

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КИММТРАК 100 микрограма/0,5 ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с 0,5 ml съдържа 100 микрограма тебентафусп (tebentafusp), което съответства на концентрация преди разреждане 200 µg/ml.

Тебентафусп е фузионен протеин, произвеждан по рекомбинантна ДНК технология в клетки на *Escherichia coli*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър, безцветен до леко жълтеникав разтвор в еднодозов флакон.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

КИММТРАК е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен увеален меланом, положителен за човешки левкоцитен антиген (HLA)-A*02:01.

4.2 Дозировка и начин на приложение

КИММТРАК трябва да се прилага под ръководството и наблюдението на лекар с опит в употребата на противоракови средства и подготвен за овладяване на синдром на освобождаване на цитокини в среда с осигурен бърз достъп до пълно реанимационно оборудване. Препоръчва се хоспитализация най-малко при първите три инфузии на КИММТРАК (вж. точка 4.4).

Пациентите, лекувани с КИММТРАК, трябва да имат HLA-A*02:01 генотип, определен чрез който и да е валидиран метод за HLA генотипизиране.

Дозировка

Препоръчителната доза КИММТРАК е 20 микрограма в Ден 1, 30 микрограма в Ден 8, 68 микрограма в Ден 15 и след това по 68 микрограма веднъж седмично (вж. точка 6.6). Лечението с КИММТРАК трябва да продължи, докато пациентът има клинична полза и при липса на неприемлива токсичност (вж. точка 5.1).

Премедикация

За да се намали рискът от хипотония, свързана със синдром на освобождаване на цитокини (Cytokine release syndrome, CRS), преди започване на инфузия с KIMMTRAK трябва да се прилагат интравенозно течности въз основа на клиничната оценка и обемния статус на пациента.

При пациенти с вече съществуваща надбъбречна недостатъчност, които са на поддържащо лечение със системни кортикостероиди, трябва да се обмисли корекция на дозата на кортикостероидите за контрол на риска от хипотония.

Корекции на дозата

Не се препоръчва намаляване на дозата KIMMTRAK. KIMMTRAK трябва да се спре временно или да се прекрати, за да се овладеят нежеланите реакции, както е описано в таблица 1 и таблица 2.

Ако има съмнение за CRS, симптомите трябва да се идентифицират и да се лекуват своевременно в съответствие с препоръките в таблица 1. Вижте таблица 2 за насоки относно овладяването на остри кожни реакции.

Таблица 1: Определяне на степента на CRS и насоки за лечение

Степен на CRS*	Лечение
Степен 1 Температура ≥ 38 °C Липса на хипотония или хипоксия	<ul style="list-style-type: none">• Продължете лечението и осигурете симптоматично поддържащо лечение. Следете за увеличаване на тежестта на CRS.
Степен 2 Температура ≥ 38 °C Хипотония, която се коригира с течности и не налага употреба на вазопресори Необходимостта от кислород включва използване на назална канюла с нисък поток (доставяне на кислород ≤ 6 l/min) или т.нар „blow-by“ метод за доставяне на кислород, без директен контакт с лицето.	<ul style="list-style-type: none">• Продължете лечението и прилагайте болусно интравенозно течности и кислород чрез назална канюла с нисък поток или чрез „blow-by“ вдишване на кислород, според необходимостта.• Ако хипотонията и хипоксията не се подобрят в рамките на 3 часа или CRS се влоши, приложете висока доза кортикостероиди интравенозно (напр. 2 mg/kg/ден метилпреднизолон или еквивалент).• При персистиращ (продължаващ 2-3 часа) CRS степен 2 или при рецидив (възникване на CRS \geq степен 2 при повече от една доза) приложете премедикация с кортикостероиди (напр. дексаметазон 4 mg или еквивалент) поне 30 минути преди следващата доза

Степен на CRS*	Лечение
<p>Степен 3 Температура ≥ 38 °C</p> <p>Нужда от вазопресори със или без вазопресин</p> <p>Нужда от назална канюла с висок поток (доставяне на кислород > 6 l/min), обикновена кислородна маска или маска без обратно вдишване, или маска Venturi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Спрете временно KIMMTRAK, докато CRS и последствията от него отшумят • Приложете висока доза кортикостероиди интравенозно (напр. 2 mg/kg/ден метилпреднизолон или еквивалент). • Приложете тоцилизумаб според необходимостта <ul style="list-style-type: none"> - Тегло на пациента ≤ 30 kg: 12 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час - Тегло на пациента ≥ 30 kg: 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (максимална доза 800 mg) • Подновете KIMMTRAK на същото дозово ниво (т.е. не повишавайте дозата, ако CRS степен 3 се е развил по време на първоначално повишаване на дозата; подновете повишаването на дозата, когато дозировката се понася добре) • При CRS степен 3 приложете премедикация с кортикостероиди (напр. дексаметазон 4 mg или еквивалент) поне 30 минути преди следващата доза
<p>Степен 4 Температура ≥ 38 °C</p> <p>Нужда от многобройни вазопресори (с изключение на вазопресин)</p> <p>Нужда от положително налягане (напр. CPAP, BiPAP, интубиране и механична вентилация).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Прекратете трайно KIMMTRAK • Приложете кортикостероиди интравенозно (напр. 2 mg/kg/ден метилпреднизолон или еквивалент)

* Въз основа на консенсусните критерии за определяне на степента на CRS на Американското дружество за трансплантация и клетъчна терапия (ASTCT) (Lee et al. 2019).

Таблица 2: Препоръчително лечение и модификации на дозата при остри кожни реакции

Нежелани реакции	Тежест ^a	Лечение
Остри кожни реакции (вж. точка 4.4)	Степен 2	<ul style="list-style-type: none"> • Спрете временно КИММТРАК, докато степента стане ≤ 1 или състоянието се възстанови до изходно ниво. • Приложете схема на лечение за сърбеж (напр. неседативен дългодействащ антихистамин) • Приложете локално лечение с кортикостероиди за симптоматичен обрив, който не реагира на схемата за лечение на сърбеж. • При персистиращи симптоми приложете системни кортикостероиди • Подновете повишаването на дозата КИММТРАК, ако настоящата доза е по-малка от 68 μg или възобновете лечението при същото дозово ниво, ако повишаването на дозата е приключило
	Степен 3	<ul style="list-style-type: none"> • Спрете временно КИММТРАК докато степента стане ≤ 1 или състоянието се възстанови до изходно ниво. • Приложете локален кортикостероид или перорални кортикостероиди • При персистиращи реакции, които не реагират на перорални кортикостероиди, обмислете приложение на кортикостероиди интравенозно (напр. метилпреднизолон 2 mg/kg/ден или еквивалент). • Подновете КИММТРАК при същото дозово ниво (т.е. не повишавайте дозата, ако са възникнали кожни реакции степен 3 по време на първоначално повишаване на дозата; подновете повишаването на дозата, когато дозировката се понася добре)

	Степен 4	<ul style="list-style-type: none"> • Прекратете трайно KИММТРАК • Приложете кортикостероиди интравенозно (напр. метилпреднизолон 2 mg/kg/ден или еквивалент)
--	----------	--

^a Въз основа на общите терминологични критерии за нежелани реакции на Националния институт по ракови заболявания на САЩ (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версия 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на KИММТРАК при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години).

Бъбречно увреждане

Въз основа на анализи на ефикасността и безопасността не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция. Препоръки за дозата при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане не могат да бъдат дадени поради липса на фармакокинетични данни. Следователно дозирането при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане трябва да се прави с повишено внимание и внимателно наблюдение (вж. точка 5.2).

Пациенти с анамнеза на сърдечно заболяване

KИММТРАК не е проучен при пациенти с анамнеза на значимо сърдечно заболяване. Пациенти със сърдечно заболяване, удължен QT интервал и рискови фактори за сърдечна недостатъчност трябва да бъдат наблюдавани внимателно (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

KИММТРАК е за интравенозно приложение. Препоръчителният период за инфузия е 15 до 20 минути.

