

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KIMMTRAK 100 mikrogramų/0,5 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 0,5 ml flakone yra 100 mikrogramų tebentafuspo, atitinkančio 200 µg/ml koncentraciją prieš praskiedimą.

Tebentafuspas yra susiliejo baltymas, pagamintas DNR rekombinantinės technologijos būdu *Escherichia coli* ląstelėse.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus, bespalvis arba gelsvas tirpalas vienadoziame flakone.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

KIMMTRAK skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems neoperuotina arba metastazavusia uvealine (akies kraujagyslinio dangalo) melanoma, kurių žmogaus leukocitų antigeno (angl. *human leukocyte antigen*, HLA)-A*02:01 tyrimo rezultatas yra teigiamas, gydyti monoterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

KIMMTRAK reikia leisti vadovaujant ir prižiūrint vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties turinčiam gydytojui, kuris pasiruošęs suvaldyti citokinų išsiskyrimo sindromą aplinkoje, kurioje galima iš karto naudoti visas reanimacijos priemones. Hospitalizuoti rekomenduojama atliekant bent pirmąsias tris KIMMTRAK infuzijas (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, gydomiems KIMMTRAK, bet kuriuo validuotu HLA genotipavimo tyrimu, turi būti nustatytas HLA-A*02:01 genotipas.

Dozavimas

Rekomenduojama KIMMTRAK dozė yra 20 mikrogramų 1-ąją parą, 30 mikrogramų 8-ąją parą, 68 mikrogramai 15-ąją parą ir paskui 68 mikrogramai kartą per savaitę (žr. 6.6 skyrių). Gydydamą KIMMTRAK reikia tęsti, kol pacientui jis yra kliniškai naudingas ir kol nepasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis (žr. 5.1 skyrių).

Premedikacija

Siekiant sumažinti hipotenzijos, susijusios su citokinų išsiskyrimo sindromu (CIS), riziką, prieš pradėdami KIMMTRAK infuziją reikia suleisti į veną skysčių, atsižvelgdami į paciento klinikinį vertinimą ir volemijos būklę.

Antinksčių nepakankamumu sergantiems pacientams, kuriems taikomas palaikomasis gydymas sisteminiais kortikosteroidais, reikia apsvarstyti kortikosteroidų dozės koregavimo galimybę hipotenzijos rizikai mažinti.

Dozės koregavimas

KIMMTRAK dozės mažinti nerekomenduojama. Norint mažinti nepageidaujamas reakcijas, reikia sustabdyti arba nutraukti gydymą KIMMTRAK, kaip aprašyta 1 lentelėje ir 2 lentelėje.

Įtarus CIS, reikia jį identifikuoti ir nedelsiant pradėti gydymą pagal 1 lentelės rekomendacijas. Ūminių odos reakcijų mažinimo gairės žr. 2 lentelėje.

1 lentelė. CIS laipsniai ir gydymo gairės

CIS laipsnis*	Gydymas
1 laipsnis Temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Hipotenzijos arba hipoksijos nėra	Tęsti gydymą ir skirti simptominių gydymą. Stebėti, ar nesunkėja CIS.
2 laipsnis Temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Hipotenzija, kuri reaguoja į skysčių skyrimą ir kuriai gydyti nereikia vazopresantų. Reikia deguonies, tiekiamo per mažasrautę nosies kaniulę (deguonies tiekimas ≤ 6 l/min. greičiu) arba pučiamo šalia paciento.	- Tęsti gydymą ir suleisti į veną skysčių boliusą ir tiekti deguonį per mažasrautę nosies kaniulę arba pučiant šalia paciento, pagal poreikį. - Jeigu per 3 valandas hipotenzija ir hipoksija nepagerėja arba pablogėja CIS, suleisti į veną didelę dozę kortikosteroidų (pvz., 2 mg/kg per parą metilprednizolono arba lygiavėčio vaistinio preparato). - Esant 2 laipsnio CIS, jeigu jis ilgalaikis (trunka 2–3 valandas) arba pasikartojantis (išsivysto ≥ 2 laipsnio CIS po ne vienos dozės), skirti premedikaciją kortikosteroidais (pvz., 4 mg deksametazono arba lygiavėčio vaistinio preparato), likus bent 30 minučių iki kitos dozės

CIS laipsnis*	Gydymas
3 laipsnis Temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Reikia vazosupresanto su vazopresinu arba be jo. Reikia deguonies, tiekiamo per didžiasrautę nosies kaniulę (deguonies tiekimas $> 6 \text{ l/min.}$ greičiu), veido kaukę, deguonies kaukę arba kaukę su Venturi vožtuvu.	- Sustabdyti KIMMTRAK vartojimą, kol praeis CIS ir jo pasekmės. - Suleisti į veną didelę dozę kortikosteroidų (pvz., 2 mg/kg per parą metilprednizolono arba lygiavertio vaistinio preparato). - Jeigu reikia, skirti tocilizumabo $\leq 30 \text{ kg}$ sveriančiam pacientui: 12 mg/kg į veną per 1 valandą; $\geq 30 \text{ kg}$ sveriančiam pacientui: 8 mg/kg į veną per 1 valandą (maksimali dozė – 800 mg). - Tęsti KIMMTRAK skyrimą ta pačia doze (t. y., nedidinti dozės, jeigu 3 laipsnio CIS pasireiškė pradinio dozės didinimo metu; kai dozė toleruojama, toliau didinti dozę) - Esant 3 laipsnio CIS, skirti premedikaciją kortikosteroidais (pvz., 4 mg deksametazono arba lygiavertio vaistinio preparato), likus bent 30 minučių iki kitos dozės
4 laipsnis Temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Reikia kelių vazosupresantų (išskyrus vazopresiną). Reikia teigiamo slėgio priemonių (pvz., CPAP, BiPAP, intubavimo ir mechaninės ventiliacijos).	- Visiškai nutraukti KIMMTRAK vartojimą. - Suleisti į veną kortikosteroidų (pvz., 2 mg/kg per parą metilprednizolono arba lygiavertio vaistinio preparato).

* Remiantis JAV transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (angl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) konsensusu dėl CIS laipsnių nustatymo kriterijų (Lee ir kt., 2019 m.).

2 lentelė. Rekomenduojamas gydymas ir dozės koregavimas, pasireiškus ūminėms odos reakcijoms

Nepageidaujamos reakcijos	Sunkumas ^a	Gydymas
Ūminės odos reakcijos (žr. 4.4 skyrių)	2 laipsnis	- Sustabdyti KIMMTRAK vartojimą, kol reakcijos sumažės iki ≤ 1 laipsnio arba iki pradinio vertinimo metu buvusio lygio. - Skirti niežėjimo gydymą (pvz., sedacijos nesukeliančiu ilgalaikio poveikio antihistamininiu vaistiniu preparatu). - Skirti gydymą išviršiniaus kortikosteroidais, jeigu yra simptominis išbėrimas, nereaguojantis į niežėjimo gydymą.

