

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KIMMTRAK 100 mikrogrammi / 0,5 ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 0,5 ml viaal sisaldab 100 mikrogrammi tebentafuspi, mis vastab lahjendamiseelsele kontsentratsioonile 200 µg/ml.

Tebentafusp on liitvalk, mis on toodetud *Escherichia coli* rakkudes rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge, värvitu kuni kergelt kollakas lahus üheannuselises viaalis.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

KIMMTRAK monoterapiana on näidustatud inimese leukotsüütide antigeeni (*human leukocyte antigen*, HLA) A*02:01 positiivsetele silma soonkesta mitteopereeritava või metastaatilise melanoomiga täiskasvanud patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

KIMMTRAK'i manustamist peab juhendama ja jälgima vähivastaste ainete kasutamise kogemusega arst, kes on valmis ravima tsütokiinide vabanemise sündroomi tingimustes, kus on kohe saadaval kõik nõutavad elustamisvahendid. Haiglaravi on soovitatav vähemalt kolme esimese KIMMTRAK'i infusiooni puhul (vt lõik 4.4).

KIMMTRAK'iga ravitavatel patsientidel peab olema HLA-A*02:01 genotüüp, mille määramiseks on kasutatud valideeritud HLA-genotüüpiseerimise analüüsi.

Annustamine

KIMMTRAK'i soovitatav annus on 1. päeval 20 mikrogrammi, 8. päeval 30 mikrogrammi, 15. päeval 68 mikrogrammi ja seejärel 68 mikrogrammi üks kord nädalas (vt lõik 6.6). Ravi KIMMTRAK'iga tuleb jätkata seni, kuni patsient saab sellest kliinilist kasu ja puudub vastuvõetamatu toksilisus (vt lõik 5.1).

Premedikatsioon

Tsütokiinide vabanemise sündroomiga (*cytokine release syndrome*, CRS) seotud hüpotensiooni tekkeriski minimeerimiseks tuleb enne KIMMTRAK'i infusiooni alustamist manustada intravenoosselt vedelikke, võttes aluseks patsiendi kliinilise seisundi ja ringleva vere mahu.

Olemasoleva neerupeatuste puudulikkusega patsientidel, kes saavad säilitusravi süsteemsete kortikosteroididega, tuleb kaaluda hüpotensiooni tekkeriski vähendamiseks kortikosteroidide annuse kohandamist.

Annuse kohandamine

KIMMTRAK'i annuse kohandamine ei ole soovitatav. Kõrvaltoimete leevendamiseks tuleb ravi KIMMTRAK'iga ajutiselt peatada või jäädavalt lõpetada, nagu on selgitatud tabelis 1 ja tabelis 2.

CRS-i kahtluse korral tuleb tuvastada sümptomid ja neid kohe ravida, järgides tabelis 1 toodud soovitusi. Ägedate nahareaktsioonide ravisuuniste kohta vt tabel 2.

Tabel 1. CRS-i astme määramise ja ravi suunis

CRS-i aste*	Ravi
1. aste Kehatemperatuur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ Hüpotensiooni ega hüpoksiat ei ole	Ravi tuleb jätkata ja patsienti tuleb ravida sümptomaatiliselt. Jälgida CRS-i süvenemise suhtes.
2. aste Kehatemperatuur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ Hüpotensioon, mis leeveneb vedeliku manustamisega ega vaja ravi vasopressoritega Hapnikuvajaduse rahuldab madala pealevooluga hapnik ninakanüülist (hapniku voolukiirus $\leq 6\text{ l/min}$) või vabavooluna	- Ravi tuleb jätkata ning vajaduse korral teha vedelike intravenoosseid boolusinfusioone ja manustada hapnikku kas madala pealevooluga läbi ninakanüüli või vabavooluna. - Kui hüpotensioon ja hüpoksia 3 tunni jooksul ei leevene või CRS süveneb, tuleb manustada suurtes annustes intravenoosset kortikosteroidi (nt 2 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas või samaväärset ravimit). 2. astme CRS-i korral, mis on püsiv (kestab 2...3 tundi) või korduv (≥ 2. astme CRS tekib enam kui ühe annuse korral), tuleb teha premedikatsiooni kortikosteroidiga (nt 4 mg deksametasooni või samaväärset ravimit) vähemalt 30 minutit enne KIMMTRAK'i järgmise annuse manustamist.

CRS-i aste*	Ravi
3. aste Kehatemperatuur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ Vajalik on vasopressor koos vasopressiiniga või ilma Hapnikuvajaduse rahuldamiseks on vaja manustada kõrge pealevooluga hapnikku ninakanüüli (hapniku voolukiirus $> 6\text{ l/min}$), näomaski, hapnikumaski või Venturi maski kaudu.	- Ravi KIMMTRAK'iga tuleb ajutiselt peatada kuni CRS-i ja selle tagajärgede taandumiseni. - Manustada suurtes annustes intravenoosset kortikosteroidi (nt 2 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas või samaväärset ravimit). - Vajaduse korral manustada tosilizumabi. - Patsiendi kehakaal $\leq 30\text{ kg}$: 12 mg/kg intravenoosselt 1 tunni jooksul - Patsiendi kehakaal $\geq 30\text{ kg}$: 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni jooksul (maksimumannus 800 mg) - Ravi KIMMTRAK'iga tuleb jätkata eelnevalt kasutatud annuses (st annust mitte suurendada, kui 3. astme CRS tekkis esialgse annuse suurendamise ajal; annuse suurendamisega jätkata siis, kui annus on talutav). 3. astme CRS-i korral tuleb teha premedikatsiooni kortikosteroidiga (nt 4 mg deksametasooni või samaväärset ravimit) vähemalt 30 minutit enne KIMMTRAK'i järgmise annuse manustamist.
4. aste Kehatemperatuur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ Vaja on mitut vasopressorit (v.a vasopressiin). Hapnikuvajaduse rahuldamiseks on vaja püsiva positiivrõhu seadet (nt CPAP, BiPAP, intubeerimine või mehhaaniline ventileerimine)	- Ravi KIMMTRAK'iga tuleb jäädavalt lõpetada. - Manustada intravenoosset kortikosteroidi (nt 2 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas või samaväärset ravimit).

* Põhineb Ameerika transplantatsiooni ja rakuteraapia ühingu (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) CRS-i kriteeriumide konsensuslikul klassifitseerimisel (Lee *et al.* 2019).

Tabel 2. Soovitatav ravi ja annuste kohandamine ägedate nahareaktsioonide korral

Kõrvaltoimed	Raskusaste^a	Ravi
Ägedad nahareaktsioonid (vt lõik 4.4)	2. aste	- Ravi KIMMTRAK'iga tuleb ajutiselt peatada, kuni reaktsioonid taanduvad $\leq$ 1. astmeni või ravieelsele tasemele. - Manustada sügelusvastast ravimit (nt rahustava toimetega pika toimeajaga antihistamiinid). - Sümptomaatilise lööbe korral, mis ei allu sügelusvastasele ravile, manustada paikseid kortikosteroide. - Püsivate sümptomite korral manustada süsteemseid steroide. - KIMMTRAK'i annuse suurendamist tuleb jätkata, kui kasutatav annus on väiksem kui 68 µg, või jätkata samas annuses, kui annuse suurendamine on lõpetatud.
	3. aste	- Ravi KIMMTRAK'iga tuleb ajutiselt peatada, kuni reaktsioonid taanduvad $\leq$ 1. astmeni või ravieelsele tasemele. - Manustada paikseid ja suukaudseid kortikosteroide. - Püsivate reaktsioonide korral, mis ei allu ravile suukaudsete steroididega, tuleb kaaluda intravenoosse kortikosteroidi (nt 2 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas või samaväärset ravimit) manustamist. - Ravi KIMMTRAK'iga tuleb jätkata eelnevalt kasutatud annuses (st annust mitte suurendada, kui 3. astme nahareaktsioonid tekkisid esialgse annuse suurendamise ajal; annuse suurendamisega jätkata siis, kui annus on talutav).

	4. aste	• Ravi KIMMTRAK'iga tuleb jäädavalt lõpetada. • Manustada intravenooset kortikosteroidi (nt 2 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas või samaväärset ravimit).
--	---------	---

^a Põhineb riikliku vähiinstituudi (National Cancer Institute, NCI) kõrvaltoimete ühiste terminoloogiakriteeriumide (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) versioonil 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

Eirirühmad

Lapsed

KIMMTRAK'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Eakatel (≥ 65 -aastased) ei ole vaja annust kohandada.

Neerukahjustus

Ohutuse ja efektiivsuse analüüside põhjal ei ole kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidel vaja annust kohandada. Farmakokineetika andmete puudumise tõttu ei saa raske neerukahjustusega patsientidele annustamissoovitusi anda, seetõttu tuleb raske neerukahjustusega patsientidele määrata annuseid ettevaatusega ning neid tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 5.2).

