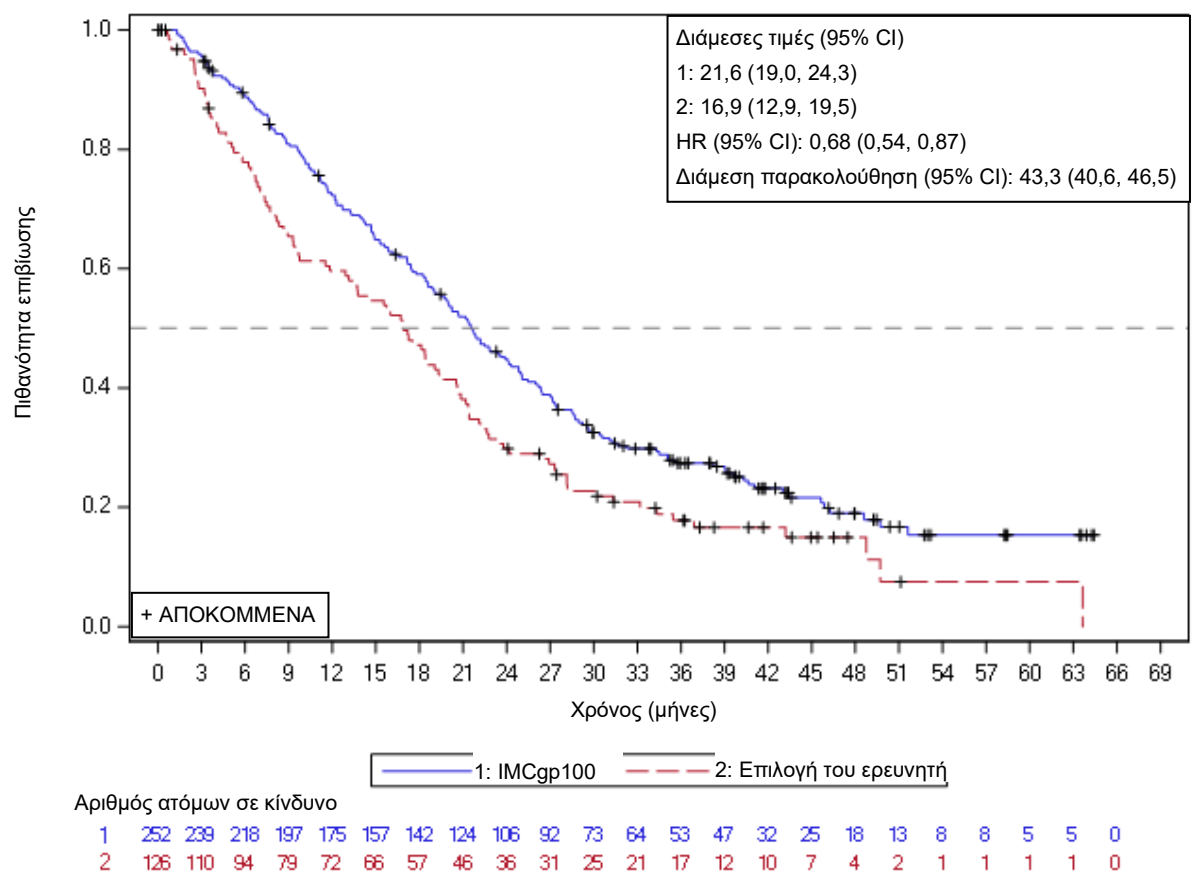
³ Όπως αξιολογείται από τον ερευνητή χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST v1.1.

⁴ Ο λόγος κινδύνου προκύπτει από ένα μοντέλο αναλογικών κινδύνων διαστρωματωμένο με βάση την κατάσταση της LDH.

⁵ Με βάση ≥ 24 εβδομάδες.

⁶ Επικαιροποιημένος με βάση όλους τους ασθενείς που είχαν την ευκαιρία για τουλάχιστον 3 ακτινολογικές αξιολογήσεις

Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στη μελέτη IMCgp100-202 (Ανάλυση παρακολούθησης 3 ετών) – Πληθυσμός ITT



CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HR = λόγος κινδύνου, IMCgp100 = τεμπενταφούση, ITT = Με πρόθεση θεραπείας.

Μετά από 3 έτη παρακολούθησης, η τεμπενταφούση συνεχίζει να παρέχει σημαντικό όφελος επιβίωσης σε σύγκριση με την επιλογή του ερευνητή.

Μελέτη IMCgp100-102: Μεταστατικό μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα με προηγούμενη θεραπεία

Η μελέτη IMCgp100-102 ήταν μια ανοικτής επισήμανσης πολυκεντρική μελέτη Φάσης 2 που διεξήχθη σε 127 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Οι ασθενείς έπρεπε να είναι θετικοί για HLA-A*02:01. Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι εάν είχαν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου μετά από τουλάχιστον 1 ή περισσότερες προηγούμενες σειρές θεραπείας με στόχο το ήπαρ ή συστηματικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων αναστολέων ανοσολογικών σημείων ελέγχου στο μεταστατικό περιβάλλον. Οι ασθενείς αποκλείστηκαν λόγω κλινικά σημαντικής καρδιακής νόσου και παρουσίας συμπτωματικής ή μη αντιμετωπισμένης εγκεφαλικής μετάστασης.