KИММТРАК трябва да се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, съдържащ човешки албумин за интравенозна инфузия. Всеки флакон KИММТРАК съдържа единична доза. Не разклащайте флакона KИММТРАК.

За указания относно разреждането и приложението на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

Първите три дози от лечението

Първите три дози KИММТРАК трябва да се приложат в болнични условия с нощен престой за наблюдение за признаци и симптоми на CRS в продължение на най-малко 16 часа. Жизнените показатели трябва да се наблюдават преди приложението на дозата и най-малко на всеки 4 часа до отзвучаване на симптомите. Ако е клинично показано, трябва да се прави по-често наблюдение или болничният престой да се удължи.

Ако пациентите получат хипотония степен 3 или 4 по време на която и да е от първите три инфузии на KИММТРАК, при следващите три инфузии, които се правят в извънболнични

условия, пациентите трябва да бъдат наблюдавани на всеки час в продължение на най-малко 4 часа.

Следващи дози от лечението

След като дозово ниво 68 µg се понася добре (т.е. без хипотония степен ≥ 2 , налагаща медицинска интервенция), следващите дози могат да се прилагат в подходящи извънболнични амбулаторни условия. Пациентите трябва да се наблюдават в продължение на най-малко 60 минути след всяка инфузия. При пациенти, които са получавали извънболнично лечение с KIMMTRAK в продължение на най-малко 3 месеца и не са имали прекъсвания по-големи от 2 седмици, при последващите дози извънболничното наблюдение след инфузия може да бъде намалено до минимум 30 минути.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

Повечето пациенти развиват CRS след инфузии на тебентафусп. Диагнозата CRS най-често се основава на появата на пирексия, последвана от хипотония и нечесто от хипоксия. Други често наблюдавани симптоми при CRS включват втрисане, гадене, повръщане, умора и главоболие.

В повечето случаи CRS започва в деня на инфузията с медиана на времето до отзвучаване 2 дни. Пирексия е установена в почти всички случаи на CRS и при тези пациенти като цяло повишаване на телесната температура се развива в рамките на първите 8 часа след инфузията на тебентафусп. CRS рядко (1,2 %) води до прекратяване на лечението.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци или симптоми на CRS поне 16 часа след първите три инфузии на тебентафусп в болнични условия с осигурен незабавен достъп до лекарствени продукти и реанимационна апаратура за лечение на CRS. Ако се наблюдава CRS, трябва да се започне своевременно лечение с поддържаща терапия, включваща антипиретици, вливане на течности, тоцилизумаб или кортикостероиди интравенозно, за да се избегне влошаване до тежки или животозастрашаващи събития, а наблюдението трябва да продължи до отшумяване на синдрома.

При следващите дози пациентите трябва да се наблюдават внимателно след лечението за ранно откриване на признаци и симптоми на CRS (вж. точка 4.2, „Начин на приложение“). При пациенти със съпътстващи заболявания, включително сърдечносъдови нарушения, може да има повишен риск от последствия, свързани със CRS.

Лечението с тебентафусп не е проучвано при пациенти с клинично значимо сърдечно заболяване (вж. точка 5.1). В зависимост от персистирането и тежестта на CRS, лечението с тебентафусп трябва да се спре временно или да се прекрати (вж. точка 4.2, таблица 1).

Остри кожни реакции

Има съобщения за остри кожни реакции при инфузия на тебентафусп, които може да са на основата на неговия механизъм на действие и на експресията на gp100 в нормалните

меланоцити в кожата. Острите кожни реакции включват основно обрив, пруритус, еритем и кожен едем (вж. точка 4.8).

Острите кожни реакции обикновено възникват след всяка от първите три инфузии на тебентафусп и тежестта и честотата им намаляват с времето. Повечето симптоми отшумяват без да се прилагат системни кортикостероиди и без да има каквито и да било дългосрочни последствия.

Острите кожни реакции могат да се лекуват с антихистамини и локални кортикостероиди. При персистиращи или тежки симптоми трябва да се обмисли приложение на системни кортикостероиди. Лечението на признаците и симптомите на кожни реакции може да наложи временно отлагане на приложението на следващите дози тебентафусп (вж. точка 4.2, таблица 2).

Сърдечно заболяване

Наблюдавани са сърдечни събития, като синусова тахикардия и аритмия, при пациенти, които са получавали лечение с тебентафусп (вж. точка 4.8). Пациенти с вече съществуващи сърдечносъдови нарушения може да са с повишен риск от последствия, свързани с CRS, и трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Всеки пациент с признаци или симптоми, съответстващи на сърдечни събития, трябва да бъде оценен и лекуван незабавно. Освен това трябва да се приложи подходящо лечение за подлежащ CRS като провокиращ фактор.

Има съобщения за случаи на удължен QT интервал след лечение с тебентафусп (вж. точка 4.8). Лечението с тебентафусп трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за предиспозиция към удължен QT интервал и при пациенти, които приемат лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала.

На всички пациенти трябва да се прави електрокардиограма (ЕКГ) преди и след лечението с тебентафусп през първите 3 седмици от лечението, а след това, както е клинично показано. Ако QTcF превишава 500 msec или има увеличение с ≥ 60 msec от изходната стойност лечението с тебентафусп трябва да се спре временно и пациентите трябва да бъдат лекувани за подлежащите провокиращи фактори, включително електролитни нарушения. Лечението с тебентафусп трябва да се възобнови, щом като QTcF интервалът се възстанови до < 500 msec или е < 60 msec от изходната стойност. В зависимост от персистирането и тежестта на сърдечното събитие и свързаните със CRS признаци и симптоми, лечението с тебентафусп трябва да се спре временно или да се прекрати (вж. точка 4.2, таблица 1).

Контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и в продължение на най-малко 1 седмица след последната доза от лечението с тебентафусп (вж. точка 4.6).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с тебентафусп.

Започването на лечение с тебентафусп води до преходно освобождаване на цитокини, което може да потисне ензимите CYP450. Най-висок риск от лекарствени взаимодействия съществува през първите 24 часа след приложение на първите три дози тебентафусп при пациенти, които получават съпътстващо субстрати на CYP450, особено такива с тесен терапевтичен индекс.

Тези пациенти трябва да се наблюдават за прояви на токсичност (напр. варфарин) или да се проследяват концентрациите на лекарствата (напр. циклоспорин). Дозата на съпътстващите лекарства трябва се коригира според необходимостта.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с тебентафусп и в продължение на най-малко 1 седмица след последната доза тебентафусп.

Бременност

Липсват данни от употребата на тебентафусп при бременни жени. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с тебентафусп при животни (вж. точка 5.3).

Тебентафусп не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Статусът по отношение на бременност при жени с репродуктивен потенциал трябва да се потвърди преди започване на лечение с тебентафусп.

Кърмене

Има недостатъчна информация за екскрецията на тебентафусп/метаболитите в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с тебентафусп.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания на фертилитета с тебентафусп (вж. точка 5.3). Ефектът на тебентафусп върху фертилитета при мъже и жени е неизвестен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тебентафусп не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с KИММТРАК, са синдром на освобождаване на цитокини (88%), обрив (85%), пирексия (79%), пруритус (72%), умора (66%), гадене (56%), втрисане (55%), болка в корема (49%), едем (49%), хипо-/хиперпигментация (48%), хипотония (43%), суха кожа (35%), главоболие (32%) и повръщане (34%).

Нежелани реакции са довели до трайно прекратяване на лечението при 4% от пациентите, лекувани с KИММТРАК. Най-честата нежелана реакция, водеща до прекратяване на лечението с KИММТРАК, е синдром на освобождаване на цитокини.