Südamehaiguse anamneesiga patsiendid

Raske südamehaiguse anamneesiga patsientidel ei ole KIMMTRAK'i uuritud. Südamehaiguste, pikenenud QT-intervalli ja südamepuudulikkuse riskiteguritega patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

KIMMTRAK on intravenoosseks kasutamiseks. Infusiooni soovitatav kestus on 15...20 minutit.

Intravenoosseks infundeerimiseks tuleb KIMMTRAK'i lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis sisaldab inimese albumiini. Üks KIMMTRAK'i viaal on ette nähtud ainult üksikannusena kasutamiseks. KIMMTRAK'i viaali ei tohi loksutada.

Ravimpreparaadi lahjendamise ja manustamise juhised vt lõik 6.6.

Esimesed kolm raviannust

Esimesed kolm KIMMTRAK'i annust tuleb manustada haiglas ning patsiente tuleb jälgida üleöö vähemalt 16 tunni jooksul CRS-i nähtude ja sümptomite suhtes. Elutähtsaid näitajaid tuleb jälgida enne annuse manustamist ja vähemalt iga 4 tunni järel kuni sümptomite taandumiseni. Kliinilise näidustuse korral tuleb patsienti sagedamini jälgida või hospitaliseerimisaega pikendada.

Kui patsiendil tekib KIMMTRAK'i esimesest kolmest infusioonist ükskõik millise ajal 3. või 4. astme hüpotensioon, tuleb teda järgmise kolme ambulatoorsetes tingimustes tehtud infusiooni ajal vähemalt 4 tunni jooksul üks kord tunnis jälgida.

Järgnevad raviannused

Kui 68 µg annus on talutav (st ei põhjusta ≥ 2 . astme hüpotensiooni, mis vajab meditsiinilist sekkumist), võib järgnevaid annuseid manustada sobivates ambulatoorsetes tingimustes. Iga infusiooni järel tuleb patsiente jälgida vähemalt 60 minuti jooksul. Patsientidel, kes on saanud ambulatoorset ravi KIMMTRAK'iga vähemalt 3 kuud ja kellel ei ole üle 2 nädala kestnud ravikatkestusi, võib järgmiste annuste puhul vähendada infusioonijärgset ambulatoorset jälgimisaega minimaalselt 30 minutini.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

Enamikul patsientidel tekkis tebentafuspi infusioonide järgselt CRS. CRS-i diagnoos põhines kõige sagedamini püreksial, harvem hüpotensioonil ja harva hüpoksial. Muud CRS-i puhul sageli täheldatud sümptomid olid külmavärinad, iiveldus, oksendamine, väsimus ja peavalu. CRS-i on seostatud elundite funktsioonihäirete, sh maksa-, neeru-, pankrease-, südame- ja kopsufunktsiooni häiretega.

Enamikul juhtudel algas CRS infusioonipäeval ja mediaanaeg CRS-i taandumiseni oli 2 päeva. Püreksiat täheldati peaaegu kõigil CRS-i juhtudel ja nendel patsientidel tõusis kehatemperatuur tavaliselt esimese 8 tunni jooksul pärast tebentafuspi infusiooni. CRS-i tõttu katkestati ravi harva (1,2%).

Pärast esimest kolme tebentafuspi infusiooni, mis tehakse haiglattingimustes, kus on kohene juurdepääs CRS-i leevendamiseks vajalikele ravimitele ja elustamisvahenditele, tuleb patsiente jälgida CRS-i nähtude või sümptomite suhtes vähemalt 16 tundi. CRS-i täheldamisel tuleb alustada kohest toetavat ravi – sh ravi antipüreetikumide, intravenoossete vedelike, totalsilizumabi või kortikosteroididega –, mis aitab vältida sündroomi süvenemist raskeks või eluohtlikuks; patsiente tuleb jälgida kuni CRS-i taandumiseni.

Järgnevate annuste manustamisel tuleb patsiente pärast ravi hoolikalt jälgida, et CRS-i nähte ja sümptomeid varakult tuvastada (vt lõik 4.2 „Manustamisviis“). Patsientidel, kellel on kaasuvad haigused, sealhulgas kardiovaskulaarsed häired, võib olla suurem risk CRS-iga seotud tagajärgede tekkeks.

Kliiniliselt olulise südamehaigusega patsientidel ei ole ravi tebentafuspiga uuritud (vt lõik 5.1). Olenevalt CRS-i püsivusest ja raskusastmest tuleb ravi tebentafuspiga ajutiselt peatada või jäädavalt lõpetada (vt lõik 4.2, tabel 1).

Ägedad nahareaktsioonid

Seoses tebentafuspi infusiooniga on teatatud ägedatest nahareaktsioonidest, mis võivad põhineda ravimi toimetehhanismil ja gp100 ekspressioonil naha normaalses melanotsüütides. Ägedad nahareaktsioonid hõlmasid peamiselt löövet, sügelust, erüteemi ja nahaõdeeme (vt lõik 4.8).

Ägedad nahareaktsioonid tekkisid üldjuhul pärast esimest kolme tebentafuspi infusiooni (iga infusiooni järgselt) ning nende raskusaste ja sagedus vähenesid aja jooksul. Enamik sümptomeid taandus ilma süsteemsete kortikosteroidideta või pikaajaliste järelnähtudeta.

Ägedaid nahareaktsioone saab ravida antihistamiinide ja paiksete kortikosteroididega. Püsivate või raskete sümptomite korral tuleb kaaluda süsteemseid kortikosteroide. Nahareaktsioonide nähtude ja sümptomite ravi võib nõuda järgnevate tebentafuspi ravikordade ajutist edasilükkamist (vt lõik 4.2, tabel 2).

Südamehaigus

Tebentafuspi ravitud patsientidel on täheldatud selliseid südamehäireid nagu siinustahhükardia ja arütmia (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel on ravieelsed kardiovaskulaarsed häired, võib olla suurem risk CRS-iga seotud tagajärgede tekkeks ja neid tuleb hoolikalt jälgida. Kõiki südamehäire nähtude või sümptomitega patsiente tuleb hinnata ja viivitamatult ravida. Lisaks tuleb patsienti võimaliku CRS-i ennetamiseks asjakohaselt ravida.

Tebentafuspi ravi järgselt teatati QT-intervalli pikenemise juhtudest (vt lõik 4.8). Tebentafuspi tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on anamneesis QT-intervalli pikenemine või eelsoodumus QT-intervalli pikenemiseks, ja patsientidele, kes kasutavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli.

Kõigil patsientidel tuleb esimese 3 ravinädala jooksul teha elektrokardiogramm (EKG) enne ja pärast ravi tebentafuspi ning seejärel kliinilise näidustuse kohaselt. Kui QTcF on üle 500 ms või suureneb ≥ 60 ms võrreldes ravieelse tasemega, tuleb ravi tebentafuspi katkestada ja patsientidel ravida mis tahes olemasolevaid kõrvaltoimet esilekutsuvaid tegureid, sealhulgas elektrolüütide tasakaalu häireid. Kui QTcF-intervall väheneb alla 500 ms või on < 60 ms võrreldes ravieelse tasemega, tuleb ravi tebentafuspi jätkata. Olenevalt südamehäire ning sellega seotud CRS-i püsivusest ja raskusastmest tuleb ravi tebentafuspi ajutiselt peatada või jäädavalt lõpetada (vt lõik 4.2 tabel 1).

Rasestumisvastased vahendid

Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid tebentafuspi ravi ajal ja vähemalt 1 nädal pärast viimase annuse saamist (vt lõik 4.6).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tebentafuspi koostoimeid ei ole vormikohaselt uuritud.

Ravi alustamine tebentafuspi põhjustab ajutist tsütokiinide vabanemist, mis võivad pärssida CYP450 ensüüme. Suurim ravimite koostoime risk on tebentafuspi esimese kolme annuse manustamise esimese 24 tunni jooksul patsientidel, kes saavad samaaegselt CYP450 substraate, eriti kui tegu on kitsa terapeutilise indeksiga ravimiga. Neid patsiente tuleb jälgida toksilisuse (nt varfariin) või ravimi kontsentratsiooni (nt tsüklosporiin) suhtes. Vajaduse korral tuleb kohandada samaaegselt kasutatavate ravimite annust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid tebentafuspi ravi ajal ja vähemalt 1 nädal pärast tebentafuspi viimase annuse saamist.

Rasedus

Tebentafuspi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Tebentafuspiga ei ole loomade reproduktsiooniuuringuid läbi viidud (vt lõik 5.3).

Tebentafuspi ei soovitata kasutada raseduse ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Rasestumisvõimelistele naistele tuleb enne tebentafuspiga ravi alustamist teha rasedustest.

Imetamine

Andmed tebentafuspi/metaboliitide eritumisest rinnapiima on puudulikud. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada tebentafuspiga ravi ajal.

Fertiilsus

Tebentafuspiga ei ole fertiilsusuuringuid läbi viidud (vt lõik 5.3). Tebentafuspi toime meeste ja naiste fertiilsusele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tebentafusp ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

KIMMTRAK'iga ravitud patsientidel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid CRS (88%), lööve (85%), püreeksia (79%), sügelus (72%), väsimus (66%), iiveldus (56%), külmavärinad (55%), kõhuvalu (49%), ödeemid (49%), hüpo-/hüperpigmentatsioon (48%), hüpotensioon (43%), naha kuivus (35%), peavalu (32%) ja oksendamine (34%).

Kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi jäädavalt 4% KIMMTRAK'i saanud patsientidest. Kõige sagedasem kõrvaltoime, mis viis KIMMTRAK'iga ravi jäädavalt lõpetamiseni, oli CRS.

Kõrvaltoimed, mille tõttu tuli vähemalt üks annus vahele jätta, tekkisid 26%-l KIMMTRAK'iga ravitud patsientidest (manustamine üks kord nädalas); vahele jäetud annuste mediaanarv oli üks. Kõrvaltoimed, mille tõttu tuli annus vahele jätta $\geq 2\%$ patsientidest, olid väsimus (3%, 1. kuni 3. aste), püreeksia (2,7%, 1. kuni 3. aste),alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (2,4%, 1. kuni 4. aste), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (2,4%, 1. kuni 3. aste), kõhuvalu (2,1%, 1. kuni 3. aste) ja lipaasi aktiivsuse suurenemine (2,1%, 1. kuni 3. aste).

Kõrvaltoimed, mille tõttu tuli vähemalt ühte annust kohandada, tekkisid 4,2% patsientidest KIMMTRAK'iga ravitud rühmas. Kõrvaltoimed, mille tõttu tuli $\geq 1\%$ patsientidest annust muuta, olid CRS (1,9%, 1. kuni 3. aste) ja hüpotensioon (1,1%, 2. kuni 4. aste).

Kõrvaltoimete loend tabeli kujul

Tabelis 3 on kokku võetud kahe kliinilise uuringu (IMCgp100-102 ja IMCgp100-202) kõrvaltoimed, mis esinesid 378-l silma soonkesta metastaatilise melanoomiga patsiendil, kes said KIMMTRAK'i soovitatava annustamisskeemi järgi: 1. päeval 20 mikrogrammi, 8. päeval 30 mikrogrammi ja 15. päeval 68 mikrogrammi ning seejärel 68 mikrogrammi nädalas.

Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa eelisterminite alusel. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. KIMMTRAK'i monoterapiaga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed

	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	Nasofarüngiit
Immuunsüsteemi häired	
Väga sage	Tsütokiinide vabanemise sündroom ¹
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Söögiisu vähenemine, hüpomagneesium, hüponatreemia, hüpokaltseemia, hüpokaleemia
Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage	Unetus
Sage	Ärevus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu ² , pearinglus, paresteesia
Sage	Maitsetundlikkuse häired
Südame häired	
Väga sage	Tahhükardia ²
Sage	Rütmihäired ² , kodade virvendusarütmia ²
Aeg-ajalt	Stenokardia ² , südamepuudulikkus ²
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	Hüpotensioon ² , õhetus, hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Köha, düspnoe
Sage	Orofarüngeaalne valu, hüpoksia ²
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus ² , oksendamine ² , diarröa, kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Lööve, sügelus, kuiv nahk, hüpo-/hüperpigmentatsioon ⁴ , erüteem
Sage	Alopeetsia, öine higistamine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Artralgia, seljavalu, müalgia, valu jäsemetes
Sage	Lihasekrampid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Pürekia ² , väsimus ³ , külmavärinad ² , ödeemid ⁵ , gripilaadne haigus
Uuringud	
Väga sage	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, aneemia, lümfotsüütide arvu vähenemine, vere fosfaadisisalduse vähenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine
Sage	Amülaasi aktiivsuse suurenemine, gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine, vere valgeliblede arvu suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere glükoosisalduse suurenemine
Aeg-ajalt	QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil

¹ CRS-i standardimisel ja tsentraalselt hindamisel lähtuti ASTCT CRS-kriteeriumide konsensuslikust klassifitseerimisest (Lee *et al.* 2019). Standarditud ja tsentraalselt hinnatud CRS esitatakse uuringuarsti teatatud CRS-i asemel.

² Mõned juhud võivad olla seotud CRS-iga või olla üksikud teatatud juhud.

³ Hõlmab väsimust ja asteeniat.

⁴ Hõlmab järgmist: omandatud nahapigmenti vähesus, tedretäpid, ripsmete värvimuutus, ripsmete hüpopigmentatsioon, juuste värvimuutused, lentiigo, pigmentatsioonihäired, võrkkesta depigmentatsioon, naha depigmentatsioon, naha värvimuutus, naha hüperpigmentatsioon, naha hüpopigmentatsioon, solaarlentiigo, vitiliigo.

⁵ Hõlmab järgmist: silmaõdeem, silma turse, silmalaugude õdeem, silmaümbruse turse, silmaümbruse õdeem, silmalaugude turse, neeluõdeem, huulte õdeem, huulte turse, näoõdeem, generaliseerunud õdeem, lokaalne õdeem, õdeem, perifeerne õdeem, perifeerne turse, turse, näo turse.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

Kliinilises uuringus IMCgp100-202 tekkis CRS (standarditud ja tsentraalselt hinnatud ASTCT 2019. a konsensusliku klassifikatsiooni alusel) 89% KIMMTRAK'iga ravitud patsientidest. CRS-i juhud avaldusid üldiselt järgmiselt: 1. astme kõrvaltoimeid 12%, 2. astme kõrvaltoimeid 76% ja 3. astme kõrvaltoimeid 0,8%. CRS-i puhul kõige sagedamini täheldatud sümptomid olid muu hulgas külmavärinad, iiveldus, oksendamine, väsimus, hüpotensioon ja peavalu. Seoses CRS-iga võivad muu hulgas avalduda järgmised 3. astme kõrvaltoimed: tahhükardia, hüpoksia, stenokardia, kodade laperdus ja vasaku vatsakese funktsioonihäire.

Enamik (84%) CRS-i episoodide algas infusioonipäeval. Mediaanaeg CRS-i taandumiseni oli 2 päeva. CRS-i tõttu katkestati ravi harva (1,2%). Kõik CRS-i sümptomid olid pöörduvad ning allusid ravile peamiselt intravenoossete vedelikega, antipüreetikumidega või kortikosteroidi ühekordse annusega. Kahele patsiendile (0,8%) manustati totalsilizumabi.

CRS-i kliiniline ravi vt lõik 4.2, tabel 1.

Ägedad nahareaktsioonid

Uuringus IMCgp100-202 tekkisid ägedad nahareaktsioonid 91%-l KIMMTRAK'iga ravitud patsientidest, sealhulgas mis tahes raskusastmega lööve (83%), sügelus (69%), erüteem (25%) ja nahaõdeem (27%). Enamik nahareaktsioone avaldus 1. astme (28%) või 2. astme (44%) kõrvaltoimetena ja mõnel KIMMTRAK'iga ravitud patsiendil esines 3. astme (21%) kõrvaltoimeid. Patsientidel, kellel täheldati löövet, avaldus see sageli lööbe (55%), makulopapulosesse lööbe (31%) ja naha koorumisena (21%). Lööbega seotud 3. astme kõrvaltoimed, millest teatati 5% patsientidest, olid lööve (2,4%) ja makulopapulosesne lööve (1,6%).

Ägedad nahareaktsioonid tekkisid üldjuhul pärast esimest kolme KIMMTRAK'i infusiooni (iga infusiooni järgselt), ≥ 3 . astme reaktsioonide esinemissagedus vähenes (1. annus: 17%, 2. annus: 10%, 3. annus: 8%, 4. annus: 3%). Mediaanaeg ägedate nahareaktsioonide tekkeni oli KIMMTRAK'iga ravitud patsientidel 1 päev ja mediaanaeg ≤ 1 . astmeni taandumiseni oli 6 päeva.

Ägedate nahareaktsioonide kliiniline ravi vt lõik 4.2, tabel 2.

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Uuringus IMCgp100-202, kus 95% patsientidest olid eelnevalt maksa metastaasid, täheldati 65% KIMMTRAK'iga ravitud patsientidest ALAT-i/ASAT-i aktiivsuse suurenemist ≥ 1 . astmeni. Bilirubiinisalduse suurenemisest on teatatud 27% patsientidest ja need oli peamiselt seotud maksa metastaaside suurenemisega. Enamikul juhtudel suurenes ALAT-i/ASAT-i aktiivsus 3. või 4. astmeni esimese kolme KIMMTRAK'i infusiooni jooksul. Enamikul patsientidel, kellel suurenes ALAT-i/ASAT-i aktiivsus 3. või 4. astmeni, taandus kõrvaltoime 7 päeva jooksul ≤ 1 . astmeni.

Immunogeensus

Uuringus IMCgp100-102 ja uuringus IMCgp100-202 tuvastati kõigi tebentafuspi annuste korral ravist tingitud ravimivastaseid antikehi vastavalt 33% ja 29% patsientidest. Mediaanaeg ravimivastaste antikehade tekkeni oli 6...9 nädalat pärast tebentafuspiga ravi algust.