Τα κύρια μέτρα έκβασης αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν επιβεβαιωμένη ORR όπως αξιολογήθηκε από Ανεξάρτητη Κεντρική Αξιολόγηση (ICR) χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια

Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) v1.1. Οι δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν PFS, DCR, DOR και OS.

Η διάμεση ηλικία ήταν τα 61 έτη, το 50% ήταν γυναίκες, το 99% ήταν λευκοί, η βαθμολογία απόδοσης ECOG ήταν 0 (70%) ή 1 (30%) και το 96% των ασθενών είχαν ηπατική μετάσταση. Οι προηγούμενες θεραπείες περιλάμβαναν ανοσοθεραπεία (73% των ασθενών), συμπεριλαμβανομένων αναστολέων των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (PD-1/PD-L1, 65%, CTLA-4, 31%) και θεραπεία με στόχο το ήπαρ, 45%. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη IMCgp100-102 συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη IMCgp100-102

Πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	KIMMTRAK (N = 127)
Επιβεβαιωμένος ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης ¹	6 (4,7%)
(95% CI)	(1,8%, 10%)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	0
Μερική ανταπόκριση (PR)	6 (4,7%)
Σταθερή νόσος (SD) ²	23 (18,1%)
Διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης	
Μήνες (95% CI)	8,7 (5,6, 24,5)

¹ Όπως αξιολογείται από ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST v1.1.

² Με βάση ≥ 24 εβδομάδες

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το KIMMTRAK σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία του οφθαλμικού μελανώματος (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική της τεμπενταφούσπης εμφανίζεται γραμμική και δοσοαναλογική σε ένα εύρος δόσεων από 20 μg έως 68 μg . Μετά από εβδομαδιαία ενδοφλέβια έγχυση σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ($C_{\max}$) έφθασαν τα 4,2 ng/ml – 13,7 ng/ml αμέσως μετά το τέλος της έγχυσης ($T = 0,5$ ώρες). Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση με εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα στις θεραπευτικές δόσεις-στόχους.

Κατανομή

Η τεμπενταφούσπη δεν κατανεμήθηκε εκτενώς και εμφάνισε όγκο κατανομής συγκρίσιμο με τον όγκο αίματος (5,25 l).

Βιομετασχηματισμός

Η μεταβολική οδός της τεμπενταφούσπης δεν έχει χαρακτηριστεί. Όπως και άλλοι πρωτεϊνικοί θεραπευτικοί παράγοντες, η τεμπενταφούσπη αναμένεται να αποικοδομηθεί σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών.

Αποβολή

Η απέκκριση της τεμπενταφούσπης δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως. Με βάση το μοριακό της μέγεθος που πλησιάζει τον ουδό αποκλεισμού μεγέθους της σπειραματικής διήθησης, μικρές ποσότητες τεμπενταφούσπης μπορεί να απεκκρίνονται στα ούρα.

Μετά τη χορήγηση τεμπενταφούσπης σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα, η εκτιμώμενη συστηματική κάθαρση ήταν 4,29 l/d, με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 6 έως 8 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι δεν υπήρχε σημαντική επίδραση του βάρους (43 έως 163 kg), του φύλου, της φυλής και της ηλικίας (23 έως 91 ετών) στην κάθαρση της τεμπενταφούσπης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες φαρμακοκινητικές μελέτες της τεμπενταφούσπης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν αναγνωρίστηκε καμία επίπτωση στις παραμέτρους ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] που κυμαίνεται από 60 έως 89 ml/min) έως μέτρια (CrCL που κυμαίνεται από 30 έως 59 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία και δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από ασθενείς (< 5%) με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες από ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL < 30 ml/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες φαρμακοκινητικές μελέτες της τεμπενταφούσπης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ΦΚ αναλύσεις πληθυσμού κατέδειξαν ότι οι αυξήσεις της ALT/AST κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της τεμπενταφούσπης. Δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης με βάση τα επίπεδα ALT/AST.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η τεμπενταφούσπη είναι μια ειδική για τον άνθρωπο πρωτεΐνη και δεν υπάρχουν σχετικά ζωικά είδη στα οποία θα μπορούσε να δοκιμαστεί η μη κλινική τοξικολογία της τεμπενταφούσπης.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, γονοτοξικότητας ή αναπτυξιακής και αναπαραγωγικής τοξικότητας με την τεμπενταφούσπη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330)
Όξινο φωσφορικό δινάτριο (E339)
Μαννιτόλη (E421)
Τρεχαλόζη
Πολυσορβικό 20 (E432)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια.

Μετά το άνοιγμα

Από μικροβιολογική άποψη, αφού ανοιχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αραιωθεί και να εγχυθεί αμέσως.

Μετά την παρασκευή του διαλύματος για έγχυση

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτυλικό ελαστικό και αποσπώμενη σφράγιση από αλουμίνιο/πλαστικό, που περιέχει 0,5 ml πυκνού διαλύματος.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Γενικές προφυλάξεις

Το διάλυμα για έγχυση πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία υγείας με τη χρήση κατάλληλης ασηπτικής τεχνικής καθ' όλη τη διάρκεια του χειρισμού αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Να χρησιμοποιείται ασηπτική τεχνική για την αραιώση και την παρασκευή διαλυμάτων δοσολόγησης.