		• Jeigu simptomai yra nuolatiniai, skirti sisteminių steroidų. • Toliau didinti KIMMTRAK dozę, jeigu dabartinė dozė yra mažesnė kaip 68 µg, arba tęsti gydymą ta pačia doze, jeigu dozės didinimas baigtas.
	3 laipsnis	• Sustabdyti KIMMTRAK vartojimą, kol reakcijos sumažės iki ≤ 1 laipsnio arba iki pradinio įvertinimo metu buvusio lygio. • Skirti gydymą išviršiniaisiais kortikosteroidais ir geriamaisiais kortikosteroidais. • Jeigu reakcijos yra nuolatinės ir nepraeina gydant geriamaisiais steroidais, apsvarstyti į veną leidžiamų steroidų (pvz., 2 mg/kg per parą metilprednizolono arba lygiavertio vaistinio preparato) skyrimo galimybę. • Tęsti KIMMTRAK skyrimą ta pačia doze (t. y., nedidinti dozės, jeigu 3 laipsnio odos reakcijos pasireiškė pradinio dozės didinimo metu; jeigu dozė toleruojama, toliau didinti dozę).
	4 laipsnis	• Visiškai nutraukti KIMMTRAK vartojimą. • Skirti į veną leidžiamą kortikosteroidą (pvz., 2 mg/kg per parą metilprednizolono arba lygiavertio vaistinio preparato).

^a Remiantis Nacionalinio vėžio instituto bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijų (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) 4.03 versija (NCI CTCAEv4.03).

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

KIMMTRAK saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų) dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis saugumo ir veiksmingumo analizėmis, pacientams, kuriems yra lengva arba vidutinio sunkumo inkstų disfunkcija, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozavimo rekomendacijų pateikti negalima, nes trūksta farmakokinetikos duomenų, todėl dozuoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia atsargiai ir atidžiai stebint (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, turintys širdies ligos anamnezę

KIMMTRAK tyrimų su pacientais, turinčiais reikšmingos širdies ligos anamnezę, neatlikta. Širdies liga sergančius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl QT intervalo pailgėjimo ir širdies nepakankamumo rizikos veiksnių (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

KIMMTRAK skirtas leisti į veną. Rekomenduojama infuzijos trukmė yra nuo 15 iki 20 minučių.

KIMMTRAK reikia praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, kurio sudėtyje yra žmogaus albumino, skirto infuzijai į veną. Kiekvienas KIMMTRAK flakonas skirtas naudoti tik vienkartinę dozei suleisti. KIMMTRAK flakono purtyti negalima.

Vaistinio preparato skiedimo ir vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Pirmosios trys gydymo dozės

Pirmąsias tris KIMMTRAK dozes reikia skirti ligoninėje, per naktį bent 16 valandų reikia stebėti, ar nepasireiškia CIS požymių ir simptomų. Prieš dozavimą ir bent kas 4 valandas, kol praeis simptomai, reikia stebėti svarbius organizmo būklės rodiklius. Esant klinikinių indikacijų, reikia stebėti dažniau arba pailginti hospitalizaciją.

Jeigu per bet kurią iš pirmųjų trijų KIMMTRAK infuzijų pacientai patiria 3 arba 4 laipsnio hipotenziją, per kitas tris infuzijas pacientus reikia bent 4 valandas kas valandą stebėti ambulatorinėmis sąlygomis.

Tolesnės gydymo dozės

Jeigu pacientas toleravo 68 µg dozę (t. y., nepasireiškė ≥ 2 laipsnio hipotenzija, kuriai gydyti reikia medicininės intervencijos), tolesnes dozes galima skirti tinkamoje ambulatorinėje sveikatos priežiūros įstaigoje. Pacientus reikia stebėti ne trumpiau kaip 60 minučių po kiekvienos infuzijos. Pacientams, kuriems KIMMTRAK bent 3 mėnesius skirtas ambulatorinėmis sąlygomis ir kuriems gydymas nebuvo nutrauktas ilgiau kaip 2 savaitėms, leidžiant tolesnes dozes ambulatorinį stebėjimą po infuzijos galima sutrumpinti iki ne mažiau kaip 30 minučių.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)

Dauguma pacientų po tebentafuspo infuzijų patyrė CIS. CIS diagnozė dažniausiai buvo nustatoma dėl karščiavimo ir paskui išsivysčiusios hipotenzijos bei nedažnai hipoksijos. Kiti simptomai, kurie dažniausiai pastebėti kartu su CIS, buvo šaltkrėtis, pykinimas, vėmimas, nuovargis ir galvos skausmas. CIS buvo susijęs su organų disfunkcija, įskaitant kepenų, inkstų, kasos, širdies ir plaučių disfunkciją.

Dauguma atvejų CIS prasidėjo infuzijos dieną, laiko iki CIS praėjimo mediana buvo 2 paros. Karščiavimas pasireiškė beveik visais CIS atvejais; šiems pacientams kūno temperatūra paprastai pakildavo per pirmąsias 8 valandas po tebentafuspo infuzijos. Retais atvejais (1,2 %) dėl CIS reikėjo nutraukti gydymą.

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia CIS požymių ir simptomų bent 16 valandų po pirmųjų trijų tebentafuspo infuzijų ligoninėje, kurioje galima iš karto naudoti vaistinius preparatus ir reanimacijos įrangą, reikalingus CIS gydyti. Pastebėjus CIS, reikia nedelsiant pradėti palaikomąjį gydymą, apimantį antipiretikų, į veną leidžiamų skysčių, tocilizumabo arba kortikosteroidų skyrimą, siekiant išvengti sunkių arba gyvybei pavojingų reiškinių, ir tęsti stebėjimą, kol poveikis išnyks.

Skiriant tolesnes dozes, pacientus reikia atidžiai stebėti po gydymo, kad būtų galima anksti nustatyti CIS požymius ir simptomus (žr. „Vartojimo metodas“ 4.2 skyriuje). Pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis (įskaitant širdies ir kraujagyslių sutrikimus), gali kilti didesnė su CIS susijusių pasekmių rizika.

Pacientų, sergančių kliniškai reikšminga širdies liga, gydymas tebentafuspu neištirtas (žr. 5.1 skyrių). Atsižvelgiant į CIS nuolatinį buvimą ir sunkumą, gydymą tebentafuspu reikia sustabdyti arba nutraukti (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Ūminės odos reakcijos

Atliekant tebentafuspo infuziją, registruota ūminių odos reakcijų; gali būti, kad jas sukelia vaistinio preparato veikimo mechanizmas ir gp100 raiška normaliuose odos melanocituose. Ūminės odos reakcijos dažniausiai apėmė išbėrimą, niežėjimą, eritemą ir odos edemą (žr. 4.8 skyrių).