Нежелани реакции, които са станали причина за прекъсване приложението на поне една доза, са възникнали при 26% от пациентите, лекувани с KИММТРАК (получаващи доза ежеседмично) и са довели до пропускане на приложението с медиана от една доза. Нежеланите реакции, наложили прекъсване на приложението на дози при $\geq 2\%$ от пациентите, включват умора (3%; степен 1-3), пирексия (2,7%; степен 1-3), повишена аланин аминотрансфераза (2,4%; степен 1-4), повишена аспартат аминотрансфераза (2,4%; степен 1-3), болка в корема (2,1%; степен 1-3) и повишена липаза (2,1%; степен 1-3).

Нежелани реакции, водещи до промяна най-малко на една доза, са възникнали при 4,2% от пациентите в групата на лечение с KIMMTRAK. Нежеланите реакции, наложили промяна на дозата при $\geq 1\%$ от пациентите, са синдром на освобождаване на цитокини (1,9%; степен 1-3) и хипотония (1,1%; степен 2-4).

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 3 са обобщени нежеланите реакции, възникнали при 378 пациенти с метастатичен увеален меланом от две клинични проучвания (IMCgp100-102 и IMCgp100-202), които са получавали KIMMTRAK по препоръчителната схема на прилагане - 20 микрограма в Ден 1, 30 микрограма в Ден 8, 68 микрограма в Ден 15 и по 68 микрограма ежеседмично след това.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е изброена по системно-органен клас (СОК) по MedDRA на ниво предпочитан термин. Честотите на възникване на нежелани реакции са дефинирани по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$). Във всяка от групите според честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с монотерапия с KIMMTRAK

	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	
Чести	Назофарингит
Нарушения на имунната система	
Много чести	Синдром на освобождаване на цитокини ¹
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Намален апетит, хипомагнезиемия, хипонатриемия, хипокалциемия, хипокалиемия
Нечести	Тумор-лизис синдром
Психични нарушения	
Много чести	Инсомния
Чести	Тревожност
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие ² , замаяност, парестезии
Чести	Нарушение на вкуса
Сърдечни нарушения	
Много чести	Тахикардия ²
Чести	Аритмия ² , предсърдно мъждене ²
Нечести	Стенокардия ² , сърдечна недостатъчност ²
Съдови нарушения	
Много чести	Хипотония ² , зачервяване, хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	Кашлица, диспнея
Чести	Орофарингеална болка, хипоксия ²
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене ² , повръщане ² , диария, болки в корема, констипация, диспепсия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив, пруритус, суха кожа, хипо-/хиперпигментация ⁴ , еритем
Чести	Алопеция, нощно изпотяване

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Артралгия, болка в гърба, миалгия, болка в крайник
Чести	Мускулен спазъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия ² , умора ³ , втрисане ² , едем ⁵ , грипоподобно заболяване
Изследвания	
Много чести	Повишена аспартат аминотрансфераза, повишена аланин аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, повишена липаза, анемия, понижен брой лимфоцити, понижени фосфати в кръвта, повишен креатинин в кръвта
Чести	Повишена амилаза, , повишена гама-глутамилтрансфераза, повишен брой бели кръвни клетки, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена глюкоза в кръвта
Нечести	Електрокардиограма с удължен QT интервал

¹ CRS се потвърждава като се използват консенсусните критерии за определяне на степента на CRS на ASTCT (Lee et al. 2019). Предоставена е честотата на потвърдените случаи на CRS вместо на случаите на CRS, съобщени от изследователите.

² Някои от събитията могат да бъдат свързани със CRS или могат да бъдат отделно съобщени събития.

³ Включва умора и астения.

⁴ Включва придобита ахромотрихия, ефелиди, промяна в оцветяването на миглите, хипопигментация на миглите, промени в цвета на косата, лентиго, нарушение на пигментацията, депигментация на ретината, депигментация на кожата, промяна в цвета на кожата, хиперпигментация на кожата, хипопигментация на кожата, соларно лентиго, витилиго.

⁵ Включва едем на очите, оток на очите, едем на клепачите, периорбитален оток, периорбитален едем, оток на клепачите, фарингеален едем, едем на устните, оток на устните, едем на лицето, генерализиран едем, локализиран едем, едем, периферен едем, периферен оток, оток, оток на лицето.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

В клиничното проучване IMCgp100-202, синдром на освобождаване на цитокини (потвърден на базата на консенсуса за определяне на тежестта на ASTCT от 2019 г.) е възникнал при 89% от пациентите, лекувани с KIMMTRAK. Общата честота на CRS включва 12% събития степен 1, 76% степен 2 и 0,8% степен 3. Най-често наблюдаваните симптоми при CRS включват втрисане, гадене, повръщане, умора, хипотония и главоболие. Събития степен 3, които могат да се наблюдават във връзка със CRS включват тахикардия, хипоксия, стенокардия, предсърдно трептене и левокамерна дисфункция.

Повечето епизоди (84%) на CRS започват в деня на инфузията. Медианата на времето до отшумяване на CRS е 2 дни. CRS рядко (1,2%) води до прекратяване на лечението. Всички симптоми на CRS са обратими и в повечето случаи са лекувани с интравенозно приложение на течности, антипиретици или единична доза кортикостероид. Двама пациенти (0,8%) са получили тоцилизумаб.

Относно клиничното лечение на CRS, вижте точка 4.2, таблица 1.

Остри кожни реакции

В проучването IMCgp100-202 остри кожни реакции са възникнали при 91% от пациентите, лекувани с KИММТРАК, включително обрив от каквато и да било степен (83%), пруритус (69%), еритем (25%) и кожен едем (27%). Повечето кожни реакции са степен 1 (28%) или 2 (44%), а някои пациенти, лекувани с KИММТРАК, са имали събития степен 3 (21%). Пациентите с наблюдаван обрив често са съобщавали за обрив (55%), за макуло-папулозен обрив (31%) и кожна екسفолация (21%). Нежеланата реакция обрив степен 3 е съобщена при 5% от пациентите и включва обрив (2,4%) и макуло-папулозен обрив (1,6%).

Остри кожни реакции обикновено са възниквали след всяка от първите три инфузии на KИММТРАК, с намаляваща честота на реакциите \geq степен 3 (доза 1; 17%, доза 2; 10%, доза 3; 8%, доза 4; 3%). Медианата на времето до възникване на остри кожни реакции е 1 ден при пациентите, лекувани с KИММТРАК, а медианата на времето до подобрение до \leq степен 1 е 6 дни.

Относно клиничното лечение на остри кожни реакции вижте точка 4.2, таблица 2.

Повишени чернодробни ензими

В проучването IMCgp100-202, в което 95% от пациентите вече са имали чернодробни метастази, повишаване на АЛАТ/АСАТ до \geq степен 1 е наблюдавано при 65 % от пациентите, лекувани с KИММТРАК. Повишаване на билирубина е съобщено при 27% от пациентите и тези случаи са свързани основно с увеличаване на размера на чернодробните метастази. Повечето случаи на повишаване на АЛАТ/АСАТ до степен 3 или 4 по принцип са възникнали в рамките на първите 3 инфузии на KИММТРАК. Повечето пациенти, получили повишаване на АЛАТ/АСАТ до степен 3 или 4, са имали подобрение до \leq степен 1 в рамките на 7 дни.

Имуногенност

Антилекарствени антитела срещу тебентафусп вследствие на лечението (ADA) са открити съответно при 33% и 29% от пациентите, получаващи тебентафусп във всички дози в проучване IMCgp100-102 и проучване IMCgp100-202. Медианата на времето до започване на образуване на ADA е 6 до 9 седмици след началото на лечение с тебентафусп.