Tõendeid ravimivastaste antikehade toime kohta tebentafuspi ohutusele ega efektiivsusele ei leitud; samas, kuna väikesel arvul patsientidel oli ravimivastaste antikehade tiiter kõrge, ei saa nende kliinilise toime kohta kindlaid järeldusi teha.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tebentafuspi üleannustamise kohta andmed puuduvad. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning viivitamatult alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XX75

Toimemehhanism

Tebentafusp on bispetsiifiline liitvalk, mis koosneb T-raku retseptorist (*T-cell receptor*, TCR; sihtiv domeen), mis on liidetud CD3-le suunatud antikeha fragmendiga (diferentseerumisklaster 3; efektordomeen). TCR-i ots seondub suure afiinsusega gp100-peptiidiga, mida esindab inimese leukotsüütide antigeen A*02:01 (HLA-A*02:01) silma soonkesta melanoomi kasvajarakkude rakupinnal, ja efektordomeen seondub polükloonsel T-rakul CD3 retseptoriga.

Immuunsünaps moodustub siis, kui tebentafuspi TCR-i sihtiv domeen seondub silma soonkesta melanoomi rakkudega ja CD3 efektordomeen polükloonsete T-rakkudega. See immuunsünaps kutsub esile polükloonsete T-rakkude ümbersuunamise ja aktiveerimise, olenemata nende natiivsest TCR-spetsiifilisusest. Tebentafuspi aktiveeritud polükloonsed T-rakud vabastavad põletikulised tsütokiinid ja tsütolüütilised valgud, mille tagajärjel toimub silma soonkesta melanoomi kasvajarakkude otsene lüüs.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast ravi tebentafuspiga täheldati vere lümfotsüütide arvu mööduvat ja kliiniliselt mitteolulist vähenemist. Lümfotsüütide arv vähenes päev pärast esimest kolme annust ja taastus ravieelse tasemeni enne järgnevate annuste manustamist.

Pärast ravi tebentafuspiga täheldati esimese kolme annuse järgselt võetud proovides põletikueelsete tsütokiinide ja kemokiinide sisalduse mööduvat suurenemist seerumis. Tippkontsentratsioone täheldati 8...24 tundi pärast ravi tebentafuspiga ja sisaldus taastus ravieelsele tasemele enne järgnevate annuste manustamist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuring IMCgp100-202: varem ravimata silma soonkesta metastaatiline melanoom

Uuring IMCgp100-202 oli randomeeritud avatud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati HLA-A*02:01 positiivse silma soonkesta metastaatilise melanoomiga patsiendid, kes ei olnud varem süsteemset ravi saanud. Patsiendi ravianamneesis ei tohtinud olla silma soonkesta metastaatilise melanoomi süsteemset ravi ega lokaliseeritud (maksale suunatud) ravi, välja arvatud oligometastaatilise haiguse eelnev kirurgiline reseksioon. Patsiendid jäeti uuringust välja, kui neil olid vähem kui 6 kuud enne ravi alustamist sümptomaatilised või ravimata ajumetastaasid, sümptomaatiline südame paispuudulikkus, Fridericia valemiga korrigeeritud QT-intervall (QTcF) > 470 ms või pärilik pika QT sündroom, äge müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia.

Patsiendid randomeeriti (2 : 1) saama tebentafuspi üks kord nädalas intravenoosse infusioonina soovitatud patsiendipõhise annustamisskeemi kohaselt (vt lõik 4.2) või uuringuarsti valitud ravi (pembrolizumab, ipilimumab või dakarbasiin) nende ravimite heakskiidetud annustes kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Pärast haiguse progresseerumist võisid patsiendid saada ravi tebentafuspi, pembrolizumabi või ipilimumabiga eeldusel, et nad olid kliiniliselt stabiilsed, said ravist kliinilist kasu ja neil ei ilmnunud uuringuarsti hinnangul vastuvõetamatu toksilisuse tunnuseid. Ravi võis katkestada kuni kaheks järjestikuseks nädalaks. Randomeerimine stratifitseeriti laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) sisalduse järgi, mis on mitteopereeritava või silma soonkesta metastaatilise melanoomi teadaolev prognoositegur.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elumus (*overall survival*, OS) kõigil uuringusse randomeeritud patsientidel. Tuumorihinnanguid tehti iga 12 nädala järel. Täiendav efektiivsuse tulemusnäitaja oli uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elumus (*progression free survival*, PFS). Kokku randomeeriti 378 patsienti, neist 252 tebentafuspiga ravitud rühma ja 126 uuringuarsti valitud ravimi rühma (pembrolizumab: 82%; ipilimumab: 12% või dakarbasiin: 6%). Mediaanvanus oli 64 aastat (vahemikus 23...92 aastat), 49,5% patsientidest olid ≥ 65-aastased, 87% olid valgenahalised, 50% olid naised. Ravieelne sooritusvõime skoor Ida onkoloogiaalase koostöörühma (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) kriteeriumite järgi oli 0 (72%) või 1 (20,4%) või 2 (0,3%), 36%-l oli LDH sisaldus suurenenud ja 95%-l olid maksametastaasid.

Uuring IMCgp100-202 jätkas 43% patsientidest haiguse progresseerumise järgselt ravi tebentafuspiga; uusi ohutussignaale neil ei tuvastatud. Tebentafuspiga ravi mediaankestus haiguse progresseerumise järgselt oli 8 nädalat. Kõigist uuringu ajal tehtud tebentafuspi infusioonidest 21,5% manustati pärast progresseerumist.

Pärast esmase efektiivsusanalüüsi lõpetamist lubati uuringuarsti valitud ravi rühmas osalenud patsientidel minna üle ravile tebentafuspiga. Järelkontrolli mediaankestus oli 22,4 kuud ja uuendatud OS oli jätkuvalt parem tebentafuspi rühmas (riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) = 0,58; 95% usaldusvahemik (*confidence interval*, CI) 0,44; 0,77). Analüüsi ajaks olid 16 patsienti läinud üle ravile tebentafuspiga.

Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 4 ja joonisel 1. Joonisel 1 on toodud 3-aastase jälgimisperioodi analüüsi tulemused. Selle analüüsi ajaks oli 16 patsienti kontrollrühmast läinud üle tebentafuspiga ravile.

Tabel 4. Uuringu IMCgp100-202 efektiivsuse tulemused

Esmased ja teised tulemusnäitajad	KIMMTRAK (N = 252)	Uuringuarsti valitud ravi (N = 126)
Üldine elumus ¹		
Surmajuhtude arv	87 (34,5%)	63 (50%)
Mediaan kuudes (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)	
Stratifitseeritud logaritmiline p-väärtus ²	p = < 0,0001	
Progressioonivaba elumus ^{3, 4}		
Kõrvaltoimetega patsientide arv (%)	198 (78,6%)	97 (77%)
Mediaan kuudes (95% CI)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (95% CI) ⁴	0,73 (0,58; 0,94)	
Stratifitseeritud logaritmiline p-väärtus ²	p = 0,0139	
Objektiivne ravivastuse määr ⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95% CI	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Täielik ravivastus	1 (0,4)	0
Osaline ravivastus	25 (9,9)	6 (4,8)
Stabiilne haigus ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Ravivastuse mediaankestus		
kuudes (95% CI)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7; --)

CI = usaldusvahemik, HR = riskitiheduste suhe

¹ Eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüsis täheldati 150 üldise elumuse juhtu ja efektiivsuse deklareerimise p-väärtuse piir (0,006) määrati Lani-Demetsi alfa-kulufunktsiooni abil O'Brieni-Flemingi tüüpi piirmääraga.

² Kahepoolne p-väärtus põhines LDH järgi stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.