Ūminių odos reakcijų paprastai pasireiškė po kiekvienos iš trijų pirmųjų tebentafuspo infuzijų ir laikui bėgant jų sunkumas bei dažnis mažėjo. Didžioji dauguma simptomų išnyko be sisteminių kortikosteroidų arba bet kokių ilgalaikių pasekmių.

Ūminės odos reakcijas galima gydyti antihistamininiais vaistiniais preparatais ir vietiniais kortikosteroidais. Jeigu simptomai yra nuolatiniai arba sunkūs, reikia apsvarstyti sisteminių steroidų skyrimo galimybę. Norint sumažinti odos reakcijų požymius ir simptomus, gali reikėti kuriam laikui atidėti tolesnį gydymą tebentafuspu (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje).

Širdies liga

Pacientams, kuriems skirtas gydymas tebentafuspu, pastebėta širdies sutrikimų, pvz., sinusinė tachikardija ir aritmija (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems jau yra širdies ir kraujagyslių sutrikimų, gali kilti didesnė su CIS susijusių pasekmių rizika, todėl juos reikia atidžiai stebėti. Jeigu pacientui pasireiškia širdies sutrikimą rodančių požymių arba simptomų, reikia įvertinti jo būklę ir nedelsiant gydyti. Be to, reikia skirti tinkamą gydymą esant gretutiniam CIS, nes tai yra skatinantis veiksnys.

Po gydymo tebentafuspu pranešta apie QT intervalo pailgėjimo atvejus (žr. 4.8 skyrių). Gydymą tebentafuspu reikia atsargiai skirti pacientams, turintiems QT intervalo pailgėjimo anamnezę arba predispoziciją ir pacientams, vartojantiems vaistinių preparatų, apie kuriuos žinoma, kad jie ilgina QT intervalą.

Visiems pacientams reikia užrašyti elektrokardiogramą (EKG), prieš pradedant gydymą tebentafuspu ir pirmosiomis 3 gydymo savaitėmis po jo, o paskui atsižvelgiant į klinikines indikacijas. Jeigu QTcF intervalas ilgesnis kaip 500 msek. arba ≥ 60 msek. pailgėja, palyginti su pradinio vertinimo verte, gydymą tebentafuspu reikia sustabdyti ir pacientams reikia gydyti gretutinius skatinančius veiksnys,

įskaitant elektrolitų pusiausvyros sutrikimus. Gydomą tebentafuspu reikia tęsti, kai QTcF intervalas sutrumpėja iki < 500 msek. arba būna ne ilgesnis kaip < 60 msek. nuo pradinės vertės. Atsižvelgiant į širdies sutrikimo nuolatinį buvimą ir sunkumą bei galbūt susijusį CIS, gydymą tebentafuspu reikia sustabdyti arba nutraukti (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 1 savaitę po paskutinės gydymo tebentafuspu dozės (žr. 4.6 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato viename mililitre yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Oficialių vaistinių preparatų sąveikos su tebentafuspu tyrimų neatlikta.

Gydymo tebentafuspu pradžia sukelia laikiną citokinų, galinčių slopinti CYP450 fermentus, išsiskyrimą. Didžiausia vaistinių preparatų sąveikos rizika kyla per pirmąsias 24 valandas po pirmųjų trijų tebentafuspo dozių pacientams, kurie kartu vartoja CYP450 substratų, ypač tokių, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas. Šiems pacientams reikia stebėti toksinį poveikį (pvz., varfarino) arba vaistinio preparato koncentraciją (pvz., ciklosporino). Jeigu reikia, reikia koreguoti kartu vartojamų vaistinių preparatų dozę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 1 savaitę po paskutinės tebentafuspo dozės.

Nėštumas

Duomenų apie tebentafuspo vartojimą nėštumo metu nėra. Gyvūnų reprodukcijos tyrimų su tebentafuspu neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

Tebentafuspo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių. Prieš pradėdant tebentafuspu gydyti vaisingo amžiaus moteris, reikia patikrinti, ar jos nėra nėščios.

Žindymas

Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar tebentafuspas ir (arba) metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ir (arba) kūdikiams negalima atmesti. Gydymo tebentafuspu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Vaisingumo tyrimų su tebentafuspu neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Tebentafuspo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tebentafuspas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pacientams, vartojusiems KIMMTRAK, pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą buvo citokinų išsiskyrimo sindromas (88 %), išbėrimas (85 %), karščiavimas (79 %), niežėjimas (72 %), nuovargis (66 %), pykinimas (56 %), šaltkrėtis (55 %), pilvo skausmas (49 %), edema (49 %), hipopigmentacija arba hiperpigmentacija (48 %), hipotenzija (43 %), odos sausėjimas (35 %), galvos skausmas (32 %) ir vėmimas (34 %).

Vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų reikėjo visiškai nutraukti 4 % KIMMTRAK vartojusių pacientų. Dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios reikėjo nutraukti KIMMTRAK vartojimą, buvo citokinų išsiskyrimo sindromas.

Nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių reikėjo sustabdyti bent vienos dozės skyrimą, pasireiškė 26 % KIMMTRAK gydytų pacientų (vartojusių vaistinį preparatą kas savaitę), praleistų dozių mediana buvo viena praleista dozė. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo sustabdyti vartojimą ≥ 2 % pacientų, buvo nuovargis (3 %; 1-3 laipsnio), karščiavimas (2,7 %; 1-3 laipsnio), padidėjęs alaninaminotransferazių aktyvumas (2,4 %, 1-4 laipsnio), padidėjęs aspartataminotransferazių aktyvumas (2,4 %; 1-3 laipsnio), pilvo skausmas (2,1 %; 1-3 laipsnio) ir padidėjęs lipazių aktyvumas (2,1 %; 1-3 laipsnio).

Nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių reikėjo koreguoti bent vieną dozę, pasireiškė 4,2 % KIMMTRAK gydymo grupės pacientų. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo koreguoti dozę ≥ 1 % pacientų, buvo citokinų išsiskyrimo sindromas (1,9 %; 1-3 laipsnio) ir hipotenzija (1,1 %; 2-4 laipsnio).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

3 lentelėje apibendrintos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios 378 metastazavusia uvealine melanoma sergantiems pacientams, dalyvavusiems dviejuose klinikiniuose tyrimuose (IMCgp100-102 ir IMCgp100-202), kurie gydyti dozėmis pagal rekomenduojamą KIMMTRAK dozavimo režimą (20 mikrogramų 1-ąją parą, 30 mikrogramų 8-ąją parą, 68 mikrogramai 15-ąją parą ir paskui 68 mikrogramai kartą per savaitę).