Συσκευές μεταφοράς κλειστού συστήματος (CSTD) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την παρασκευή της δόσης του διαλύματος για έγχυση KIMMTRAK.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα και οι σάκκοι έγχυσης πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και δυσχρωμία πριν από τη χορήγηση, όποτε το διάλυμα και ο περιέκτης το επιτρέπουν.

Παρασκευή

Το KIMMTRAK πρέπει να αραιώνεται πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση.

Βεβαιωθείτε ότι οι ακόλουθες προμήθειες είναι διαθέσιμες πριν από την παρασκευή του KIMMTRAK για χορήγηση:

- Αποστειρωμένες σύριγγες 1 ml με διαβαθμίσεις 2 δεκαδικών ψηφίων.
- Αποστειρωμένες βελόνες.
- Ανθρώπινη λευκωματίνη να χρησιμοποιείται η συγκέντρωση σύμφωνα με την τοπική διαθεσιμότητα. Οι τοπικές συγκεντρώσεις περιλαμβάνουν, ενδεικτικά, 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l).
- Ένας σάκκος έγχυσης 100 ml που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%):
 - Ο σάκκος έγχυσης πρέπει να είναι κατασκευασμένος από πολυολεφίνες (PO) [όπως πολυαιθυλένιο (PE) και πολυπροπυλένιο (PP)] ή πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC).
- Ένα αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης σετ έγχυσης με φίλτρο εντός της γραμμής 0,2 μικρομέτρων για τη χορήγηση του τελικού σάκκου έγχυσης.

Αραίωση και Χορήγηση

Απαιτείται μια διαδικασία 2 βημάτων για την παρασκευή της τελικής δόσης του KIMMTRAK:

Βήμα 1: Παρασκευή του σάκκου έγχυσης

Χρησιμοποιώντας ασηπτική τεχνική, παρασκευάστε τον σάκκο έγχυσης ως εξής:

- a. Χρησιμοποιώντας μια σύριγγα 1 ml και αποστειρωμένη βελόνα, αναρροφήστε τον υπολογισμένο όγκο ανθρώπινης λευκωματίνης στη σύριγγα (βλ. Πίνακα 6 παρακάτω) και προσθέστε στον σάκκο έγχυσης 100 ml που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), για να λάβετε τελική συγκέντρωση ανθρώπινης λευκωματίνης μεταξύ 225 µg/ml και 275 µg/ml.

Πίνακας 6: Παραδείγματα συγκέντρωσης ανθρώπινης λευκωματίνης και αποδεκτών όγκων αναρρόφησης

Συγκέντρωση ανθρώπινης λευκωματίνης	Αποδεκτό εύρος όγκου για προσθήκη σε σάκκο έγχυσης 100 ml για συγκέντρωση ανθρώπινης λευκωματίνης μεταξύ 225 µg/ml και 275 µg/ml
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml έως 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml έως 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml έως 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml έως 0,11 ml)

- b. Ομογενοποιήστε ήπια το αραιωμένο διάλυμα ολοκληρώνοντας τα ακόλουθα βήματα:
 - i. Αναστρέψτε τον σάκκο έγχυσης έτσι ώστε η θύρα εισόδου να βρίσκεται στο επάνω μέρος του σάκκου και κτυπήστε απαλά την πλευρά της σωλήνωσης θύρας για να διασφαλίσετε ότι τυχόν υπολειπόμενο διάλυμα απελευθερώνεται στο μαζικό διάλυμα.
 - ii. Αναμείξτε περιστρέφοντας ήπια τον σάκκο κατά μήκος 360 μοίρες από την ανεστραμμένη θέση τουλάχιστον 5 φορές. MHN ανακινήσετε τον σάκκο έγχυσης.
 - iii. Επαναλάβετε τα σημεία (i) και (ii) άλλες τρεις φορές.

Βήμα 2: Παρασκευή του διαλύματος για έγχυση KIMMTRAK

- c. Χρησιμοποιώντας μια σύριγγα 1 ml και αποστειρωμένη βελόνα, αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο KIMMTRAK 100 μικρογραμμάρια/0,5 ml σύμφωνα με την απαιτούμενη δόση (όπως φαίνεται στον Πίνακα 7 παρακάτω) και προσθέστε στον παρασκευασμένο σάκκο έγχυσης των 100 ml που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) συν ανθρώπινη λευκωματίνη.

- d. ΜΗΝ εκπλύνετε τη βελόνα και τη σύριγγα κατά τη μεταφορά. Απορρίψτε το φιαλίδιο που περιέχει το αχρησιμοποίητο μέρος του KIMMTRAK σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις. Μην παρασκευάζετε περισσότερες από μία δόσεις από το φιαλίδιο.

Πίνακας 7: Όγκοι του KIMMTRAK που απαιτούνται για προσθήκη στον σάκκο έγχυσης

Ημέρα θεραπείας	Δόση (μg) του KIMMTRAK	Όγκος (ml) του KIMMTRAK
Ημέρα 1	20	0,10
Ημέρα 8	30	0,15
Ημέρα 15 και εβδομαδιαίως στη συνέχεια	68	0,34

- e. Αναμείξτε τον σάκκο έγχυσης ακολουθώντας την ίδια διαδικασία που περιγράφεται στο Βήμα 1b.