Няма данни за влияние на ADA върху безопасността или ефикасността на тебентафусп, въпреки че малкият брой пациенти, които са развили висок титър ADA, не позволяват да се направят категорични заключения относно клиничното им влияние.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Няма информация за случаи на предозиране с тебентафусп. При предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и веднага трябва да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: все още не е определен

Механизъм на действие

Тебентафусп е биспецифичен фузионен протеин, състоящ се от Т-клетъчен рецептор (T cell receptor, TCR; прицелен домен), слят с фрагмент на антияло, насочен към CD3 (кълъстер на диференциация 3; ефекторен домен). TCR краят се свързва с висок афинитет към gp100 пептид, представен от човешки левкоцитен антиген – A*02:01 (HLA-A*02:01) на клетъчната повърхност на туморните клетки на увеалния меланом, а ефекторният домен се свързва към CD3 рецептора върху поликлоналните Т клетки.

Когато TCR прицелният домен на тебентафусп се свърже към клетките на увеалния меланом се образува имунен синапс, а CD3 ефекторният домен се свързва към поликлоналните Т клетки. Имунният синапс води до пренасочване и активиране на поликлоналните Т клетки независимо от нативната им TCR специфичност. Активираният от тебентафусп поликлонални Т клетки освобождават възпалителни цитокини и цитолитични протеини, които водят до директен лизис на туморните клетки на увеалния меланом.

Фармакодинамични ефекти

След лечение с тебентафусп се наблюдава преходно и клинично незначимо намаление на броя на лимфоцитите в кръвта. Броят на лимфоцитите намалява в деня след първите 3 дози и се възстановява до изходното ниво преди следващите дози.

След лечение с тебентафусп се наблюдава преходно повишаване на серумните нива на провъзпалителни цитокини и хемокини в проби, взети след първите три дози. Пикови нива са наблюдавани между 8 и 24 часа след лечение с тебентафусп, но са се върнали към изходните преди следващите дози.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучване IMCgp100-202: Нелекуван преди това метастатичен увеален меланом

Проучване IMCgp100-202 е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване, което включва пациенти с метастатичен увеален меланом, положителни за HLA-A*02:01, които не са лекувани преди това със системна терапия. Не са допускани пациенти, получавали предходно системно лечение или локализирана (чернодробно насочена) терапия за метастатичен увеален меланом, с изключение на предшестваща хирургична резекция на олигометастатично заболяване. Пациентите са изключвани при наличие на симптоматични или нелекувани мозъчни метастази, симптоматична застойна сърдечна недостатъчност, QT интервал, коригиран по формулата на Fridericia (QTcF) > 470 msec или вроден синдром на дълъг QT интервал, остър миокарден инфаркт или нестабилна стенокардия, появили се преди по-малко от 6 месеца преди започване на лечението.

Пациентите са рандомизирани (2:1) да получават тебентафусп седмично чрез интравенозна инфузия според препоръчителната схема на прилагане индивидуално за пациента, съгласно точка 4.2 или лечение по избор на изследователя (пембролизумаб, ипилимумаб или дакарбазин) при одобрените дози на тези средства до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Пациентите са могли да получават лечение с тебентафусп, пембролизумаб или ипилимумаб след прогресия на заболяването, ако са клинично стабилни, имат клинична полза и не показват

признаци на неприемлива токсичност, според преценката на изследователя. Разрешавани са прекъсвания на лечението за не повече от 2 последователни седмици. Рандомизацията е стратифицирана по статус по отношение на лактат дехидрогеназа (LDH), известен прогностичен фактор за нерезектабилен или метастатичен УМ.

Първичният резултат за ефикасност е обща преживяемост (OS) при всички пациенти, рандомизирани в проучването. Оценки на тумора са правени на всеки 12 седмици. Допълнителен резултат за ефикасност е оценена от изследователя преживяемост без прогресия (PFS). Рандомизирани са общо 378 пациенти; 252 в групата на лечение с тебентафусп и 126 в групата на лечение по избор на изследователя (пембролизумаб: 82%; ипилимумаб: 12%; или дакарбазин: 6%). Медианата на възрастта е 64 години (диапазон 23 до 92 години), като 49,5% от пациентите са на възраст \geq 65 години, 87 % са бели и 50 % са от женски пол. Функционалният статус по ECOG на изходното ниво е 0 (72%), 1 (20,4%) или 2 (0,3%), 36% имат повишено ниво на LDH, а 95% имат чернодробни метастази.

В проучването IMCgp100-202 43% от пациентите получават лечение след прогресия с тебентафусп без нови идентифицирани сигнали за безопасност. Медианата на продължителността на лечение с тебентафусп след прогресия е 8 седмици. От всички инфузии с тебентафусп по време на проучването 21,5% са прилагани след прогресия.

След завършване на първичния анализ за ефикасност, на пациентите от групата на лечение по избор на изследователя е позволено да преминат на лечение с тебентафусп. При медиана на продължителността на проследяване 22,4 месеца, актуализираната OS е продължила да бъде в полза на групата на тебентафусп (KP = 0,58; 95% ДИ: 0,44; 0,77). По време на анализа 16 пациенти са преминали на лечение с тебентафусп.

Резултатите за ефикасност са обобщени в таблица 4 и на фигура 1.

Таблица 4: Резултати за ефикасност в проучване IMCgp100-202

Първични и вторични крайни точки	KIMMTRAK (N = 252)	Терапия по избор на изследователя (N = 126)
Обща преживяемост (OS)¹		
Брой смъртни случаи	87 (34,5%)	63 (50%)
Медиана в месеци (95% ДИ)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
КР (95% ДИ) ^{2, 4}	0,51 (0,37; 0,71)	
Стратифицирана log-rank р-стойност ²	p = < 0,0001	
Преживяемост без прогресия (PFS)^{3, 4}		
Брой (%) пациенти със събитие	198 (78,6%)	97 (77%)
Медиана в месеци (95% ДИ)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (95 % ДИ) ⁴	0,73 (0,58; 0,94)	
Стратифицирана log-rank р-стойност ²	p = 0,0139	
Степен на обективно повлияване (ORR)⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95% ДИ	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Пълен отговор (CR)	1 (0,4)	0
Частичен отговор (PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Стабилно заболяване (SD) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Медиана на продължителността на отговора		
Месеци (95% ДИ)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7;--)

ДИ = доверителен интервал, КР = коефициент на риск

¹ При предварително определен междинен анализ са наблюдавани 150 събития за OS, а границата за р-стойност за деклариране на ефикасност (0,006) е определена чрез функция за изразходване на алфа на Lan-Demets с граница тип O'Brien Fleming.

² Двустранна р-стойност въз основа на log rank тест, стратифицирана по LDH.

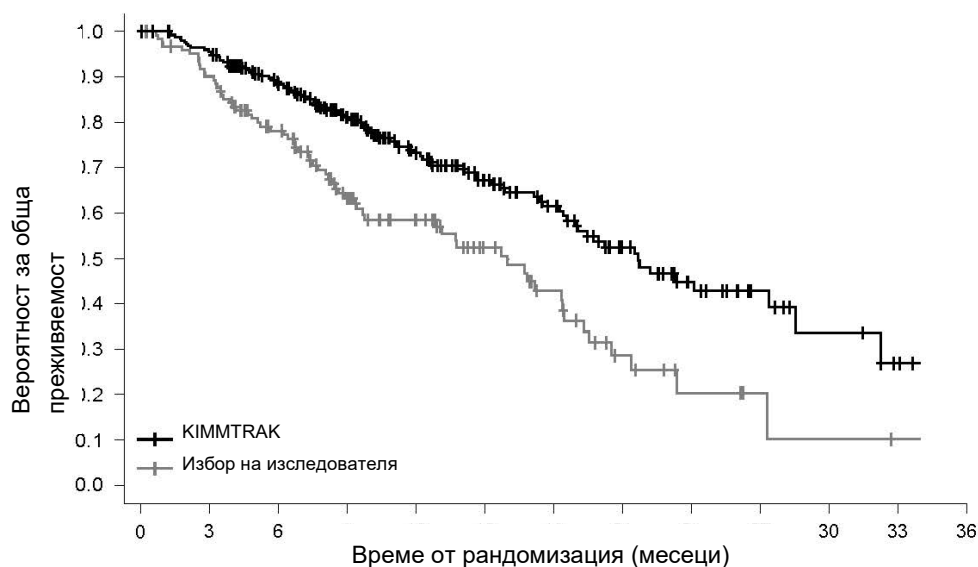
³ Според оценката на изследователя с използване на критериите по RECIST v1.1.