Toliau lentelėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klasę (OSK) ir teiktiną terminą. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$). Nepageidaujamos reakcijos kiekvienoje dažnio grupėje pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, kuriems taikyta KIMMTRAK monoterapija

	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	
Dažnas	Nazofaringitas
Imuninės sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Citokinų išsiskyrimo sindromas ¹
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas	Sumažėjęs apetitas, hipomagnezėmija, hiponatremija, hipokalcėmija, hipokalemija
Nedažnas	Navikų lizės sindromas
Psichikos sutrikimai	
Labai dažnas	Nemiga
Dažnas	Nerimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Galvos skausmas ² , svaigulys, parestėzija

Dažnas	Skonio pojūčio sutrikimas
Širdies sutrikimai	
Labai dažnas	Tachikardija ²
Dažnas	Aritmija ² , prieširdžių virpėjimas ²
Nedažnas	Stenokardija (<i>angina pectoris</i>) ² , širdies nepakankamumas ²
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažnas	Hipotenzija ² , raudonis, hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas	Kosulys, dusulys
Dažnas	Burnaryklės skausmas, hipoksija ²
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	Pykinimas ² , vėmimas ² , viduriavimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, dispepsija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Išbėrimas, niežėjimas, odos sausėjimas, hipopigmentacija / hiperpigmentacija ⁴ , eritema
Dažnas	Alopecija, naktinis prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Artralgija, nugaros skausmas, mialgija, galūnių skausmas
Dažnas	Raumenų spazmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	Karščiavimas ² , nuovargis ³ , šaltkrėtis ² , edema ⁵ , į gripą panašus susirgimas
Tyrimai	
Labai dažnas	Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas, padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje, padidėjęs lipazių aktyvumas, anemija, sumažėjęs limfocitų skaičius, sumažėjusi fosfatų koncentracija kraujyje, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje
Dažnas	Padidėjęs amilazių aktyvumas, padidėjęs gama gliutamilttransferazės aktyvumas, padidėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje
Nedažnas	Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje

¹ Sprendimas dėl CIS priimtas, remiantis ASTCT konsensusu dėl CIS laipsnių nustatymo kriterijų (Lee ir kt., 2019 m.). Pripažinta CIS diagnozė pateikiama vietoj tyrimo registruoto CIS.

² Kai kurie reiškiniai gali būti susiję su CIS arba tai gali būti atskirai registruoti reiškiniai.

³ Įskaitant nuovargį ir asteniją.

⁴ Įskaitant įgytą achromotrichiją, strazdanas, pakitusią blakstienų spalvą, blakstienų hipopigmentaciją, plaukų spalvos pakitimus, šlakus (*lentigo*), pigmentacijos sutrikimą, tinklainės depigmentaciją, odos depigmentaciją, pakitusią odos spalvą, odos hiperpigmentaciją, odos hipopigmentaciją, pigmentines dėmes, vitiligą (baltmę).

⁵ Įskaitant akių edemą, akių patinimą, akių vokų edemą, patinimą aplink akis, edemą aplink akis, akių vokų patinimą, ryklės edemą, lūpų edemą, lūpų patinimą, veido edemą, generalizuotą edemą, lokalizuotą edemą, edemą, periferinę edemą, periferinį patinimą, patinimą, veido patinimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)

Klinikiniame tyrime IMCgp100-202 citokinų išsiskyrimo sindromas (pripažintas remiantis 2019 m. ASTCT konsensuso klasifikacija) pasireiškė 89 % KIMMTRAK gydytų pacientų. CIS bendrojo dažnio rodiklis apėmė 12 % 1-ojo laipsnio, 76 % 2-ojo laipsnio ir 0,8 % 3-iojo laipsnio reiškinių. Dažniausiai kartu su CIS pastebėti simptomai buvo šaltkrėtis, pykinimas, vėmimas, nuovargis, hipotenzija ir galvos skausmas. 3-iojo laipsnio reiškiniai, kurie gali pasireikšti kartu su CIS, gali būti tachikardija, hipoksija, krūtinės angina (*angina pectoris*), prieširdžių plazdėjimas ir kairiojo skilvelio disfunkcija.

Dauguma (84 %) CIS epizodų prasidėjo infuzijos dieną. Laiko iki CIS praėjimo mediana buvo 2 paros. Retais atvejais (1,2 %) dėl CIS reikėjo nutraukti gydymą. Visi CIS simptomai buvo grįžtami ir juos dažniausiai pavyko išgydyti, suleidus į veną skysčių, antipiretikų arba vieną kortikosteroido dozę. Dviem pacientams (0,8 %) skirta tocilizumabo.

Apie CIS klinikinį gydymą žr. 1 lentelėje, 4.2 skyriuje.

Ūminės odos reakcijos

Tyrime IMCgp100-202 ūminių odos reakcijų pasitaikė 91 % KIMMTRAK gydytų pacientų; tarp jų buvo bet kurio laipsnio išbėrimas (83 %), niežėjimas (69 %), eritema (25 %) ir odos edema (27 %). Dauguma odos reakcijų buvo 1-ojo (28 %) arba 2-ojo laipsnio (44 %), o kai kurie KIMMTRAK gydyti pacientai patyrė 3-iojo laipsnio (21 %) reiškinių. Pacientams, kuriems pasireiškė išbėrimas, dažniausiai nustatytas išbėrimas (55 %), makulopapulinis išbėrimas (31 %) ir odos lupimasis (21 %). 3-iojo laipsnio nepageidaujamos reakcijos registruotos 5 % pacientų; tarp jų buvo išbėrimas (2,4 %) ir makulopapulinis išbėrimas (1,6 %).

Ūminių odos reakcijų paprastai pasireiškė po kiekvienos iš trijų pirmųjų KIMMTRAK infuzijų, o paskui ≥ 3 laipsnio reakcijų dažnis mažėjo (1-oji dozė: 17 %, 2-oji dozė: 10 %, 3-ioji dozė: 8 %, 4-oji dozė: 3 %). Laiko iki ūminių odos reakcijų pradžios mediana KIMMTRAK gydytiems pacientams buvo 1 para, laiko iki pagerėjimo iki ≤ 1 laipsnio mediana buvo 6 paros.

Apie ūminių odos reakcijų gydymą žr. 2 lentelėje 4.2 skyriuje.

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

95 % tyrime IMCgp100-202 dalyvavusių pacientų jau turėjo kepenų metastazių prieš tyrimą; iki ≥ 1 laipsnio padidėjęs ALT / AST aktyvumas pastebėtas 65 % KIMMTRAK gydytų pacientų. Padidėjusi bilirubino koncentracija registruota 27 % pacientų, ji visų pirma buvo susijęs su kepenų metastazių padidėjimu. Didžioji dalis 3 arba 4 laipsnio ALT / AST aktyvumo padidėjimo atvejų nustatyta leidžiant pirmąsias 3 KIMMTRAK infuzijas. Didžiosios dalies pacientų, patyrusių 3 arba 4 laipsnio ALT / AST aktyvumo padidėjimą, rodikliai sumažėjo iki ≤ 1 laipsnio per 7 paras.