Χορήγηση

- Χορηγήστε το KIMMTRAK ως ενδοφλέβια έγχυση μόνο.
- Χορηγήστε αμέσως την έγχυση σε διάστημα 15 έως 20 λεπτών μέσω αποκλειστικής ενδοφλέβιας γραμμής. Πρέπει να χρησιμοποιείται ένα αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης σετ έγχυσης με φίλτρο εντός της γραμμής 0,2 μικρομέτρων. Χορηγήστε στον ασθενή ολόκληρο το περιεχόμενο του σάκκου έγχυσης KIMMTRAK.
- Κατά την ολοκλήρωση της έγχυσης του KIMMTRAK, εκπλύνετε τη γραμμή έγχυσης με επαρκή όγκο στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ώστε να διασφαλιστεί ότι έχει χορηγηθεί ολόκληρο το περιεχόμενο του σάκκου έγχυσης. Μην χορηγείτε το KIMMTRAK ως ταχεία ενδοφλέβια έγχυση (push) ή bolus. Μην αναμειγνύετε το KIMMTRAK με άλλα φάρμακα και μη χορηγείτε άλλα φάρμακα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.

Φύλαξη του παρασκευασμένου σάκκου έγχυσης

- Το KIMMTRAK δεν περιέχει συντηρητικό. Ο παρασκευασμένος σάκκος έγχυσης πρέπει να χορηγείται εντός 4 ωρών από τη στιγμή της παρασκευής, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια του παραθύρου των 4 ωρών, ο σάκκος έγχυσης του KIMMTRAK πρέπει να παραμείνει σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
- Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, φυλάξτε το σάκκο έγχυσης του KIMMTRAK σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C για έως 24 ώρες από τη στιγμή της παρασκευής, το οποίο περιλαμβάνει το χρονικό διάστημα που προβλέπεται για την εξισορρόπηση του σάκκου έγχυσης σε θερμοκρασία δωματίου και τη διάρκεια της έγχυσης.
- Αφού αφαιρεθεί από το ψυγείο, ο σάκκος έγχυσης του KIMMTRAK δεν πρέπει να ψυχθεί εκ νέου. Απορρίψτε το αχρησιμοποίητο διάλυμα KIMMTRAK όταν παρέλθει ο συνιστώμενος χρόνος φύλαξης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1630/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Απριλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

AGC Biologics A/S
Vandtaarnsvej 83B,
DK-2860 Soeborg, Copenhagen
Δανία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

ProPharma Group The Netherlands B.V.,
Schipholweg 59
2316 ZL Leiden
Ολλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του KIMMTRAK σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα αποσκοπεί στην επισήμανση της διαδικασίας παρακολούθησης και στη διευκόλυνση της άμεσης διάγνωσης και αντιμετώπισης του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS) για τη μείωση της βαρύτητάς του.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το KIMMTRAK, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς που αναμένεται να συνταγογραφήσουν ή να χρησιμοποιήσουν το KIMMTRAK έχουν πρόσβαση σε/εφοδιαστεί με τα ακόλουθα εκπαιδευτικά υλικά:

- Εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό
- Πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή

Εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγός Θεραπείας για Επαγγελματίες Υγείας

Οδηγός Θεραπείας για Επαγγελματίες Υγείας:

- ο Λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο παρακολούθησης των ασθενών για τις πρώτες τρεις εγχύσεις και για επακόλουθες εγχύσεις.
- ο Λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο ελαχιστοποίησης του κινδύνου υπότασης σχετιζόμενης με το CRS.
- ο Περιγραφή των συμπτωμάτων του CRS, συμπεριλαμβανομένης της βαρύτητας, της συχνότητας, του χρόνου μέχρι την έναρξη, της θεραπείας, και της υποχώρησης, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το KIMMTRAK.
- ο Λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισης του CRS με βάση τον βαθμό βαρύτητας, συμπεριλαμβανομένης της σύστασης να χορηγείται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με κορτικοστεροειδές για CRS Βαθμού 2 που είναι εμμένον ή υποτροπιάζον ή οποιοδήποτε CRS Βαθμού 3.
- ο Περιγραφή του χρονοδιαγράμματος του ΗΚΓ και των απαιτήσεων διαχείρισης με βάση τα αποτελέσματα του ΗΚΓ.
- ο Σύσταση για προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών με καρδιακή νόσο, παράταση του QT και παράγοντες κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια.
- ο Πληροφορίες σχετικά με τη σημαντικότητα της ενημέρωσης των ασθενών για τον κίνδυνο CRS και την ανάγκη να επικοινωνήσουν αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο τους εάν εμφανίσουν συμπτώματα CRS.
- ο Πληροφορίες σχετικά με τη σημαντικότητα της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών με λεπτομέρειες για τον τρόπο αναφοράς.

Πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή:

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Οδηγός για τον Ασθενή

Οδηγός για τον Ασθενή:

- ο Πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο CRS που σχετίζεται με το KIMMTRAK με περιγραφή των συμπτωμάτων.
- ο Πληροφορίες σχετικά με τη σημαντικότητα της άμεσης επικοινωνίας με ιατρό ή νοσοκόμο εάν ο ασθενής εμφανίσει συμπτώματα CRS.
- ο Λεπτομέρειες σχετικά με το τι πρέπει να περιμένει ο ασθενής όσον αφορά το χρονοδιάγραμμα παρακολούθησης.
- ο Πληροφορίες σχετικά με τη σημαντικότητα της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών με λεπτομέρειες για τον τρόπο αναφοράς.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KIMMTRAK 100 μικρογραμμάρια/0,5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τεμπενταφούσπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 0,5 ml περιέχει 100 μικρογραμμάρια τεμπενταφούσπης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E 330), Όξινο φωσφορικό δινάτριο (E 339), Μαννιτόλη (E 421), Τρεχαλόζη, Πολυσορβικό 20 (E 432), και Ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για μία χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1630/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