⁴ Коефициентът на риск е определен по модел за пропорционалност на риска, стратифициран по статус по отношение на LDH.

⁵ Въз основа на ≥ 24 седмици наблюдение.

⁶ Актуализирано въз основа на всички пациенти с възможност за най-малко 3 рентгенографски оценки

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier на общата преживяемост в проучването IMCgp100-202



Брой пациенти в риск

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36					
KIMMTRAK	252	242	221	197	167	132	109	90	71	59	44	33	22	17	9	6	5	0
Избор на изследователя	26	116	100	86	69	48	43	34	27	20	12	7	4	4	1	1	1	0

Проучване IMCgp100-102: Лекуван преди това метастатичен увеален меланом

Проучване IMCgp100-102 е открито многоцентрово проучване Фаза 2, проведено при 127 пациенти, които са лекувани по схемата на прилагане, препоръчана в точка 4.2. Изискването е пациентите да бъдат положителни за HLA-A*02:01. Пациентите са подходящи, ако са имали прогресия на заболяването след най-малко 1 или повече предходни линии на лечение, насочено към черен дроб или системна терапия, включително с имунни чекпойнт инхибитори при наличие на метастази. Пациентите са изключвани при клинично значимо сърдечно заболяване и наличие на симптоматични или нелекувани мозъчни метастази.

Основните измерители на резултата за ефикасност включват потвърден ORR, оценен от независим централен преглед (Independent Central Review, ICR) с използване на Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) в 1.1. Вторичните резултати за ефикасност включват PFS, DCR, DOR и OS.

Медианата на възрастта е 61 години, 50% са от женски пол, 99% са бели, функционалният статус по ECOG е 0 (70%) или 1 (30%), и 96 % от пациентите имат чернодробни метастази. Предходните лечения са включвали имунотерапия (73% от пациентите), включително имунни чекпойнт инхибитори (PD-1/PD-L1; 65%; CTLA-4; 31%) и лечение, насочено към черен дроб 45%. Резултатите за ефикасност от проучване IMCgp100-102 са обобщени в таблица 5.

Таблица 5: Резултати за ефикасност в проучване IMCgp100-102

Първични и вторични крайни точки	KIMMTRAK (N = 127)
Потвърдена степен на обективно повлияване (95% ДИ)	6 (4,7%) (1,8%; 10%)
Пълен отговор (CR)	0
Частичен отговор (PR)	6 (4,7%)
Стабилно заболяване (SD) ²	23 (18,1%)

Медиана на продължителността на отговора	
Месеци (95% ДИ)	8,7 (5,6; 24,5)

¹ Според оценка от независим централен преглед с използване на критериите по RECIST v1.1.

² Въз основа на ≥ 24 седмици наблюдение

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с KIMMTRAK във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на очен меланом (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на тебентафусп изглежда линейна и дозопропорционална в дозовия диапазон от 20 μg до 68 μg . След ежеседмична интравенозна инфузия при пациенти с метастатичен увеален меланом максималните плазмени концентрации (C_{max}) достигат 4,2 ng/ml - 13,7 ng/ml веднага в края на инфузията ($T = 0,5$ часа). Не се наблюдава кумулиране при ежеседмична схема на прилагане в таргетните терапевтични дози.

Разпределение

Тебентафусп няма екстензивно разпределение и показва обем на разпределение, сравним с обема на кръвта (5,25 l).

Биотрансформация

Метаболитният път на тебентафусп не е охарактеризиран. Подобно на други терапевтични средства, които представляват протеини, се очаква тебентафусп да се разгради до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболитни пътища.

Елиминиране

Екскрецията на тебентафусп не е напълно охарактеризирана. Поради размера молекулата му, който е близък до праговия размер, при който той не подлежи на гломерулна филтрация, малки количества тебентафусп може да се екскретират в урината.

След приложение на тебентафусп при пациенти с метастатичен увеален меланом, изчисленият системен клирънс е 4,29 l/ден, с терминален полуживот 6 до 8 часа.

Специални популации

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че няма значим ефект на теглото (43 до 163 kg), пола, расата и възрастта (23 до 91 години) върху клирънса на тебентафусп.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания на тебентафусп при пациенти с бъбречно увреждане.

Не е установено влияние върху показателите за безопасност или ефикасност при пациенти с лека (кретининов клирънс [CrCL] в диапазона от 60 до 89 ml/мин) до умерена (CrCL в диапазона от 30 до 59 ml/мин) степен на бъбречно увреждане и не се препоръчват корекции на дозата. Има ограничени данни за пациенти (< 5%) с умерена степен на бъбречно увреждане и

няма налична информация за пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL < 30 ml/мин).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания на тебентафусп при пациенти с чернодробно увреждане. Популационните ФК анализи показват, че повишените нива на АЛАТ/АСАТ на изходното ниво и по време на лечение не влияят върху фармакокинетиката на тебентафусп. Не се препоръчват корекции на дозата въз основа на нивата на АЛАТ/АСАТ.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Тебентафусп е специфичен човешки протеин и няма подходящ животински вид, при който би могла да се изпитва неклиничната токсикология на тебентафусп.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност, генотоксичност или репродуктивна токсичност и токсичност за развитието с тебентафусп.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина монохидрат (Е 330)
Динатриев хидрогенфосфат (Е 339)
Манитол (Е 421)
Трехалоза
Полисорбат 20 (Е 432)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години.

След отваряне

От микробиологична гледна точка, веднъж отворен, лекарственият продукт трябва да се разрежи и влее незабавно.

След приготвяне на инфузионния разтвор

Химическа и физична стабилност по време на употреба е демонстрирана в продължение на до 24 часа при 2°C до 8 °C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C – 8 °C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклен флакон тип I с бромобутилова гумена запушалка и отчупващо се капаче от алуминий/пластмаса, съдържащ 0,5 ml концентрат.

Опаковка с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Общи предпазни мерки

Инфузионният разтвор трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва подходяща асептична техника по време на цялата работа с този лекарствен продукт.

Използвайте асептична техника за разреждане и приготвяне на разтворите за прилагане.

Не трябва да се използват затворени системи при приготвяне на антинеопластични парентерални продукти (Closed system transfer devices, CSTDs) за приготвяне на доза инфузионен разтвор KIMMTRAK

Парентералните лекарствени продукти и инфузионните сакове трябва да се проверят визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета преди приложение, когато разтворът и опаковката го позволяват.

Приготвяне

KIMMTRAK трябва да се разрежи преди интравенозно приложение.

Уверете се, че следните консумативи са налични преди приготвяне на готов за приложение KIMMTRAK:

- Стерилни спринцовки с обем 1 ml с градуирана маркировка през 2 десетични знака.
- Стерилни игли.
- Човешки албумин; използвайте концентрация, каквато е налична във Вашия регион. Концентрациите могат да бъдат, но да не се ограничават до 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l).
- Инфузионен сак с обем 100 ml, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор:
 - Инфузионният сак трябва да е направен от полиолефини (PO) [например полиетилен (PE) и полипропилен (PP)] или поливинил хлорид (PVC).
- Стерилен, непирогенен инфузионен комплект с вграден в системата филтър с размер 0,2 микрона с ниско свързване с протеини за приложение на готовия разтвор в инфузионния сак.