Imunogeniškumas

Tyrime IMCgp100-102 ir tyrime IMCgp100-202, gydymo metu atsiradusių antikūnų prieš vaistinį preparatą (APV) tebentafusą aptikta atitinkamai 33 % ir 29 % pacientų, vartojusių visas tebentafuspo dozes. Laiko iki APV susidarymo pradžios mediana buvo nuo 6 iki 9 savaičių po gydymo tebentafuspu pradžios.

Įrodymų, kad antikūnai prieš vaistinį preparatą (APV) turi poveikį tebentafuspo saugumui arba veiksmingumui, nenustatyta, nors užtikrintų išvadų daryti negalima, nes dideli APV titrai susidarė mažam skaičiui pacientų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Informacijos apie tebentafuspo perdozavimą nėra. Perdozavimo atveju reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų bei nedelsiant taikyti tinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai vaistiniai preparatai; **kiti** antineoplastiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas: L01XX75

Veikimo mechanizmas

Tebentafuspas – tai bispecifinis susiliejimo baltymas, apimantis T ląstelių receptorių (TLR; taikininis domenas), susiliejęs su antikūno fragmentu, kurio taikinytis yra CD3 (3-iasis diferenciacijos klasteris; efektorinis domenas). TLR galas dideliu giminiškumu jungiasi su gp100 peptidu, pateikiamu žmogaus leukocitų antigeno – A*02:01 (HLA-A*02:01) ant akies kraujagyslinio dangalo melanomos naviko ląstelių paviršiaus, o efektorinis domenas jungiasi su CD3 receptoriumi ant polikloninės T ląstelės.

Imuninė sinapsė susidaro, tebentafuspo TLR taikininiam domenui susijungus su akies kraujagyslinio dangalo melanomos ląstelėmis ir CD3 efektoriniam domenui susijungus su polikloninėmis T ląstelėmis. Susidarius šiai imuninei sinapsei, pakinta polikloninių T ląstelių nukreipimas ir aktyvinimas, nepriklausomai nuo jų prigimtinio specifiškumo TLR. Tebentafuspo aktyvintos polikloninės T ląstelės išskiria uždegiminius citokinus ir citolizinius baltymus, todėl prasideda tiesioginė akies kraujagyslinio dangalo melanomos navikinių ląstelių lizė.

Farmakodinaminis poveikis

Po gydymo tebentafuspu pastebėtas laikinas ir kliniškai nereikšmingas limfocitų skaičiaus kraujyje sumažėjimas. Limfocitų sumažėjo kitą dieną po pirmųjų 3 dozių, o iki tolesnių dozių pradinio įvertinimo vertė atsistatė.

Po gydymo tebentafuspu mėginiuose, paimtuose po pirmųjų trijų dozių, pastebėtas laikinas prouždegiminių citokinių ir chemokinių kiekio padidėjimas serume. Smailinės vertės pastebėtos praėjus nuo 8 iki 24 valandų po gydymo tebentafuspu, o iki tolesnių dozių pradinio įvertinimo vertė atsistatė.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimas IMCgp100-202: Anksčiau negydyta metastazavusi akies kraujagyslinio dangalo melanoma

Tyrimas IMCgp100-202 buvo atsitiktinių imčių, atvirasis, daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavo metastazavusia akies kraujagyslinio dangalo melanoma sergantys pacientai, kurių HLA-A*02:01 tyrimo rezultatas buvo teigiamas, kuriems netaikyta sisteminė terapija. Pacientams anksčiau nebuvo taikomas metastazavusios akies kraujagyslinio dangalo melanomos sisteminis gydymas arba lokalizuota (į kepenis nukreiptos) terapija, išskyrus ankstesnę chirurginę oligometastatinės ligos rezekciją. Tyrimo nedalyvavo pacientai, kuriems nustatytos simptominės arba negydomos metastazės galvos smegenyse, simptominis stazinis širdies nepakankamumas, pagal Fridericia formulę koreguotas QT intervalas (QTcF) > 470 ms arba įgimtas ilgo QT sindromas, ūminis miokardo infarktas arba nestabili stenokardija, likus mažiau kaip 6 mėnesiams iki gydymo pradžios.

Pacientams atsitiktinių imčių būdu (2:1) buvo paskirta vartoti tebentafuspo kiekvieną savaitę infuzijos į veną būdu pagal rekomenduojamą pacientui skirtą dozavimo režimą, nurodytą 4.2 skyriuje, arba

tyrėjo parinktą gydymą (pembrolizumabu, ipilimumabu arba dakarbazinu) patvirtintomis šių vaistinių preparatų dozėmis iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Progresavus ligai, pacientams tyrėjo nuožiūra galėjo būti skirtas gydymas tebentafuspu, pembrolizumabu arba ipilimumabu, jeigu būklė buvo kliniškai stabili, gydymas naudingas ir nebuvo nepriimtino toksinio poveikio požymių. Buvo leidžiama nutraukti gydymą ne daugiau kaip 2 savaitėms iš eilės. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal laktatdehidrogenazės (LDH) būseną, žinomą prognozinį nerezekuotinos arba metastazavusios akies kraujagyslinio dangalo melanomos (AKDM) faktorių.

Pirminė veiksmingumo baigtis buvo visų tyrime atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų bendras išgyvenamumas (BI). Navikai vertinti kas 12 savaičių. Papildomos veiksmingumo baigtys buvo tyrėjo įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP, angl. *progression free survival [PFS]*). Atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti iš viso 378 pacientai; 252 buvo atrinkti į gydymo tebentafuspu grupę, o 126 – į tyrėjo parinktu vaistiniu preparatu gydomą grupę (pembrolizumabo: 82 %; ipilimumabo: 12 % arba dakarbazino: 6 %). Amžiaus mediana buvo 64 metai (intervalas: 23–92 metai); 49,5 % pacientų amžius buvo ≥ 65 metų, 87 % buvo baltaodžiai, 50 % buvo moterys. Pradinio įvertinimo metu nustatyta funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 (72 %), 1 (20,4 %) arba 2 (0,3 %), 36 % nustatyta padidėjęs LDH aktyvumas, o 95 % turėjo metastazių kepenyse.

43 % pacientų tyrime IMCgp100-202 po progresavimo skirtas gydymas tebentafuspu ir naujų saugumo pavojų signalų nenustatyta. Gydymo tebentafuspu trukmės po progresavimo mediana buvo 8 savaitės. 21,5 % visų tebentafuspo infuzijų tyrimo metu atliktos po progresavimo.