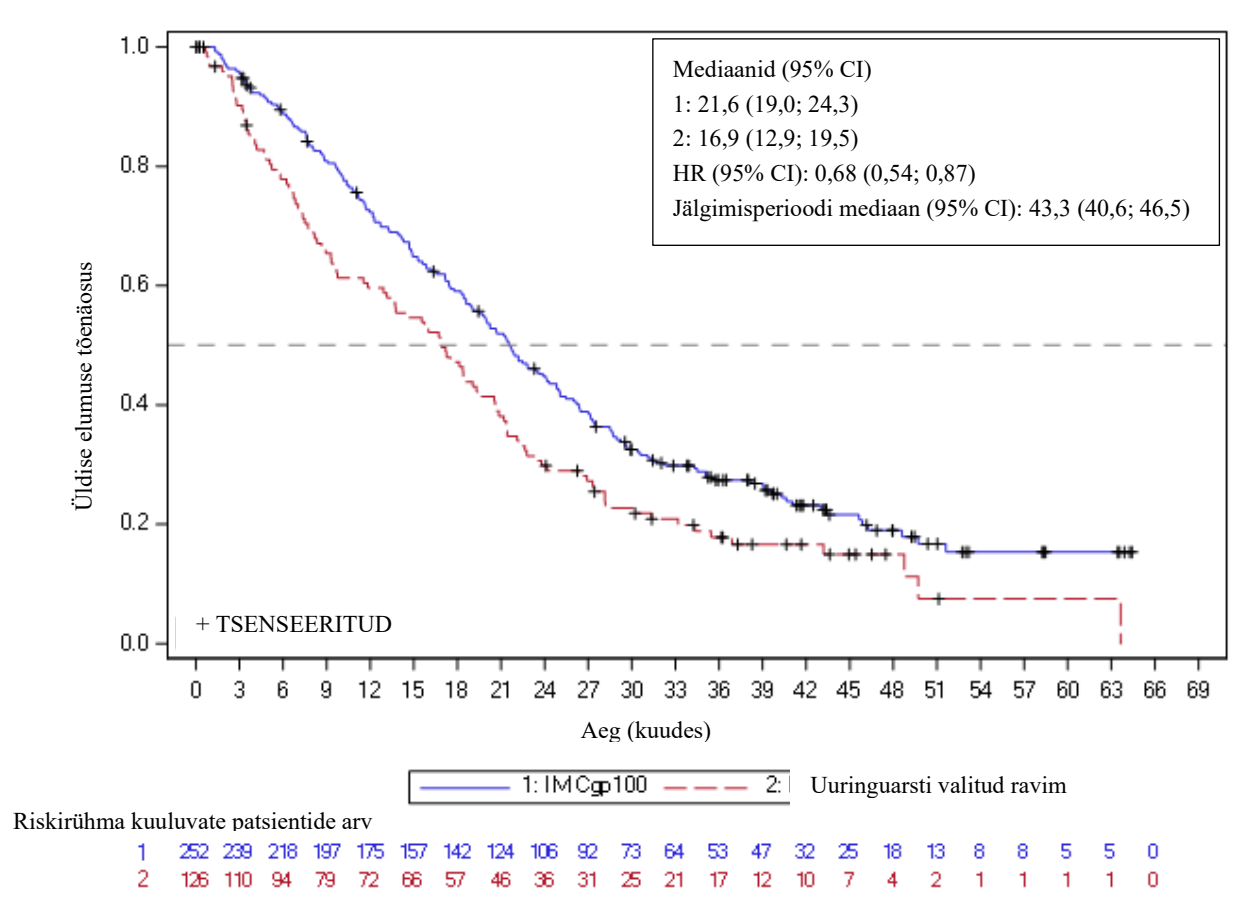
³ Uuringuarsti hinnangul, lähtudes ravivastuse hindamise kriteeriumitest soliidtuumorite korral (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST versioon 1.1).

⁴ Riskitiheduste suhe tuletatakse LDH sisalduse järgi stratifitseeritud proportsionaalsete riskide mudeli põhjal.

⁵ Põhineb ≥ 24 nädalal.

⁶ Uuendatud nende patsientide põhjal, kellele saab teha vähemalt kolm radioloogilist hinnangut.

Joonis 1. Üldise elumuse Kaplani-Meieri kõver uuringus IMCgp100-202 (3-aastase jälgimisperioodi analüüs) – ravikavatsuslik populatsioon



CI = (confidence interval) usaldusvahemik; HR = (hazard ratio) riskitiheduste suhe; IMCgp100 = tebentafusp

Pärast 3-aastast jälgimisperioodi tagab tebentafusp jätkuvalt oluliselt parema elumuse kui uuringuarsti valitud ravim.

Uuring IMCgp100-102: varem ravitud silma soonkesta metastaatilise melanoom

Uuring IMCgp100-102 oli avatud mitmekeskuseline II faasi uuring, kus osales 127 patsienti, keda raviti lõigus 4.2 soovitud annustamisskeemi alusel. Patsiendid pidid olema HLA-A*02:01 positiivsed. Patsiendid vastasid uuringus osalemise tingimustele, kui nende haigus oli progresseerunud pärast vähemalt ühte või enam eelnevat maksale suunatud ravi või süsteemset ravi, sealhulgas metastaatilise haiguse ravi immuunkontrollpunkti inhibiitoritega. Kliiniliselt olulise südamehaiguse ja sümptomaatiliste või ravimata ajumetastaasidega patsiendid jäeti uuringust välja.

Peamised efektiivsuse tulemusnäitajad hõlmasid kinnitatud objektiivse ravivastuse määra, mida hindas sõltumatu tsentraalne komisjon (*Independent Central Review*, ICR), lähtudes RECIST-i versioonist 1.1. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid muu hulgas PFS, haiguse ravile allumise määr (*disease control rate*, DCR), ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR) ja OS.

Mediaanvanus oli 61 aastat, 50% olid naised, 99% valgenahalised, ECOG-i sooritusvõime skoor oli 0 (70%) või 1 (30%) ja 96% patsientidest olid maksametastaasid. Varasemad ravid hõlmasid immunoteraapiat (73% patsientidest), sealhulgas ravi immuunkontrollpunkti inhibiitoritega (PD-1/PD-L1; 65%; CTLA-4; 31%) ja maksale suunatud ravi (45%). Uuringu IMCgp100-102 efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 5.

Tabel 5. Uuringu IMCgp100-102 efektiivsuse tulemused

Esmased ja teisese tulemusnäitajad	KIMMTRAK (N = 127)
Kinnitatud objektiivse ravivastuse määr	6 (4,7%)
(95% CI)	(1,8%; 10%)
Täielik ravivastus	0
Osaline ravivastus	6 (4,7%)
Stabiilne haigus ²	23 (18,1%)
Ravivastuse mediaankestus	
kuudes (95% CI)	8,7 (5,6; 24,5)

CI = usaldusvahemik, HR = riskitiheduste suhe

¹ Sõltumatu tsentraalse komisjoni hinnangul RECIST v1.1 kriteeriumide alusel.

² Põhineb ≥ 24 nädalal

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama KIMMTRAK'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta silmamelanoomi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Annusevahemikus 20...68 mikrogrammi näib tebentafuspi farmakokineetika olevat lineaarne ja annusega proportsionaalne. Pärast iganädalast intravenoosset infusiooni oli silma soonkesta metastaatilise melanoomiga patsientidel maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) kohe infusiooni lõpus ($T = 0,5$ tundi) 4,2...13,7 ng/ml. Iganädalase annustamisskeemi korral terapeutiliste sihtannuste kasutamisel kuhjumist ei täheldatud.

Jaotumine

Tebentafusp ei jaotunud ulatuslikult; jaotusruumala oli võrreldav veremahuga (5,25 l).

Biotransformatsioon

Tebentafuspi metaboolset rada ei ole kirjeldatud. Nagu muud valgupõhised ravimid, laguneb tebentafusp kataboolsete radade kaudu väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Tebentafuspi eritumise rada ei ole täielikult kirjeldatud. Arvestades ravimi molekulaarsuurst, mis on lähedal glomerulaarfiltratsiooni suuruse välistamislävele, võib väike kogus tebentafuspi erituda uriiniga.

Pärast tebentafuspi manustamist silma soonkesta metastaatilise melanoomiga patsientidele oli hinnanguline süsteemne kliirens 4,29 l ööpäevas ning lõplik poolväärtusaeg 6...8 tundi.

Eirirühmad

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et kehakaal (43...163 kg), sugu, rass ja vanus (23...91 aastat) ei avaldanud olulist mõju tebentafuspi kliirensile.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole tebentafuspi vormikohaseid farmakokineetika uuringuid läbi viidud.

Kerge (kreatiniini kliirens [*creatinine clearance*, CrCL] vahemikus 60...89 ml/min) kuni mõõduka (CrCL vahemikus 30...59 ml/min) neerukahjustusega patsientidel ei tuvastatud toimet ohutuse ega efektiivsuse parameetritele ning annuse kohandamine ei ole soovitatav. Mõõduka neerukahjustusega patsientide kohta on andmed piiratud (< 5%) ja raske neerukahjustusega patsientide kohta (CrCL < 30 ml/min) andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole tebentafuspi ametlikke farmakokineetika uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid, et ravieelne ja raviaege ALAT-i/ASAT-i aktiivsuse suurenemine tebentafuspi farmakokineetikat ei mõjutanud. ALAT-i/ASAT-i aktiivsuse põhjal ei ole annuse kohandamine soovitatav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tebentafusp on inimesele spetsiifiline valk ja puuduvad asjakohased loomaliigid, kellega saaks tebentafuspi mittekliinilise toksikoloogia uuringuid teha.

Tebentafuspi kartsinogeensuse, genotoksilisuse ega reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhappe monohüdraat (E330)
Dinaatriumvesinikfosfaat (E339)
Mannitool (E421)
Trehhaloos
Polüsorbaat 20 (E432)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Pärast avamist

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast avamist kohe lahjendada ja infundeerida.

Pärast infusioonilahuse valmistamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist viaal bromobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumist/plastist äratõmmatava kattega; sisaldab 0,5 ml kontsentrati.

Pakendi suurus: 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Üldised ettevaatusabinõud

Infusioonilahuse peab valmistama tervishoiutöötaja, kasutades ravimpreparaadi käsitlemise ajal õiget aseptilist tehnikat.

Lahjendamisel ja annustamislahuste valmistamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat.