KIMMTRAK 100 µg/0,5 ml στείρο πυκνό διάλυμα
τεμπενταφούσπη
IV μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

KIMMTRAK 100 μικρογραμμάρια/0,5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τεμπενταφούσπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το KIMMTRAK και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το KIMMTRAK
3. Πώς χορηγείται το KIMMTRAK
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το KIMMTRAK
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το KIMMTRAK και ποια είναι η χρήση του

Το KIMMTRAK περιέχει τη δραστική ουσία **τεμπενταφούσπη**. Η τεμπενταφούσπη είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που αποτελείται από δύο διαφορετικές πρωτεΐνες οι οποίες είναι συγχωνευμένες μεταξύ τους. Μία από αυτές τις πρωτεΐνες αναγνωρίζει και συνδέεται σε ένα αντιγόνο (μια πρωτεΐνη-στόχο) που ονομάζεται «gp100». Το gp100 βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στα καρκινικά κύτταρα του μελανώματος του ραγοειδούς χιτώνα. Η άλλη πρωτεΐνη αναγνωρίζει και συνδέεται σε μια πρωτεΐνη που ονομάζεται CD3. Η CD3 βρίσκεται σε ορισμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού. Με τη σύνδεση στα gp100 και CD3, το KIMMTRAK ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σας σύστημα για να αναγνωρίσει και να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα.

Το KIMMTRAK χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με έναν σπάνιο καρκίνο των οφθαλμών που ονομάζεται **«μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα»**. Το φάρμακο χρησιμοποιείται όταν το μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα έχει αυξηθεί παρά την τοπική θεραπεία ή έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το KIMMTRAK

Μην χρησιμοποιήσετε το KIMMTRAK σε περίπτωση αλλεργίας στην τεμπενταφούσπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν δεν είστε βέβαιοι εάν έχετε αλλεργία σε κάποιο από τα συστατικά, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το KIMMTRAK.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το KIMMTRAK, σχετικά με όλες τις ιατρικές σας καταστάσεις, ιδίως εάν έχετε το εξής:

- καρδιακά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης αλλαγής στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας (παράταση του διαστήματος QT)

Ο γιατρός σας μπορεί να σας κάνει μια εξέταση αίματος που ονομάζεται γονοτύπηση HLA πριν από τη θεραπεία για να διαπιστωθεί εάν το KIMMTRAK είναι κατάλληλο για εσάς.

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το KIMMTRAK εάν παίρνετε κορτικοστεροειδή φάρμακα για τη θεραπεία επινεφριδιακής ανεπάρκειας (επίσης γνωστή ως «νόσος του Addison»). Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση του κορτικοστεροειδούς σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το KIMMTRAK.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως ή αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία σας:

- πυρετό, ζάλη, σκοτοδίνη. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σοβαρής κατάστασης που ονομάζεται **σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών**. Άλλα συμπτώματα του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτοκινών είναι δυσκολία στην αναπνοή, ναυτία, έμετος, κόπωση, μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, πρήξιμο, χαμηλή αρτηριακή πίεση, γρήγορος καρδιακός ρυθμός ή πονοκέφαλος.
- κνησμός του δέρματος, εξάνθημα, σοβαρή κνίδωση (διογκώσεις με κνησμό κάτω από το δέρμα), ξεφλούδισμα ή απολέπιση του δέρματος ή πρήξιμο του σώματος ή/και του δέρματος γύρω από τα μάτια, τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα **δερματικών αντιδράσεων**.
- καρδιακά προβλήματα, όπως γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός ή αλλαγή στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς που μπορεί να προκαλέσει σοβαρούς ακανόνιστους καρδιακούς ρυθμούς, οι οποίοι μπορεί να εκδηλωθούν ως αίσθημα παλμών, δύσπνοια, σκοτοδίνη ή ζάλη, ή πόνος στο στήθος.

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας παρακολουθεί για σημεία και συμπτώματα αυτών των αντιδράσεων κατά τη διάρκεια και μετά από κάθε δόση. Εάν έχετε οποιαδήποτε σοβαρά προβλήματα, η θεραπεία σας μπορεί να διακοπεί προσωρινά και να ξεκινήσει ξανά όταν αισθανθείτε καλύτερα.

Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγήσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Ο λόγος είναι ότι υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με το πόσο καλά λειτουργεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και KIMMTRAK

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Το KIMMTRAK δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν εσείς και ο γιατρός σας συμφωνείτε ότι το όφελος από τη λήψη αυτού του φαρμάκου υπερτερεί των δυνητικών κινδύνων. Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας κάνει ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το KIMMTRAK. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το KIMMTRAK, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως.

Αντισύλληψη

Εάν είστε γυναίκα και σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το KIMMTRAK και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία σας δόση. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις καταλληλότερες μεθόδους αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το KIMMTRAK. Δεν είναι γνωστό εάν το KIMMTRAK περνά στο μητρικό γάλα σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το KIMMTRAK είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων. Εάν αισθάνεστε αδιαθεσία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, δεν πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα μέχρι να αισθανθείτε ξανά καλά.