Atlikus pirminę veiksmingumo analizę, tyrėjo nuožiūra atrinkti pacientai galėjo pereiti į gydymo tebentafuspu grupę. Tolesnio stebėjimo laikotarpio mediana buvo 22,4 mėnesio, atnaujintas BI rodiklis ir toliau rodė gydymo tebentafuspu pranašumą (SR = 0,58; 95 % PI: 0,44; 0,77). Analizės metu 16 pacientų perėjo į gydymo tebentafuspu grupę.

Veiksmingumo rezultatai apibendrinami 4 lentelėje ir 1 pav. 1 pav. pateikiama 3 metų tolesnio stebėjimo laikotarpio analizė. Šios analizės metu 16 pacientų iš kontrolinės grupės perėjo į gydymo tebentafuspu grupę.

4 lentelė. Tyrimo IMCgp100-202 veiksmingumo rezultatai

Pirminė ir antrinė vertinamosios baigtys	KIMMTRAK (N = 252)	Tyrėjo parinktas gydymas (N = 126)
Bendras išgyvenamumas (BI)¹		
Mirčių skaičius	87 (34,5 %)	63 (50 %)
Mediana mėnesiai (95 % PI)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
SR (95 % PI) ^{2, 4}	0,51 (0,37; 0,71)	
Stratifikuota logranginė p vertė ²	p = < 0,0001	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP)^{3, 4}		
Pacientų, kuriems nustatyta reiškinių, skaičius (%)	198 (78,6 %)	97 (77 %)
Mediana mėnesiai (95 % PI)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
SR (95 % PI) ⁴	0,73 (0,58; 0,94)	
Stratifikuota logranginė p vertė ²	p = 0,0139	
Objektyvaus atsako rodiklis (OAR)⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95 % PI	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Visiškas atsakas (VA)	1 (0,4)	0
Dalinis atsakas (DA)	25 (9,9)	6 (4,8)
Stabili liga (SL) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Atsako trukmės mediana		
Mėnesiai (95 % PI)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7; --)

PI = pasikliautinas intervalas, SR = santykinė rizika

¹ Atlikus iš anksto nustatytų specifikacijų tarpinę analizę, nustatyta 150 BI reiškinių, o p vertės ribinė vertė veiksmingumui paskelbti (0,006) nustatyta taikant Lan-DeMets alfa sąnaudų funkciją su O'Brien-Fleming tipo ribinėmis vertėmis.

² Dvimačio kriterijaus p vertė pagal logranginį testą, stratifikuotą pagal LDH.

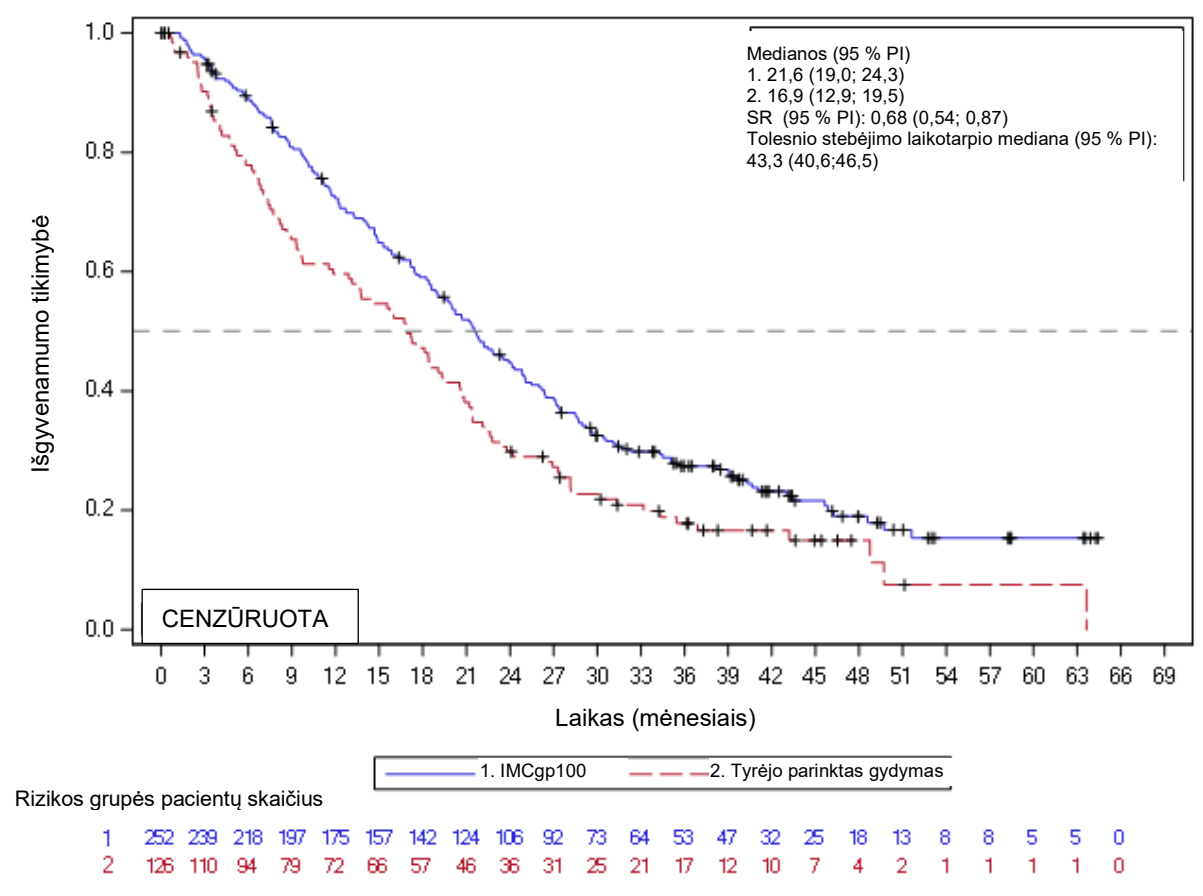
³ Kaip įvertino tyrėjas pagal RECIST v1.1 kriterijus.

⁴ Santykinė rizika pagal proporcinį rizikos modelį, sluoksniuotą pagal LDH būseną.

⁵ Remiantis ≥ 24 savaitių duomenimis.

⁶ Atnaujinta remiantis visų pacientų, turėjusių galimybę atlikti bent 3 radiologinius vertinimus, duomenimis

1 pav. Tyrimo IMCgp100-202 bendro išgyvenamumo Kaplano-Mejerio kreivės (3 metų tolesnio stebėjimo laikotarpio analizė) – ITT populiacija



PI = pasikliautinis intervalas; SR = santykinė rizika; IMCgp100 = tebentafuspas; ITT (angl. Intent-to-treat) = numatoma gydyti.