KIMMTRAK'i infusioonilahuse annuse valmistamiseks ei tohi kasutada suletud süsteemiga ülekandevahendeid.

Parenteraalseid ravimpreparaate ja infusioonikotte tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes, kui lahus ja mahuti seda võimaldavad.

Valmistamine

KIMMTRAK tuleb enne intravenoosselt manustamist lahjendada.

Enne KIMMTRAK'i manustamiseks ettevalmistamist tuleb veenduda, et käepärast oleksid järgmised vahendid.

- 1 ml steriilsed süstlad skaalajaotuse täpsusega 2 kümnendkohta.
- Steriilsed nõelad.
- Inimese albumiin, kasutada tuleb kohalikult saadaolevat kontsentratsiooni. Kohalikud kontsentratsioonid on muu hulgas, kuid mitte ainult: 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l).
- 100 ml infusioonikott, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust:
 - infusioonikott peab olema valmistatud polüolefiinidest (PO) [nagu polüetüleen (PE) ja polüpropüleen (PP)] või polüvinüülkloriidist (*polyvinyl chloride*, PVC).
- Steriilne, mittepürogeenne, vähese valgusiduvusega 0,2-mikroniline voolikuisese filtriga infusioonikomplekt infusioonikoti lõpliku sisu manustamiseks.

Lahjendamine ja manustamine

KIMMTRAK'i annuse valmistamise protsess hõlmab 2 etappi.

1. etapp. Infusioonikoti ettevalmistamine

Infusioonikoti ettevalmistamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat ja toimida järgmiselt.

- a. Kasutades 1 ml süstalt ja steriilset nõela, tõmmake süstlasse inimese albumiini väljaarvutatud kogus (vt allpool tabel 6) ja lisage see naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust sisaldavasse

100 ml infusioonikotti, nii et inimese albumiini lõplik kontsentratsioon oleks vahemikus 225...275 µg/ml.

Tabel 6. Näited inimese albumiini kontsentratsioonist ja sobivatest väljatõmmatavatest kogustest

Inimese albumiini kontsentratsioon	Sobiv mahuvahemik 100 ml infusioonikotti lisamiseks, et inimese albumiini kontsentratsioon jääks vahemikku 225...275 µg/ml
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57...0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45...0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12...0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09...0,11 ml)

- b. Ühtlustage lahjendatud lahus ettevaatlikult, toimides järgmiselt.
- Pöörake infusioonikott tagurpidi, nii et sisestusava paikneks koti ülaosas, ja koputage vastu pordi vooliku külge veendumaks, et sinna jäänud lahus voolaks ülejäänud lahuse hulka.
 - Segage, pöörates kotti ettevaatlikult ümberpööratud asendist pikisuunas 360 kraadi vähemalt 5 korda. Infusioonikotti EI TOHI loksutada.
 - Korrake toiminguid (i) ja (ii) veel kolm korda.

2. etapp. KIMMTRAK'i infusioonilahuse valmistamine

- c. Kasutades 1 ml süstalt ja steriilset nõela, tõmmake välja vajalik kogus KIMMTRAK 100 mikrogrammi / 0,5 ml, vastavalt nõutavale annusele (näidatud allolevas tabelis 7), ja lisage ettevalmistatud 100 ml infusioonikotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust ja inimese albumiini.
- d. Ülekande ajal EI TOHI nõela ega süstalt uhtuda. Hävitage KIMMTRAK'i kasutamata jääke sisaldav viaal vastavalt kohalikele nõuetele. Viaalist tohib valmistada ainult ühe annuse.

Tabel 7. Infusioonikotti lisatavad KIMMTRAK'i annused

Ravipäev	KIMMTRAK'i annus (µg)	KIMMTRAK'i kogus (ml)
1. päev	20	0,10
8. päev	30	0,15
15. päev ja seejärel iganädalaselt	68	0,34

- e. Valmistage infusioonikoti segu samamoodi, nagu on kirjeldatud etapis 1b.

Manustamine

- KIMMTRAK'i tuleb manustada ainult intravenoosse infusioonina.
- Infusioon tuleb manustada kohe, kestusega 15...20 minutit ja kasutades sihtotstarbelist intravenoosset infusioonisüsteemi. Kasutada tuleb steriilset, mittepürogeenset, vähese valgusiduvusega 0,2-mikronilist voolikusisese filtriga infusioonikomplekti. Manustage kogu KIMMTRAK'i infusioonikoti sisu patsiendile.
- Pärast KIMMTRAK'i infusiooni lõppu uhtke infusioonisüsteemi piisava koguse steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega; seega tagate kogu infusioonikoti sisu manustamise. KIMMTRAK'i ei tohi manustada intravenoosse süste ega boolussüstena. KIMMTRAK'i ei tohi manustada koos teiste ravimitega ja teisi ravimeid ei tohi manustada läbi sama intravenoosse infusioonisüsteemi.

Ettevalmistatud infusioonikoti säilitamine

- KIMMTRAK ei sisalda säilitusaineid. Ettevalmistatud infusioonikoti sisu tuleb manustada 4 tunni jooksul pärast valmistamist, see hõlmab ka infusiooni kestust. Selle 4-tunnise ajavahemiku jooksul tuleb KIMMTRAK'i infusioonikotti hoida temperatuuril kuni 30 °C.
- Kui KIMMTRAK'i infusioonikotti kohe ei kasutata, võib seda alates valmistamise hetkest hoida külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 24 tundi; see hõlmab infusioonikoti toatemperatuurini soojendamiseks kuluvat aega ja infusiooni kestust.
- Pärast külmkapist väljavõtmist ei tohi KIMMTRAK'i infusioonikotti uuesti külmkappi tagasi panna. Pärast soovitatava säilitusaja möödumist hävitage kasutamata KIMMTRAK'i lahus.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1630/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01. aprill 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

AGC Biologics A/S
Vandtaarnsvej 83B,
DK-2860 Soeborg, Kopenhaagen
Taani

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Riski minimeerimise lisameetmed

Enne KIMMTRAK'i turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima koolitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teabe edastamise kanalite, levitamisviiside ja programmi mis tahes muude aspektide osas.

Koolitusprogrammi eesmärk on rõhutada jälgimisprotsessi ning hõlbustada tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS) kiiret diagnoosimist ja ravi, kuna nii saab vältida haiguse raskusastme süvenemist.

Müügiloo hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus KIMMTRAK'i turustatakse, on kõigil tervishoiutöötajatel ja patsientidel, kes hakkavad KIMMTRAK'i välja kirjutama või kasutama, juurdepääs järgmistele õppematerjalidele:

- koolitusmaterjalid arstile;
- teabepakett patsiendile.

Koolitusmaterjalid arstile

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Ravijuhis tervishoiutöötajatele

Ravijuhis tervishoiutöötajatele

- Üksikasjalik teave selle kohta, kuidas jälgida patsiente esimese kolme infusiooni ja järgnevate infusioonide ajal.
- Üksikasjalik teave selle kohta, kuidas minimeerida CRS-iga seotud hüpotensiooni tekkeriski.
- KIMMTRAK'iga ravitavatel patsientidel tekkida võiva CRS-i sümptomite kirjeldus, sealhulgas raskusaste, sagedus, avaldumiseni kuluv aeg, ravi ja taandumine.
- Üksikasjalik teave selle kohta, kuidas ravida CRS-i olenevalt selle raskusastmest, sh soovitus teha premedikatsiooni kortikosteroididega 2. astme CRS-i korral, mis on püsiv või kordub, või mis tahes 3. astme CRS-i korral.
- EKG graafiku kirjeldus ja EKG tulemustel põhinevad ravinõuded.
- Nõuanne selle kohta, et kardiovaskulaarsete häirete, QT-intervalli pikenemise ja südamepuudulikkuse riskiteguritega patsiente tuleb hoolikalt jälgida.
- Teave selle kohta, kui oluline on teavitada patsiente CRS-i tekkeriskist ja vajadusest võtta CRS-i sümptomite tekkimisel viivitamatult ühendust arsti või meditsiiniõega.
- Teave kõrvaltoimetest teatamise olulisuse kohta koos teatamismenetluse üksikasjadega.

Teabepakett patsiendile

- Pakendi infoleht
- Juhised patsiendile

Juhised patsiendile

- Teave KIMMTRAK'iga seotud CRS-i tekkeriski kohta koos sümptomite kirjeldusega.
- Teave selle kohta, kui oluline on võtta CRS-i sümptomite tekkimisel viivitamatult ühendust arsti või meditsiiniõega.
- Üksikasjalik teave selle kohta, millega patsient peab arvestama seoses jälgimisgraafikuga.
- Teave kõrvaltoimetest teatamise olulisuse kohta koos teatamismenetluse üksikasjadega.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

KIMMTRAK 100 mikrogrammi / 0,5 ml infusioonilahuse kontsentraat
tebentafusp

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml viaal sisaldab 100 mikrogrammi tebentafuspi

3. ABIAINED

Sidrunhappe monohüdraat (E330), dinaatriumvesinikfosfaat (E339), mannitool (E421), trehhaloos, polüisorbaat 20 (E432) ja süstevesi. Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1630/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

KIMMTRAK 100 µg / 0,5 ml steriilne kontsentraat
tebentafusp
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

KIMMTRAK 100 mikrogrammi / 0,5 ml infusioonilahuse kontsentraat tebentafusp

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne teile ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on KIMMTRAK ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile KIMMTRAK'i manustatakse
3. Kuidas KIMMTRAK'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas KIMMTRAK'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on KIMMTRAK ja milleks seda kasutatakse

KIMMTRAK sisaldab toimeainet **tebentafuspi**.