Разреждане и приложение

Приготвянето на готовата за приложение доза KIMMTRAK ще премине през процес от 2 стъпки:

Стъпка 1: Подготвяне на инфузионния сак

Като прилагате асептична техника, подгответе инфузионния сак по следния начин:

- a. С помощта на спринцовка с обем 1 ml и стерилна игла изтеглете изчисления обем човешки албумин в спринцовката (вж. таблица 6 по-долу) и го добавете в инфузионния сак с обем 100 ml, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се получи крайна концентрация на човешки албумин между 225 µg/ml и 275 µg/ml.

Таблица 6: Примери за видове концентрация на човешки албумин и приемливи обеми за изтегляне

Концентрация на човешки албумин	Приемлив диапазон на обема, който да се добави в инфузионен сак с обем 100 ml, за да се постигне концентрация на човешки албумин между 225 µg/ml и 275 µg/ml
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml до 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml до 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml до 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml до 0,11 ml)

- b. Хомогенизирайте внимателно разредения разтвор, като изпълните следващите стъпки:
 - i. Обърнете инфузионния сак така, че входният порт да бъде разположен в горната част на сака и потупайте страничната повърхност на тръбичките на порта, за да се уверите, че в общия разтвор е преминало останалото в тръбичките количество разтвор.
 - ii. Смесете чрез внимателно завъртане на сака по дължина на 360 градуса от обърнатото положение най-малко 5 пъти. **НЕ разклащайте инфузионния сак.**
 - iii. Повторете (i) и (ii) още три пъти.

Стъпка 2: Приготвяне на KIMMTRAK инфузионен разтвор

- c. С помощта на спринцовка с обем 1 ml и стерилна игла изтеглете необходимия обем KIMMTRAK 100 микрограма/0,5 ml според това каква доза е необходима (показана в таблица 7 по-долу) и го добавете в приготвения инфузионен сак с обем 100 ml, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор плюс човешки албумин.
- d. НЕ промивайте иглата и спринцовката при прехвърляне. Изхвърлете флакона, съдържащ неизползваната част KIMMTRAK в съответствие с местните изисквания. Не използвайте един флакон за приготвяне на повече от една доза.

Таблица 7: Обем KIMMTRAK, необходим за добавяне в инфузионния сак

Ден на лечение	Доза (µg) KIMMTRAK	Обем (ml) KIMMTRAK
Ден 1	20	0,10
Ден 8	30	0,15
Ден 15 и ежеседмично след това	68	0,34

- e. Смесете съдържанието на инфузионния сак, следвайки същата процедура, указана в Стъпка 1б.

Приложение

- Прилагайте KIMMTRAK само като интравенозна инфузия.
- Приложете инфузията веднага в продължение на 15 до 20 минути през специално предназначена за това интравенозна система. Трябва да се използва стерилен, непирогенен инфузионен комплект с вграден в системата филтър с размер 0,2 микрона с

ниско свързване с протеини. Приложете на пациента цялото съдържание на инфузионния сак с KИММТРАК.

- При завършване на инфузията на KИММТРАК промийте инфузионната система с достатъчен обем стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да е сигурно, че е приложено цялото съдържание на инфузионния сак. Не прилагайте KИММТРАК като интравенозна инжекция или болус. Не смесвайте KИММТРАК с други лекарства и не прилагайте други лекарства през същата интравенозна система.

Съхранение на приготвения инфузионен сак

- KИММТРАК не съдържа консервант. Приготвеният в инфузионния сак разтвор трябва да се приложи в рамките на 4 часа от момента на приготвяне, което включва времето на инфузия. По време на 4-часовия прозорец температурата на инфузионния сак с KИММТРАК трябва да се запази под 30 °C.
- Ако не се използва веднага, съхранявайте инфузионния сак с KИММТРАК в хладилник при 2 °C до 8 °C в продължение на до 24 часа от момента на приготвяне, което включва времето за достигане до стайна температура на инфузионния сак и продължителността на инфузията.
- След като веднъж се извади от хладилника, инфузионният сак с KИММТРАК не трябва да се поставя обратно в хладилника. Изхвърлете неизползвания разтвор KИММТРАК след препоръчителното време на съхранение.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1630/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

ProPharma Group The Netherlands B.V.,
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Нидерландия

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на KИММТРАК във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПУУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата с Националния компетентен орган.

Обучителната програма има за цел да наблегне върху процеса на наблюдение и да подпомагане своевременното диагностициране и овладяване на синдром на освобождаване на цитокини (CRS), за да се намали неговата тежест.

ПУУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която KИММТРАК е пуснат на пазара, всички медицински специалисти и пациенти, които се очаква да предписват или използват KИММТРАК, имат достъп до/са получили следните обучителни материали:

- Обучителен материал за лекари
- Информационен пакет за пациенти

Обучителни материали за лекари:

- Кратката характеристика на продукта
- Наръчник за лечение за медицински специалисти

Наръчник за лечение за медицински специалисти:

- Подробни указания за наблюдение на пациентите при първите три инфузии и при следващи инфузии.
- Подробни указания за начина за намаляване на риска от хипотония, свързана със CRS.
- Описание на симптомите на CRS, включително тежест, честота, време до начало, лечение и отшумяване, при пациенти, лекувани с KИММТРАК.
- Подробни указания за лечение на CRS въз основа на степента на тежест, включително препоръка за приложение на премедикация с кортикостероиди при CRS степен 2, който персистира или рецидивира, или при всеки CRS степен 3.
- Описание на графика за провеждане на ЕКГ и изисквания по отношение на лечението въз основа на резултатите от ЕКГ.
- Препоръка пациентите със сърдечно заболяване, удължен QT интервал и рискови фактори за сърдечна недостатъчност да бъдат наблюдавани внимателно.
- Информация за важноста да се информират пациентите относно риска от CRS и необходимостта веднага да се свържат със своя лекар или медицинска сестра, ако развият симптоми на CRS.
- Информация за важноста да се съобщават нежелани реакции с подробности за начина на съобщаване.

Информационен пакет за пациенти:

- Листовка
- Наръчник за пациенти

Наръчник за пациенти:

- Информация относно риска от развитие на CRS, свързан с приложението на KИММТРАК, с описание на симптомите.
- Информация за важноста веднага да се свържат с лекар или медицинска сестра, ако пациентът развие симптоми на CRS.
- Подробна информация за това какво трябва да очаква пациентът по отношение на графика за наблюдение.
- Информация за важноста да се съобщават нежелани реакции с подробности за начина на съобщаване.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КИММТРАК 100 микрограма/0,5 ml концентрат за инфузионен разтвор
тебентафусп

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон с 0,5 ml съдържа 100 микрограма тебентафусп

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лимонена киселина монохидрат (Е 330), динатриев хидрогенфосфат (Е 339), манитол (Е 421), трехалоза, полисорбат 20 (Е 432) и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C – 8 °C).
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1630/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

КИММТРАК 100 µg/0,5 ml стерилен концентрат
тебентафусп
i.v. приложение след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

КИММТРАК 100 микрограма/0,5 ml концентрат за инфузионен разтвор тебентафусп (tebentafusp)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява КИММТРАК и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен КИММТРАК
3. Как се прилага КИММТРАК
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате КИММТРАК
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява КИММТРАК и за какво се използва

КИММТРАК съдържа активното вещество **тебентафусп**. Тебентафусп е противораково лекарство, което включва два различни белтъка, слети един с друг. Единият от тези белтъци разпознава и се прикрепва към антиген (прицелен белтък), наречен „gp100“. Gp100 присъства в голямо количество в раковите клетки на увеалния меланом. Другият белтък разпознава и се прикрепва към белтък, наречен CD3. CD3 се открива в определени клетки на имунната система на организма. Като се свързва с gp100 и CD3, КИММТРАК активира имунната Ви система да разпознава и разрушава раковите клетки.