Το KIMMTRAK περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

3. Πώς χορηγείται το KIMMTRAK

Αυτό το φάρμακο θα σας χορηγείται από έναν γιατρό ή νοσοκόμο σε νοσοκομείο ή σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον.

Μπορεί να σας χορηγηθούν υγρά μέσω έγχυσης (στάγδην) πριν από κάθε έγχυση του KIMMTRAK για να βοηθήσουν στην πρόληψη της χαμηλής αρτηριακής πίεσης λόγω του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτοκινών (βλ. παράγραφο 2 και 4).

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας χορηγήσει το KIMMTRAK μέσω έγχυσης (στάγδην) στη φλέβα σας (ενδοφλέβια) σε διάστημα 15 έως 20 λεπτών. Θα σας χορηγείται KIMMTRAK **μία φορά την εβδομάδα**, για όσο χρονικό διάστημα ο γιατρός σας πιστεύει ότι ωφελείστε από τη θεραπεία.

Η συνιστώμενη δόση του KIMMTRAK είναι:

- Ημέρα 1: 20 μικρογραμμάρια
- Ημέρα 8: 30 μικρογραμμάρια
- Ημέρα 15: 68 μικρογραμμάρια

Μία φορά κάθε εβδομάδα στη συνέχεια: 68 μικρογραμμάρια

Οι πρώτες τρεις δόσεις θα σας χορηγηθούν στο νοσοκομείο. Θα βρίσκεστε υπό παρακολούθηση για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για **τουλάχιστον 16 ώρες** μετά από κάθε δόση.

Εάν οι πρώτες τρεις δόσεις δεν προκαλέσουν οποιεσδήποτε σοβαρές ή μη αντιμετωπίσιμες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι επόμενες δόσεις σας μπορεί να χορηγηθούν σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον. Θα βρίσκεστε υπό παρακολούθηση για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 60 λεπτά μετά από κάθε δόση. Εάν έχετε λάβει θεραπεία με KIMMTRAK σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον για τουλάχιστον 3 μήνες χωρίς διακοπή διάρκειας άνω των 2 εβδομάδων, τότε η παρακολούθηση μπορεί να μειωθεί μετά από κάθε δόση σε τουλάχιστον 30 λεπτά.

Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού για την επόμενη δόση του KIMMTRAK, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας το συντομότερο δυνατό για να επαναπρογραμματίσετε το ραντεβού σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως ή αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία:

- Πυρετό, ζάλη, σκοτοδίνη. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σοβαρής κατάστασης που ονομάζεται «σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών». Άλλα συμπτώματα του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτοκινών είναι δυσκολία στην αναπνοή, ναυτία, έμετος, κόπωση, μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, πρήξιμο, χαμηλή αρτηριακή πίεση, γρήγορος καρδιακός ρυθμός ή πονοκέφαλος. Αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονται κυρίως μετά τις πρώτες τρεις εγχύσεις.
- Κνησμός του δέρματος, εξάνθημα, σοβαρή κνίδωση (διογκώσεις με κνησμό κάτω από το δέρμα), ξεφλούδισμα ή απολέπιση του δέρματος, πρήξιμο του σώματος ή/και του δέρματος γύρω από τα μάτια, τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα δερματικών αντιδράσεων. Αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονται κυρίως μετά τις πρώτες τρεις εγχύσεις.
- Καρδιακά προβλήματα, όπως γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός ή αλλαγή στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς που μπορεί να προκαλέσει σοβαρούς ακανόνιστους καρδιακούς ρυθμούς, οι οποίοι μπορεί να εκδηλωθούν ως αίσθημα παλμών, δύσπνοια, σκοτοδίνη ή ζάλη, ή πόνος στο στήθος.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε τον γιατρό σας:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Μειωμένη όρεξη
- Αίσθημα τσιμπήματος, μυρμηκίαση ή μούδιασμα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος
- Βήχας
- Διάρροια
- Δυσκοιλιότητα
- Δυσπενία
- Στομαχικός πόνος
- Ρίγη
- Προβλήματα με τον ύπνο (αϋπνία)
- Γριπώδη συμπτώματα
- Αδυναμία για ύπνο
- Έξαψη του δέρματος
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Ξηροδερμία
- Αλλαγές στο χρώμα του δέρματος
- Ερυθρότητα δέρματος
- Μειωμένο επίπεδο φωσφορικών στο αίμα
- Μειωμένο επίπεδο μαγνησίου στο αίμα
- Μειωμένο επίπεδο νατρίου στο αίμα
- Μειωμένο επίπεδο ασβεστίου στο αίμα
- Μειωμένο επίπεδο καλίου στο αίμα
- Μειωμένη αιμοσφαιρίνη στο αίμα
- Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα, το οποίο μπορεί να αποτελεί σημάδι ηπατικών προβλημάτων
- Αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα, το οποίο μπορεί να αποτελεί ένδειξη ηπατικών προβλημάτων
- Αυξημένο επίπεδο του παγκρεατικού ενζύμου λιπάση στο αίμα, το οποίο μπορεί να αποτελεί ένδειξη προβλημάτων στο πάγκρεας
- Μειωμένο επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πόνος στην πλάτη, στα χέρια ή στα πόδια

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Λοίμωξη της μύτης και του λαιμού
- Πόνος στο στομάχι και τον λαιμό