Tebentafusp on vähivastane ravim, mis on valmistatud kahest erinevast omavahel ühendatud valgust. Üks neist valkudest tunneb ära antigeeni (sihtvalk) nimega gp100 ja kinnitub sellele. Valku gp100 leidub suures koguses silma soonkesta melanoomi rakkudes. Teine valk tunneb ära ja kinnitub valgule, mida nimetatakse CD3-ks. CD3 leidub organismi immuunsüsteemi teatud rakkudes. Gp100 ja CD3-ga seondudes aktiveerib KIMMTRAK teie immuunsüsteemi, mis hakkab vähirakke tuvastama ja hävitama.

KIMMTRAK'i kasutatakse **silma soonkesta melanoomiks** nimetatava harvaesineva silmavähi raviks täiskasvanutel. Ravimit kasutatakse juhul, kui silma soonkesta melanoom on vaatamata paiksele ravile kasvanud või levinud teistesse kehaosadesse.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile KIMMTRAK'i manustatakse

KIMMTRAK'i **ei tohi kasutada**, kui olete tebentafuspi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**. Kui te ei ole kindel, kas olete mõne koostisosa suhtes allergiline, pidage enne, kui teile KIMMTRAK'i manustatakse, nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne, kui teile KIMMTRAK'i manustatakse, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega kõigi oma haigusseisundite suhtes, eriti kui teil on järgmised seisundid:

- südamehäired, sealhulgas muutus südame elektrilises aktiivsuses (QT-intervalli pikenemine).

Teie arst võib enne ravi alustamist teha teile inimese leukotsüütide antigeeni (*human leukocyte antigen*, HLA) genotüüpiseerimiseks vereanalüüsi, et teha kindlaks, kas KIMMTRAK sobib teile.

Enne, kui teile KIMMTRAK'i manustatakse, teatage oma arstile, kui võtate neerupealiste puudulikkuse (tuntud ka kui Addisoni tõbi) raviks kortikosteroide. Teie arst võib KIMMTRAK'iga ravi ajal teie kortikosteroidi annust kohandada.

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele või pöörduge viivitamatult erakorralise meditsiini osakonda, kui teil tekib ravi ajal või pärast seda mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

- Palavik, pearinglus, minestustunne. Need sümptomid võivad viidata tõsisele seisundile, mida nimetatakse **tsütokiinide vabanemise sündroomiks**. Tsütokiinide vabanemise sündroomi muud sümptomid on hingamisraskused, iiveldus, oksendamine, väsimus, lihasevalu, liigesevalu, tursed, madal vererõhk, kiire pulss või peavalu.
- Nahasügelus, lööve, raske nõgestõbi (sügelevad külmud naha all), naha koorumine või ketendamine või keha ja/või silmaümbruste tursed võivad olla **nahareaktsioonide** sümptomid.
- Südamehäired, nagu kiire või ebaregulaarne südametegevus või muutus südame elektrilises aktiivsuses, mis võib põhjustada tõsiseid südame rütmihäireid, mis võivad avalduda südamepekslemise, hingelduse, uimasuse või peapöörituse või rindkerevaluna.

Teie arst või meditsiiniõde jälgib teid nende reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes iga annuse manustamise ajal ja selle järgselt. Kui teil tekivad rasked probleemid, võidakse teie ravi ajutiselt peatada ja uuesti alustada siis, kui teie enesetunne paraneb.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi manustada lastele vanuses alla 18 aasta, kuna andmed ravimi toimimise kohta selles vanuserühmas on piiratud.

Muud ravimid ja KIMMTRAK

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasedus

KIMMTRAK'i ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui nii arst teie ise nõustute, et selle ravimi kasutamisest saadav kasu kaalub üles võimalikud riskid. Kui olete rasestumisvõimeline naine, teeb arst või meditsiiniõde teile enne KIMMTRAK'iga ravi alustamist rasedustesti. Kui te rasestute KIMMTRAK'iga ravi ajal, teatage sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele.

Rasestumisvastased vahendid

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate rasestumise vältimiseks kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid KIMMTRAK'iga ravi ajal ja vähemalt 1 nädal pärast viimase annuse manustamist. Kõige sobivamate rasestumisvastaste meetodite osas pidage nõu oma arstiga.

Imetamine

KIMMTRAK'iga ravi ajal ei tohi rinnaga toita. Ei ole teada, kas KIMMTRAK eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On ebatõenäoline, et KIMMTRAK mõjutab teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui tunnete end selle ravimiga ravimise ajal halvasti, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid enne, kui tunnete end taas hästi.

KIMMTRAK sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas KIMMTRAK'i manustatakse

Ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde haiglas või ambulatoorsetes tingimustes.

Enne iga KIMMTRAK'i infusiooni võidakse teile infusiooni teel (tilgutiga) manustada vedelikke, mis aitavad vältida tsütokiinide vabanemise sündroomi põhjustatud madalat vererõhku (vt lõigud 2 ja 4).

Arst või meditsiiniõde manustab teile KIMMTRAK'i infusioonina (tilgutiga) veeni (intravenoosselt) 15...20 minuti jooksul. Teile manustatakse KIMMTRAK'i **üks kord nädalas** seni, kuni saate arsti arvates ravist kasu.

KIMMTRAK'i soovitatavad annused on järgmised.

- 1. päeval: 20 mikrogrammi
 - 8. päeval: 30 mikrogrammi
 - 15. päeval: 68 mikrogrammi
- Seejärel üks kord nädalas: 68 mikrogrammi

Esimesed kolm annust manustatakse teile haiglas. Teid jälgitakse mis tahes kõrvaltoimete tekke suhtes ravi ajal ja **vähemalt 16 tundi** pärast iga annuse manustamist.

Kui esimesed kolm annust ei põhjusta tõsiseid ega ravile allumatuid kõrvaltoimeid, võib järgmised annused manustada ambulatoorsetes tingimustes. Teid jälgitakse mis tahes kõrvaltoimete tekke suhtes ravi ajal ja vähemalt 60 minutit pärast iga annuse manustamist. Kui olete saanud ravi KIMMTRAK'iga ambulatoorsetes tingimustes vähemalt 3 kuu jooksul ilma pikema kui 2-nädalase pausita, võib jälgimisaega lühendada vähemalt 30 minutini pärast iga annuse manustamist.

Kui teil jääb KIMMTRAK'i järgmise annuse manustamisvisiit vahele, võtke esimesel võimalusel ühendust oma arsti või meditsiiniõdega ja leppige kokku uus visiidiaeg.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõdele või pöörduge viivitamatult erakorralise meditsiini osakonda, kui teil tekib ravi ajal või pärast seda mõni järgmistest väga sageli esinevatest kõrvaltoimetest.

- Palavik, pearinglus, minestustunne. Need sümptomid võivad viidata tõsisele seisundile, mida nimetatakse tsütokiinide vabanemise sündroomiks. Tsütokiinide vabanemise sündroomi muud sümptomid on hingamisraskused, iiveldus, oksendamine, väsimus, lihasevalu, liigesevalu, tursed, madal vererõhk, kiire pulss või peavalu. Need sümptomid tekivad peamiselt pärast kolme esimest infusiooni.
- Nahasügelus, lööve, raske nõgestõbi (sügelevad külmud naha all), naha koorumine või ketendamine või keha ja/või silmaümbruste tursed võivad olla nahareaktsioonide sümptomid. Need sümptomid tekivad peamiselt pärast kolme esimest infusiooni.
- Südamehäired, nagu kiire või ebaregulaarne südametegevus või muutused südame elektrilises aktiivsuses, mis võivad põhjustada tõsiseid südame rütmihäireid, mis võivad avalduda südamepekslemise, hingelduse, minestustunde või pearingluse või rindkerevaluna.