Po 3 metų tolesnio stebėjimo laikotarpio tebantafus pas pagal išgyvenamumą ir toliau yra reikšmingai pranašesnis, palyginti su tyrėjo parinktu gydymu.

Tyrimas IMCgp100-102 Anksčiau gydyta metastazavusi akies kraujagyslinio dangalo melanoma

Atvirasis, 2 fazės, daugiacentris tyrimas IMCgp100-102, kuriame dalyvavo 127 pacientai, gydyti pagal 4.2 skyriuje rekomenduojamą dozavimo schemą. Pacientų HLA-A*02:01 tyrimo rezultatas turėjo būti teigiamas. Pacientai laikyti tinkamais, jeigu jų liga progresavo po bent 1 arba daugiau ankstesnių į kepenis nukreiptos terapijos arba sisteminės terapijos kursų, įskaitant metastazavusios ligos gydymą imuninio atsako kontrolinių taškų inhibitoriais. Tyrime nedalyvavo pacientai, sergantys kliniškai reikšminga širdies liga, ir pacientai, kuriems nustatyta simptominių arba negydytų metastazių galvos smegenyse.

Pagrindiniai veiksmingumo baigčių matavimai apėmė patvirtintą OAR, nustatytą atlikus nepriklausomą centralizuotą įvertinimą (angl. *Independent Central Review*, ICR) pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) v1.1. Antrinės veiksmingumo baigtys apėmė IBLP, LKR (ligos kontrolės rodiklis), AT ir BI.

Amžiaus mediana buvo 61 metai, 50 % buvo moterys, 99 % buvo baltodžiai, funkcinės būklės rodiklis pagal ECOG skalę buvo 0 (70 %) arba 1 (30 %) ir 96 % pacientų turėjo metastazių kepenyse. Anksčiau taikytos terapijos apėmė imunoterapiją (73 % pacientų), įskaitant gydymą imuninio atsako kontrolinių taškų inhibitoriais (PD-1 / PD-L1 – 65 %; CTLA-4 – 31 %) ir į kepenis nukreiptą terapiją (45 %). Tyrimo IMCgp100-102 veiksmingumo rezultatai apibendrinami 5 lentelėje.

5 lentelė. Tyrimo IMCgp100-102 veiksmingumo rezultatai

Pirminė ir antrinė vertinamosios baigtys	KIMMTRAK (N = 127)
Patvirtinto objektyvaus atsako rodiklis ¹	6 (4,7 %)
(95 % PI)	(1,8 %; 10 %)
Visiškas atsakas (VA)	0
Dalinis atsakas (DA)	6 (4,7 %)
Stabili liga (SL) ²	23 (18,1 %)
Atsako trukmės mediana	
Mėnesiai (95 % PI)	8,7 (5,6; 24,5)

¹ Kaip įvertinta atlikus nepriklausomą centralizuotą įvertinimą pagal RECIST v1.1 kriterijus.

² Remiantis ≥ 24 savaitių duomenimis.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti KIMMTRAK tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis akių melanomos gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybėsAbsorbcija

Manoma, kad tebentafuspo farmakokinetikai būdingas tiesinis ir dozei proporcingas pobūdis, kai dozių intervalas yra nuo 20 µg iki 68 µg. Kas savaitę atliekant infuzijas į veną metastazavusia akies kraujagyslinio dangalo melanoma sergantiems pacientams, maksimali koncentracija plazmoje (C_{max}) pasiekė 4,2 ng/ml – 13,7 ng/ml iš karto po infuzijos baigimo ($T = 0,5$ val.). Taikant dozavimo kas savaitę režimą ir skiriant tikslines terapines dozes, kaupimosi nestebėta.

Pasiskirstymas

Tebentafuspas ekstensyviai nepasiskirstė, jo pasiskirstymo tūris maždaug atitiko kraujo tūrį (5,25 l).

Biotransformacija

Tebentafuspo metabolinis mechanizmas neapibūdintas. Tikėtina, kad tebentafuspas, kaip ir kitos baltyminės terapinės medžiagos, katabolinių procesų metu suskaidomas į mažus peptidus ir aminorūgštis.

Eliminacija

Kaip išsiskiria tebentafuspas, nėra visiškai aišku. Atsižvelgiant į molekulės dydį, kuris panašus į glomerulų filtracijos dydžio atmetimo slenkstinę vertę, nedidelis tebentafuspo kiekis gali išsiskirti su šlapimu.

Suleidus tebentafuspo metastazavusia akies kraujagyslinio dangalo melanoma sergantiems pacientams, apskaičiuotasis sisteminis klirensas buvo 4,29 l per parą, o galutinė pusinis eliminacijos laikas – nuo 6 iki 8 valandų.

Ypatingos populiacijos

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad kūno svoris (nuo 43 iki 163 kg), lytis, rasė ir amžius (nuo 23 iki 91 metų) tebentafuspo klirensui reikšmingo poveikio neturėjo.

Sutrikusi inkstų funkcija

Formalių tebentafuspo farmakokinetikos tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta.

Pacientams, kuriems buvo lengvas (kreatinino klirensas [KrKl] buvo nuo 60 iki 89 ml/min.) arba vidutinio sunkumo (KrKl buvo nuo 30 iki 59 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, poveikio saugumo arba veiksmingumo parametrams nenustatyta ir dozės jiems koreguoti nerekomenduojama. Pacientų (< 5 %), kuriems yra vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas, duomenų nepakanka, o informacijos apie pacientus, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min.), nėra.

Sutrikusi kepenų funkcija

Formalių tebentafuspo farmakokinetikos tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta. Populiacijos FK analizės parodė, kad padidėjęs ALT / AST aktyvumas pradinio įvertinimo ir gydymo metu neturėjo poveikio tebentafuspo farmakokinetikai. Nerekomenduojama koreguoti dozės atsižvelgiant į ALT / AST aktyvumą.

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tebentafuspas – tai žmogaus savitasis baltymas, todėl nėra gyvūnų rūšies, su kuria būtų galima ištirti tebentafuspo toksikologines savybes ikiklinikinėmis sąlygomis.

Kancerogeniškumo, genotoksiškumo arba toksinio poveikio vystymuisi ir reprodukcijai tyrimų su tebentafuspu neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis monohidratas (E330)
Dinatrio-vandenilio fosfatas (E339)
Manitolis (E421)
Trehalozė
Polisorbatas 20 (E432)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai.

Atidarius

Kad būtų išvengta mikrobiologinės taršos, atidarius šį vaistinį preparatą, jį reikia praskiesti ir suleisti infuzijos būdu nedelsiant.