- Τριχόπτωση
- Υπερβολική εφίδρωση κατά τη διάρκεια της νύχτας
- Άγχος
- Αλλαγές στη γευστική ικανότητα
- Αλλαγμένος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός
- Δύσπνοια
- Μυϊκοί σπασμοί
- Αυξημένο επίπεδο του παγκρεατικού ενζύμου, αμυλάση, στο αίμα
- Αυξημένο επίπεδο κρεατινίνης στο αίμα, το οποίο μπορεί να αποτελεί ένδειξη νεφρικών προβλημάτων
- Αυξημένο επίπεδο του ηπατικού ενζύμου, γ-γλουταμυλοτρανσφεράση, στο αίμα
- Αυξημένο επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Αυξημένο επίπεδο ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- Αυξημένο επίπεδο αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα
- Αυξημένο επίπεδο γλυκόζης αίματος στο αίμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Αυξημένα επίπεδα καλίου, φωσφορικών και ουρικού οξέος στο αίμα, τα οποία αποτελούν ενδείξεις της νέκρωσης των καρκινικών κυττάρων
- Δυσφορία ή πόνος στο στήθος, το οποίο μπορεί να αποτελεί ένδειξη καρδιακών προβλημάτων
- Καρδιακή ανεπάρκεια (δύσπνοια, δυσφορία στο στήθος, διόγκωση των ποδιών και των αστραγάλων)
- Αλλαγές στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρούς ακανόνιστους καρδιακούς ρυθμούς.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το KIMMTRAK

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ (EXP). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Τα μη ανοιγμένα φιαλίδια πρέπει να φυλάσσονται στους 2°C έως 8°C.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η παρασκευασμένη έγχυση μπορεί να αποθηκευτεί σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C για έως 4 ώρες ή στους 2°C έως 8°C για 24 ώρες από τη στιγμή της παρασκευής/αραίωσης έως το τέλος της χορήγησης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σημάδια αλλοίωσης (δηλ. σωματίδια, δυσχρωμία).

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του φαρμάκου για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το KIMMTRAK

- Η δραστική ουσία είναι η τεμπενταφούσπη. Ένα φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 0,5 ml περιέχει 100 μικρογραμμάρια τεμπενταφούσπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330), όξινο φωσφορικό δινάτριο (E339), μαγνήσιο (E421), τρεχαλόζη, πολυσορβικό 20 (E432), και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2).

Εμφάνιση του KIMMTRAK και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα) KIMMTRAK είναι ένα διαυγές, άχρωμο ως ελαφρώς υποκίτρινο διάλυμα σε φιαλίδιο μίας δόσης.

Η συσκευασία είναι 1 γυάλινο φιαλίδιο ανά κουτί.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

Tél/Tel./Тел./Tlf/Τηλ/Σίμι/Puh: +3531 691
5450

EL:

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Σημαντικό: Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) πριν από τη χρήση.

Γενικές προφυλάξεις

Το διάλυμα για έγχυση πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία υγείας με τη χρήση κατάλληλης ασηπτικής τεχνικής καθ' όλη τη διάρκεια του χειρισμού αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Συσκευές μεταφοράς κλειστού συστήματος (CSTD) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την παρασκευή της δόσης του διαλύματος για έγχυση KIMMTRAK.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα και οι σάκκοι έγχυσης πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και δυσχρωμία πριν από τη χορήγηση, όποτε το διάλυμα και ο περιέκτης το επιτρέπουν.

Παρασκευή

Το KIMMTRAK πρέπει να αραιώνεται πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση. Κάθε φιαλίδιο του KIMMTRAK προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο. ΜΗΝ ανακινείτε το φιαλίδιο του KIMMTRAK.

Βεβαιωθείτε ότι οι ακόλουθες προμήθειες είναι διαθέσιμες πριν από την παρασκευή του KIMMTRAK για χορήγηση:

- Αποστειρωμένες σύριγγες 1 ml με διαβαθμίσεις 2 δεκαδικών ψηφίων.
- Αποστειρωμένες βελόνες.
- Ανθρώπινη λευκωματίνη: να χρησιμοποιείται η συγκέντρωση σύμφωνα με την τοπική διαθεσιμότητα. Οι τοπικές συγκεντρώσεις περιλαμβάνουν, ενδεικτικά, 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l).
- Ένας σάκκος έγχυσης 100 ml που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
 - Ο σάκκος έγχυσης πρέπει να είναι κατασκευασμένος από πολυολεφίνες (PO) [όπως πολυαιθυλένιο (PE) και πολυπροπυλένιο (PP)] ή πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC).
- Ένα αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης σετ έγχυσης με φίλτρο εντός της γραμμής 0,2 μικρομέτρων για τη χορήγηση του τελικού σάκκου έγχυσης.

Αραίωση και Χορήγηση

Απαιτείται μια διαδικασία 2 βημάτων για την παρασκευή της τελικής δόσης του KIMMTRAK:

Βήμα 1: Παρασκευή του σάκκου έγχυσης

Χρησιμοποιώντας ασηπτική τεχνική, παρασκευάστε τον σάκκο έγχυσης ως εξής:

- a. Χρησιμοποιώντας μια σύριγγα 1 ml και αποστειρωμένη βελόνα, αναρροφήστε τον υπολογισμένο όγκο ανθρώπινης λευκωματίνης στη σύριγγα (βλ. Πίνακα 1 παρακάτω) και προσθέστε στον σάκκο έγχυσης 100 ml που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), για να λάβετε τελική συγκέντρωση ανθρώπινης λευκωματίνης μεταξύ 225 µg/ml και 275 µg/ml.