Teised kõrvaltoimed

Teatage oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- söögiisu vähenemine;
- torkimistunne, surin või tuimus mis tahes kehaosas;
- köha;
- kõhulahtisus;
- kõhukinnisus;

- seedehäired;
- kõhuvalu;
- külmavärinad;
- unehäired;
- gripilaadsed sümptomid;
- unetus;
- nahaõhetus;
- kõrge vererõhk;
- kuiv nahk;
- naha värvimuutused;
- nahapunetus;
- fosfaadisisalduse vähenemine veres;
- magneesiumisisalduse vähenemine veres;
- naatriumisisalduse vähenemine veres;
- kaltsiumisisalduse vähenemine veres;
- kaaliumisisalduse vähenemine veres;
- hemoglobiinisalduse vähenemine veres;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres, mis võib viidata maksahäiretele;
- bilirubiinisalduse suurenemine veres, mis võib viidata maksahäiretele;
- kõhunäärme ensüümi lipaasi aktiivsuse suurenemine veres, mis võib viidata kõhunäärmehäiretele;
- vere valgeliblede arvu vähenemine veres;
- valu seljas, kätes või jalgades.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- nina ja kõri nakkus;
- valu suus ja kõris;
- juuste väljalangemine;
- öine liighigistamine;
- ärevus;
- maitsetundlikkuse muutused;
- muutunud või ebaregulaarne südametegevus;
- hingeldus;
- lihasekrampid;
- kõhunäärme ensüümi amülaasi aktiivsuse suurenemine veres;
- kreatiniinisalduse suurenemine veres, mis võib viidata neeruhäiretele;
- maksaensüümi gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine veres;
- vere valgeliblede arvu suurenemine veres;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres;
- aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres;
- glükoosisalduse suurenemine veres.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- kaaliumi-, fosfaadi- ja kusi happesisalduse suurenemine veres, mis viitab vähirakkude hukkumisele;
- ebamugavustunne või valu rinnus, mis võib viidata südamehäiretele;
- südamepuudulikkus (hingeldus, ebamugavustunne rinnus, jalgade ja pahklude turse);
- muutused südame elektrilises aktiivsuses, mis võivad põhjustada tõsiseid südame rütmihäireid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise

teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas KIMMTRAK'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaale tuleb hoida temperatuuril 2 °C...8 °C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Kui ettevalmistatud infusioonilahust kohe ei kasutata, võib seda alates valmistamise/lahjendamise hetkest kuni manustamise lõpuni hoida kuni 4 tundi temperatuuril kuni 30 °C või 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate nähtavaid riknemise märke (st osakesi, värvimuutust).

Ärge hoidke kasutamata ravimit uuesti kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida KIMMTRAK sisaldab

- Toimeaine on tebentafusp. Üks 0,5 ml kontsentradi viaal sisaldab 100 mikrogrammi tebentafuspi.
- Teised koostisosad on sidrunhappe monohüdraat (E330), dinaatriumvesinikfosfaat (E339), mannitool (E421), trehhaloos, polüsorbaat 20 (E432) ja süstevesi (vt lõik 2).

Kuidas KIMMTRAK välja näeb ja pakendi sisu

KIMMTRAK'i infusioonilahuse kontsentratsioon (steriilne kontsentratsioon) on selge, värvitu kuni kergelt kollakas lahus üheannuselises viaalis.

Pakendi suurus: 1 klaasviaal karbis.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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/Irland/Ιρλανδία/Iirimaa/Irlanti/Irl
ande/Irška/Írország/Írland/Irlanda/Airija/Īrija/L-
Irlanda/Ierland/Irlandia/Írsko/Irška

Tél/Tel/Tel./Тел./Tlf/Tηλ/Σίμι/Puh: +3531 691 545

EL:

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Oluline! Enne kasutamist tutvuge ravimi omaduste kokkuvõttega.

Üldised ettevaatusabinõud

Infusioonilahuse peab valmistama tervishoiutöötaja, kasutades ravimpreparaadi käsitlemise ajal õiget aseptilist tehnikat.

KIMMTRAK'i infusioonilahuse annuse valmistamiseks ei tohi kasutada suletud süsteemiga ülekandevahendeid.

Parenteraalseid ravimeid ja infusioonikotte tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes, kui lahus ja mahuti seda võimaldavad.

Valmistamine

KIMMTRAK tuleb enne intravenoosselt manustamist lahjendada. Iga KIMMTRAK'i viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. KIMMTRAK'i viaali EI TOHI loksutada.

Enne KIMMTRAK'i manustamiseks ettevalmistamist tuleb veenduda, et käepärast oleksid järgmised vahendid.

- 1 ml steriilsed süstlad skaalajaotuse täpsusega 2 kümnendkohta.
- Steriilsed nõelad.
- Inimese albumiin, kasutada tuleb kohalikult saadaolevat kontsentratsiooni. Kohalikud kontsentratsioonid on muu hulgas, kuid mitte ainult: 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l).
- 100 ml infusioonikott, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
 - Infusioonikott peab olema valmistatud polüolefiinidest (PO) [nagu polüetüleen (PE) ja polüpropüleen (PP)] või polüvinüülkloriidist (*polyvinyl chloride*, PVC).

- Steriilne, mittepürogeenne, vähese valgusiduvusega 0,2-mikroniline voolikusisese filtriga infusioonikomplekt infusioonikoti lõpliku sisu manustamiseks.

Lahjendamine ja manustamine

KIMMTRAK'i annuse valmistamise protsess hõlmab 2 etappi.

1. etapp. Infusioonikoti ettevalmistamine

Infusioonikoti ettevalmistamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat ja toimida järgmiselt.

- Kasutades 1 ml süstalt ja steriilset nõela, tõmmake süstlasse inimese albumiini väljaarvutatud kogus (vt allpool tabel 1) ja lisage see naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust sisaldavasse 100 ml infusioonikotti, nii et inimese albumiini lõplik kontsentratsioon oleks vahemikus 225...275 µg/ml.

Tabel 1. Näited inimese albumiini kontsentratsioonist ja sobivatest väljatõmmatavatest kogustest

Inimese albumiini kontsentratsioon	Sobiv mahuvahemik 100 ml infusioonikotti lisamiseks, et inimese albumiini kontsentratsioon jääks vahemikku 225...275 µg/ml
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57...0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45...0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12...0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09...0,11 ml)

- Ühtlustage lahjendatud lahus ettevaatlikult, toimides järgmiselt.
 - Pöörake infusioonikott tagurpidi, nii et sisestusava paikneks koti ülaosas, ja koputage vastu pordi vooliku külge veendumaks, et sinna jäänud lahus voolaks ülejäänud lahuse hulka.
 - Segage, pöörates kotti ettevaatlikult ümberpööratud asendist pikisuunas 360 kraadi vähemalt 5 korda. Infusioonikotti EI TOHI loksutada.
 - Korrake toiminguid (i) ja (ii) veel kolm korda.

2. etapp. KIMMTRAK'i infusioonilahuse valmistamine

- Kasutades 1 ml süstalt ja steriilset nõela, tõmmake välja vajalik kogus KIMMTRAK'i 100 mikrogrammi / 0,5 ml, vastavalt nõutavale annusele (näidatud allolevas tabelis 2), ja lisage ettevalmistatud 100 ml infusioonikotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust ja inimese albumiini.
- Ülekande ajal EI TOHI nõela ega süstalt uhtuda. Hävitage KIMMTRAK'i kasutamata jääke sisaldav viaal vastavalt kohalikele nõuetele. Viaalist tohib valmistada ainult ühe annuse.

Tabel 2. Infusioonikotti lisatavad KIMMTRAK'i annused

Ravipäev	KIMMTRAK'i annus (µg)	KIMMTRAK'i kogus (ml)
1. päev	20	0,10
8. päev	30	0,15
15. päev ja seejärel iganädalaselt	68	0,34

- Valmistage infusioonikoti segu samamoodi, nagu on kirjeldatud etapis 1b.

Manustamine

- KIMMTRAK'i tuleb manustada ainult intravenoosse infusioonina.
- Infusioon tuleb manustada kohe, kestusega 15...20 minutit ja kasutades sihtotstarbelist intravenoosset infusioonisüsteemi. Kasutada tuleb steriilset, mittepürogeenset, vähese

valgusiduvusega 0,2-mikronilist voolikusisese filtriga infusioonikomplekti. Manustage kogu KIMMTRAK'i infusioonikoti sisu patsiendile.

- Pärast KIMMTRAK'i infusiooni lõppu uhtke infusioonisüsteemi piisava koguse steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega; seega tagate kogu infusioonikoti sisu manustamise. KIMMTRAK'i ei tohi manustada intravenoosse süste ega boolussüstena. KIMMTRAK'i ei tohi manustada koos teiste ravimitega ja teisi ravimeid ei tohi manustada läbi sama intravenoosse infusioonisüsteemi.

Ettevalmistatud infusioonikoti säilitamine

- KIMMTRAK ei sisalda säilitusaineid. Ettevalmistatud infusioonikoti sisu tuleb manustada 4 tunni jooksul pärast valmistamist, see hõlmab ka infusiooni kestust. Selle 4-tunnise ajavahemiku jooksul tuleb KIMMTRAK'i infusioonikotti hoida temperatuuril kuni 30 °C.
- Kui KIMMTRAK'i infusioonikotti kohe ei kasutata, võib seda alates valmistamise hetkest hoida külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 24 tundi; see hõlmab infusioonikoti toatemperatuurini soojendamiseks kuluvat aega ja infusiooni kestust.
- Pärast külmkapist väljavõtmist ei tohi KIMMTRAK'i infusioonikotti uuesti külmkappi tagasi panna. Pärast soovitatava säilitusaja möödumist hävitage kasutamata KIMMTRAK'i lahus.