КИММТРАК се използва за лечение на възрастни пациенти с рядък вид рак на окото, наречен „увеален меланом“. Лекарството се използва, когато увеалният меланом се е разраснал въпреки локалното лечение или се е разпространил в други части на организма.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен КИММТРАК

Не използвайте КИММТРАК, ако сте **алергични** към тебентафусп или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако не сте сигурни дали сте алергични към някоя от съставките, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен КИММТРАК.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен КИММТРАК относно всички Ваши заболявания, включително ако имате някое от следните:

- сърдечни проблеми, включително промяна в електрическата активност на сърцето (удължаване на QT интервала)

Преди започване на лечението Вашият лекар може да Ви направи изследване на кръвта, т.нар. HLA генотипизиране, за да определи дали KИММТРАК е подходящ за Вас.

Кажете на Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен KИММТРАК, ако сте на лечение с кортикостероиди за надбъбречна недостатъчност (известна и като „болест на Адисон“). Може да е необходимо Вашият лекар да коригира дозата на кортикостероидите, докато се лекувате с KИММТРАК.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра или потърсете спешна медицинска помощ, ако имате някоя от следните нежелани реакции по време на или след Вашето лечение:

- повишена температура, световъртеж, замаяване. Това може да са симптоми на сериозно състояние, наречено **синдром на освобождаване на цитокини**. Други симптоми, характерни за синдрома на освобождаване на цитокини са затруднено дишане, гадене, повръщане, умора, болка в мускулите, болка в ставите, подуване, ниско кръвно налягане, ускорен пулс или главоболие.
- сърбеж по кожата, обрив, тежка уртикария (сърбящи отоци под кожата), белеца се или лющеща се кожа, или подуване на тялото и/или кожата около очите, които могат да бъдат симптоми на **кожни реакции**.
- сърдечни проблеми, като ускорен или неравномерен пулс, или промяна в електрическата активност на сърцето, която може да причини сериозни ритъмни нарушения на сърцето, които може да се проявят със сърцебиене, задух, световъртеж или замаяване, или болка в гръдния кош.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават за признаци и симптоми на тези реакции по време на и след всяка приложена доза. Ако реакциите са тежки лечението Ви може да бъде спряно временно и да се започне отново, когато се почувствате по-добре.

Деца и юноши

Не прилагайте това лекарство при деца под 18-годишна възраст. Това се дължи на факта, че има ограничена информация за това как действа то в тази възрастова група.

Други лекарства и KИММТРАК

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Бременност

KИММТРАК не трябва да се използва по време на бременност, освен ако Вие и Вашия лекар сте на едно мнение, че ползата от използването на това лекарство надвишава потенциалните рискове. Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви направят тест за бременност, преди да започнете лечение с KИММТРАК. Ако забременеете по време на лечение с KИММТРАК, информирайте веднага Вашия лекар или медицинска сестра.

Контрацепция

Ако сте жена и сте в детеродна възраст, трябва да използвате ефективно средство против забременяване (контрацепция), за да избегнете бременност по време на лечението с KИММТРАК и в продължение на най-малко 1 седмица след последната Ви доза. Обсъдете с Вашия лекар най-подходящите методи против забременяване.

Кърмене

Не трябва да кърмите по време на лечение с KИММТРАК. Не е известно дали KИММТРАК преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е КИММТРАК да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини. Ако не се чувствате добре, докато се лекувате с това лекарство, не трябва да шофирате или да работите с машини, докато не се почувствате отново добре.

КИММТРАК съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага КИММТРАК

Това лекарство ще Ви бъде прилагано от лекар или медицинска сестра в болница или извънболнични условия.

Може да Ви бъдат прилагани течности чрез вливане (капково) преди всяко вливане на КИММТРАК, за да се предотврати понижаването на кръвното налягане поради синдром на освобождаване на цитокини (вижте точка 2 и 4).

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви прилагат КИММТРАК чрез (капково) вливане във вена (интравенозно) в продължение на 15 до 20 минути. КИММТРАК ще Ви бъде прилаган **веднъж седмично**, докато лекарят счита, че имате полза от лечението.

Препоръчителната доза КИММТРАК е:

- Ден 1: 20 микрограма
- Ден 8: 30 микрограма
- Ден 15: 68 микрограма

След това веднъж седмично: 68 микрограма

Първите три дози ще Ви бъдат приложени в болница. Ще бъдете наблюдавани за нежелани реакции по време на лечението и в продължение на **най-малко 16 часа** след всяка доза.

Ако първите три дози не водят до никакви сериозни нежелани реакции или такива, които не могат да се овладеят, следващите дози могат да бъдат прилагани в извънболнични условия. Ще бъдете наблюдавани за нежелани реакции по време на лечението и в продължение на най-малко 60 минути след всяка доза. Ако сте получавали лечение с КИММТРАК в извънболнични условия в продължение на най-малко 3 месеца, без да е имало прекъсване по-дълго от 2 седмици, времето за наблюдение след всяка доза може да бъде намалено до най-малко 30 минути.

Ако пропуснете посещение за приложение на следващата Ви доза КИММТРАК, свържете се с Вашия лекар или медицинска сестра колкото е възможно по-скоро, за да насрочите отново посещение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра или потърсете спешна медицинска помощ, ако получите някоя от следните много чести нежелани реакции по време на или след Вашето лечение:

- Повишена температура, замайване. Това може да са симптоми на сериозно състояние, наречено „синдром на освобождаване на цитокини“. Други симптоми, характерни за синдрома на освобождаване на цитокини са затруднено дишане, гадене, повръщане, умора, болка в мускулите, болка в ставите, подуване, ниско кръвно налягане, ускорен пулс или главоболие. Тези симптоми възникват най-вече след първите три вливания.
- Сърбеж по кожата, обрив, тежка уртикария (сърбящи отоци под кожата), белеща се или лющеща се кожа, подуване на тялото и/или кожата около очите, които могат да бъдат симптоми на кожни реакции. Тези симптоми възникват най-вече след първите три вливания.
- Сърдечни проблеми като ускорен или неравномерен пулс или промяна в електрическата активност на сърцето, която може да причини сериозни ритъмни нарушения на сърцето, които може се проявяват със сърцебиене, задух, световъртеж или замайване, или болка в гърдите.

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Намален апетит
- Боцкане, мравучкане или изтръпване в която и да било част на тялото
- Кашлица
- Диария
- Запек
- Лошо храносмилане
- Болка в стомаха
- Втрисане
- Нарушен сън (безсъние)
- Грипоподобни симптоми
- Невъзможност за заспиване
- Зачервяване на кожата
- Високо кръвно налягане
- Сухота на кожата
- Промени в цвета на кожата
- Зачервяване на кожата
- Понижено ниво на фосфати в кръвта
- Понижено ниво на магнезий в кръвта
- Понижено ниво на натрий в кръвта
- Понижено ниво на калций в кръвта
- Понижено ниво на калий в кръвта
- Понижен хемоглобин в кръвта
- Повишени нива на чернодробни ензими в кръвта, което може да е признак на чернодробни проблеми
- Повишени нива на билирубин в кръвта, което може да е признак на чернодробни проблеми
- Повишено ниво на панкреатичния ензим липаза в кръвта, което може да е признак на проблеми с панкреаса
- Понижено ниво на белите кръвни клетки в кръвта
- Болка в гърба, ръцете или краката

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Инфекция на носа и гърлото
- Болка в устата и гърлото
- Косопад
- Прекомерно изпотяване през нощта
- Тревожност