Πίνακας 1: Παραδείγματα συγκέντρωσης ανθρώπινης λευκωματίνης και αποδεκτών όγκων αναρρόφησης

Συγκέντρωση ανθρώπινης λευκωματίνης	Αποδεκτό εύρος όγκου για προσθήκη σε σάκκο έγχυσης 100 ml για συγκέντρωση ανθρώπινης λευκωματίνης μεταξύ 225 µg/ml και 275 µg/ml
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml έως 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml έως 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml έως 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml έως 0,11 ml)

- b. Ομογενοποιήστε ήπια το αραιωμένο διάλυμα ολοκληρώνοντας τα ακόλουθα βήματα:
- Αναστρέψτε τον σάκκο έγχυσης έτσι ώστε η θύρα εισόδου να βρίσκεται στο επάνω μέρος του σάκκου και κτυπήστε απαλά την πλευρά της σωλήνωσης θύρας για να διασφαλίσετε ότι τυχόν υπολειπόμενο διάλυμα απελευθερώνεται στο μαζικό διάλυμα.
 - Αναμείξτε περιστρέφοντας ήπια τον σάκκο κατά μήκος 360 μοίρες από την ανεστραμμένη θέση τουλάχιστον 5 φορές. ΜΗΝ ανακινήσετε τον σάκκο έγχυσης.
 - Επαναλάβετε τα σημεία (i) και (ii) άλλες τρεις φορές.

Βήμα 2: Παρασκευή του διαλύματος για έγχυση KIMMTRAK

- Χρησιμοποιώντας μια σύριγγα 1 ml και αποστειρωμένη βελόνα, αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο KIMMTRAK 100 μικρογραμμάρια/0,5 ml σύμφωνα με την απαιτούμενη δόση (όπως φαίνεται στον Πίνακα 2 παρακάτω) και προσθέστε στον παρασκευασμένο σάκκο έγχυσης των 100 ml που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) συν ανθρώπινη λευκωματίνη.
- ΜΗΝ εκπλύνετε τη βελόνα και τη σύριγγα κατά τη μεταφορά. Απορρίψτε το φιαλίδιο που περιέχει το αχρησιμοποίητο μέρος του KIMMTRAK σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις. Μην παρασκευάζετε περισσότερες από μία δόσεις από το φιαλίδιο.

Πίνακας 2: Όγκοι του KIMMTRAK που απαιτούνται για προσθήκη στον σάκκο έγχυσης

Ημέρα θεραπείας	Δόση (µg) του KIMMTRAK	Όγκος (ml) του KIMMTRAK
Ημέρα 1	20	0,10
Ημέρα 8	30	0,15
Ημέρα 15 και εβδομαδιαίως στη συνέχεια	68	0,34

- Αναμείξτε τον σάκκο έγχυσης ακολουθώντας την ίδια διαδικασία που περιγράφεται στο Βήμα 1b.

Χορήγηση

- Χορηγήστε το KIMMTRAK ως ενδοφλέβια έγχυση μόνο.
- Χορηγήστε αμέσως την έγχυση σε διάστημα 15 έως 20 λεπτών μέσω αποκλειστικής ενδοφλέβιας γραμμής. Πρέπει να χρησιμοποιείται ένα αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης σετ έγχυσης με φίλτρο εντός της γραμμής 0,2 µικρομέτρων. Χορηγήστε στον ασθενή ολόκληρο το περιεχόμενο του σάκκου έγχυσης KIMMTRAK.
- Κατά την ολοκλήρωση της έγχυσης του KIMMTRAK, εκπλύνετε τη γραμμή έγχυσης με επαρκή όγκο στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ώστε να διασφαλιστεί ότι έχει χορηγηθεί ολόκληρο το περιεχόμενο του σάκκου έγχυσης. Μην χορηγείτε το KIMMTRAK ως ταχεία ενδοφλέβια έγχυση (push) ή bolus. Μην αναμειγνύετε το KIMMTRAK με άλλα φάρμακα και μη χορηγείτε άλλα φάρμακα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.

Φύλαξη του παρασκευασμένου σάκκου έγχυσης

- Το KIMMTRAK δεν περιέχει συντηρητικό. Ο παρασκευασμένος σάκκος έγχυσης πρέπει να χορηγείται εντός 4 ωρών από τη στιγμή της παρασκευής, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια του παραθύρου των 4 ωρών, ο σάκκος έγχυσης του KIMMTRAK πρέπει να παραμείνει σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
- Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, φυλάξτε το σάκκο έγχυσης του KIMMTRAK σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C για έως 24 ώρες από τη στιγμή της παρασκευής, το οποίο περιλαμβάνει το χρονικό διάστημα που προβλέπεται για την εξισορρόπηση του σάκκου έγχυσης σε θερμοκρασία δωματίου και τη διάρκεια της έγχυσης.
- Αφού αφαιρεθεί από το ψυγείο, ο σάκκος έγχυσης του KIMMTRAK δεν πρέπει να ψυχθεί εκ νέου. Απορρίψτε το αχρησιμοποίητο διάλυμα KIMMTRAK όταν παρέλθει ο συνιστώμενος χρόνος φύλαξης.