- Промени във вкуса
- Променен или неравномерен сърдечен ритъм
- Задух
- Мускулни спазми
- Повишено ниво на панкреатичния ензим амилаза в кръвта
- Повишено ниво на креатинин в кръвта, което може да е признак на бъбречни проблеми
- Повишено ниво на чернодробния ензим гама-глутамилтрансфераза в кръвта
- Повишено ниво на белите кръвни клетки в кръвта
- Повишено ниво на чернодробните ензими в кръвта
- Повишено ниво на алкална фосфатаза в кръвта
- Повишено ниво на глюкоза в кръвта

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Повишени нива на калий, фосфати и пикочна киселина в кръвта, които са признаци на умирање на ракови клетки
- Дискомфорт или болка в гръдния кош, което може да е признак на сърдечни проблеми
- Сърдечна недостатъчност (задух, дискомфорт в гръдния кош, подуване на краката и глезените)
- Промени в електрическата активност на сърцето, които могат да доведат до сериозни ритъмни нарушения на сърцето.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате KIMMTRAK

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворените флакони трябва да се съхранява при 2 °C до 8 °C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Ако не се използва веднага, приготвеният инфузионен разтвор може да се съхранява под 30 °C в продължение на до 4 часа или при 2 °C до 8 °C в продължение на 24 часа от момента на приготвяне/разреждане до края на приложението.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими признаци на влошаване на качеството (т.е. наличие на видими частици, промяна в цвета).

Не съхранявайте неизползвано лекарство за повторна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа KIMMTRAK

- Активното вещество е тебентафусп. Един флакон с 0,5 ml концентрат съдържа 100 микрограма тебентафусп.
- Другите съставки са лимонена киселина монохидрат (E 330), динатриев хидрогенфосфат (E 339), манитол (E 421), трехалоза, полисорбат 20 (E 432) и вода за инжекции (вижте точка 2).

Как изглежда KIMMTRAK и какво съдържа опаковката

KIMMTRAK концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е бистър, безцветен до леко жълтеникав разтвор в еднодозов флакон.

Опаковката представлява 1 стъклен флакон в картонена опаковка.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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/Irska/Írország/Írland/Irlanda/Airija/Īrija/L-
Irlanda/Ierland/Irlandia/Írsko/Irska

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

EL:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Важно: Моля вижте Кратката характеристика на продукта (КХП) преди употреба.

Общи предпазни мерки

Инфузионният разтвор трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва подходяща асептична техника по време на цялата работа с този лекарствен продукт.

Не трябва да се използват затворени системи при приготвяне на антинеопластични парентерални продукти (Closed system transfer devices, CSTDs) за приготвяне на доза инфузионен разтвор KIMMTRAK.

Парентералните лекарствени продукти и инфузионните сакове трябва да се проверят визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета преди приложение, когато разтворът и опаковката го позволяват.

Приготвяне

KIMMTRAK трябва да се разрежда преди интравенозно приложение. Всеки флакон KIMMTRAK е предназначен само за еднократна употреба. НЕ разклащайте флакона KIMMTRAK.

Уверете се, че следните консумативи са налични преди приготвяне на готов за приложение KIMMTRAK:

- Стерилни спринцовки с обем 1 ml с градуирана маркировка през 2 десетични знака.
- Стерилни игли.
- Човешки албумин; използвайте концентрация, каквато е налична във Вашия регион. Концентрациите могат да включват, но да не се ограничават до 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l).
- Инфузионен сак с обем 100 ml, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
 - Инфузионният сак трябва да е направен от полиолефини (PO) [например полиетилен (PE) и полипропилен (PP)] или поливинил хлорид (PVC).
- Стерилен, непирогенен инфузионен комплект с вграден в системата филтър с размер 0,2 микрона с ниско свързване с протеини за приложение на готовия разтвор в инфузионния сак.

Разреждане и приложение

Приготвянето на готовата за приложение доза KIMMTRAK ще премине през процес от 2 стъпки:

Стъпка 1: Подготвяне на инфузионния сак

Като прилагате асептична техника, подгответе инфузионния сак по следния начин:

- a. С помощта на спринцовка с обем 1 ml и стерилна игла изтеглете изчисления обем човешки албумин в спринцовката (вижте таблица 1 по-долу) и го добавете в инфузионния сак с обем 100 ml, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се получи крайна концентрация на човешки албумин между 225 µg/ml и 275 µg/ml.

Таблица 1: Примери за видове концентрация на човешки албумин и приемливи обеми за изтегляне

Концентрация на човешки албумин	Приемлив диапазон на обема, който да се добави в инфузионен сак с обем 100 ml, за да се постигне концентрация на човешки албумин между 225 µg/ml и 275 µg/ml
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml до 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml до 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml до 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml до 0,11 ml)

- b. Хомогенизирайте внимателно разредения разтвор, като изпълните следващите стъпки:
- Обърнете инфузионния сак така, че входният порт да бъде разположен в горната част на сака и потупайте страничната повърхност на тръбичките на порта, за да се уверите, че в общия разтвор е преминало останалото в тръбичките количество разтвор.
 - Смесете чрез внимателно завъртане на сака по дължина на 360 градуса от обърнатото положение най-малко 5 пъти. **НЕ разклащайте инфузионния сак.**
 - Повторете (i) и (ii) още три пъти.

Стъпка 2: Приготвяне на KИММТРАК инфузионен разтвор

- С помощта на спринцовка с обем 1 ml и стерилна игла изтеглете необходимия обем KИММТРАК 100 микрограма/0,5 ml според това каква доза е необходима (показана в таблица 2 по-долу) и го добавете в приготвения инфузионен сак с обем 100 ml, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор плюс човешки албумин.
- НЕ промивайте иглата и спринцовката при прехвърляне. Изхвърлете флакона, съдържащ неизползваната част KИММТРАК в съответствие с местните изисквания. Не използвайте един флакон за приготвяне на повече от една доза.

Таблица 2: Обем KИММТРАК, необходим за добавяне в инфузионния сак

Ден на лечение	Доза (µg) KИММТРАК	Обем (ml) KИММТРАК
Ден 1	20	0,10
Ден 8	30	0,15
Ден 15 и ежеседмично след това	68	0,34

- Смесете съдържанието на инфузионния сак, следвайки същата процедура, указана в Стъпка 1б.

Приложение

- Прилагайте KИММТРАК само като интравенозна инфузия.
- Приложете инфузията веднага в продължение на 15 до 20 минути през специално предназначена за това интравенозна система. Трябва да се използва стерилен, непирогенен инфузионен комплект с вграден в системата филтър с размер 0,2 микрона с ниско свързване с протеини. Приложете на пациента цялото съдържание на инфузионния сак с KИММТРАК.
- При завършване на инфузията на KИММТРАК промийте инфузионната система с достатъчен обем стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да е сигурно, че е приложено цялото съдържание на инфузионния сак. Не прилагайте KИММТРАК като интравенозна инжекция или болус. Не смесвайте KИММТРАК с други лекарства и не прилагайте други лекарства през същата интравенозна система.

Съхранение на приготвения инфузионен сак

- КИММТРАК не съдържа консервант. Приготвеният в инфузионния сак разтвор трябва да се приложи в рамките на 4 часа от момента на приготвяне, което включва времето на инфузия. По време на 4-часовия прозорец температурата на инфузионния сак с КИММТРАК трябва да се запази под 30 °С.
- Ако не се използва веднага, съхранявайте инфузионния сак с КИММТРАК в хладилник при 2 °С до 8 °С в продължение на до 24 часа от момента на приготвяне, което включва времето за достигане до стайна температура на инфузионния сак и продължителността на инфузията.
- След като веднъж се извади от хладилника, инфузионният сак с КИММТРАК не трябва да се поставя обратно в хладилника. Изхвърлете неизползвания разтвор КИММТРАК след препоръчителното време на съхранение.