Paruošus infuzinį tirpalą

Cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Kad būtų išvengta mikrobiologinės taršos, šį vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Nevartojant iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonas su brombutilo gumos kamščiu ir aliumininiu / plastikiniu nuplėšiamuoju gaubteliu; flakone yra 0,5 ml koncentrato.

Pakuotės dydis: 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Bendrosios atsargumo priemonės

Infuzinį tirpalą turi ruošti sveikatos priežiūros specialistas, visą šio vaistinio preparato ruošimo laiką taikydamas tinkamą aseptinį metodą.

Dozuojamus tirpalus reikia skiesti ir ruošti aseptiniu metodu.

KIMMTRAK infuzinio tirpalo dozei ruošti negalima naudoti uždarnosios vaistų leidimo sistemos (angl. *Closed system transfer devices, CSTD*).

Jeigu tai įmanoma dėl tirpalo ir talpyklės savybių, parenterinius vaistinius preparatus ir infuzinius maišelius prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nesimato dalelių ir nepakitusi spalva.

Ruošimas

Prieš leidžiant į veną KIMMTRAK reikia praskiesti.

Riekia pasirūpinti, kad prieš ruošiant KIMMTRAK vartojimui, būtų paruoštos šios priemonės:

- 1 ml sterilūs švirkštai, kurie sugraduoti taip, kad rodytų vertes su 2 skaičiais po kablelio.
- Sterilios adatos.
- Žmogaus albuminas; naudokite tokios koncentracijos, kurią galima gauti vietoje. Pvz., gali būti tiekiami šios koncentracijos tirpalai: 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- 100 ml infuzinis maišelis, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas.
 - Infuzinis maišelis turi būti pagamintas iš poliolefinų (PO) [pvz., polietileno (PE) ir polipropileno (PP)] arba polivinilchlorido (PVC).
- Sterilus, nepirogeninis infuzinis rinkinys su mažai baltymus rišančiu, integruotu 0,2 mikrono filtru, skirtas galutinio infuzinio maišelio turiniui suleisti.

Praskiedimas ir suleidimas

Galutinei KIMMTRAK dozei paruošti reikia atlikti 2 veiksmus:

1 veiksmas. Paruoškite infuzinį maišelį

Aseptiniu metodu paruoškite infuzinį maišelį, kaip nurodyta toliau:

- a. 1 ml tūrio švirkštu ir sterilia adata įtraukite apskaičiuotą žmogaus albumino tūrį į švirkštą (žr. 6 lentelę toliau) ir suleiskite jį į 100 ml infuzinį maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio

chlorido injekcinio tirpalo, kad galutinė žmogaus albumino koncentracija būtų nuo 225 µg/ml iki 275 µg/ml.

6 lentelė. Žmogaus albumino koncentracijos pavyzdžiai ir priimtinas įtraukiamas tūris

Žmogaus albumino koncentracija	Priimtinas tūris, kurį reikia suleisti į 100 ml infuzinį maišelį, intervalas, kad susidarytų nuo 225 µg/ml iki 275 µg/ml žmogaus albumino koncentracija
4 % (40 g/l)	0,63 ml (nuo 0,57 ml iki 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (nuo 0,45 ml iki 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (nuo 0,12 ml iki 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (nuo 0,09 ml iki 0,11 ml)

- b. Atsargiai homogenizuokite praskiestą tirpalą, atlikdami šiuos veiksmus:
- Apverskite infuzinį maišelį, kad įleidimo anga būtų maišelio viršuje, ir patapšnokite angos vamzdelio šoną, kad užtikrintumėte, jog į visą tirpalą sutekėtų jo likutis.
 - Sumaišykite, bent 5 kartus atsargiai pavartydami maišelį išilgai, 360 laipsnių kampų nuo jo apverstos padėties. **NEKRATYKITE infuzinio maišelio.**
 - Pakartokite (i) ir (ii) veiksmus dar tris kartus.

2 veiksmas. KIMMTRAK infuzinio tirpalo ruošimas

- 1 ml švirkštu su sterilia adata įtraukite reikiamą KIMMTRAK 100 mikrogramų/0,5 ml tūrį, kurio reikia dozei (nurodyta 7 lentelėje toliau), ir suleiskite į paruoštą 100 ml infuzinį maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas su pridėtu žmogaus albuminu.
- NEPRAPLAUKITE adatos ir švirkšto vaistinio preparato perkėlimo metu. Išmeskite flakoną su nenaudota KIMMTRAK dalimi, laikydamiesi vietinių reikalavimų. Iš vieno flakono galima ruošti ne daugiau kaip vieną dozę.

7 lentelė. KIMMTRAK tūris, kurį reikia pridėti į infuzinį maišelį

Gydymo para	KIMMTRAK dozė (µg)	KIMMTRAK tūris (ml)
1-oji para	20	0,10
8-oji para	30	0,15
15-oji para ir kas savaitę paskui	68	0,34

- Sumaišykite infuzinio maišelio turinį pagal tą pačią procedūrą, aprašytą 1b veiksmu.

Leidimas

- KIMMTRAK galima leisti (lašinti) tik infuzijos į veną būdu.
- Nedelsdami atlikite infuziją per nuo 15 iki 20 minučių per specialią intraveninę magistralę. Reikia naudoti sterilų, nepirogeninį infuzinį rinkinį su mažai baltymus rišančiu, integruotu 0,2 mikrono filtru. Suleiskite visą KIMMTRAK infuzinio maišelio turinį pacientui.
- Baigus KIMMTRAK infuziją, reikia praplauti infuzinę magistralę tinkamu tūriu sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, siekiant užtikrinti, kad pacientui būtų suleistas visas infuzinio maišelio turinys. Negalima leisti KIMMTRAK smūginės arba boliusinės dozės į veną metodu. Negalima maišyti KIMMTRAK su kitais vaistiniais preparatais arba skirti kitų vaistinių preparatų per tą pačią intraveninę magistralę.

Paruošto infuzinio maišelio laikymas

- KIMMTRAK sudėtyje nėra konservantų. Paruošto infuzinio maišelio turinį reikia suvartoti per 4 valandas nuo paruošimo laiko, įskaitant infuzijos laiką. Per tą 4 valandų laikotarpį KIMMTRAK infuzinį maišelį reikia laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

- Nesuvartojus iš karto, KIMMTRAK infuzinį maišelį reikia laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje iki 24 valandų nuo paruošimo laiko, įskaitant laiką, kurio reikia infuzinio maišelio turiniui sušilti iki kambario temperatūros, ir infuzijos trukmę.
- Išėmus iš šaldytuvo, KIMMTRAK infuzinio maišelio kartotinai šaldyti negalima. Pasibaigus rekomenduojamam laikymo laikui, nesuvartotą KIMMTRAK tirpalą reikia išmesti.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1630/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. Balandžio 01 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR
GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš įvedant KIMMTRAK į rinką, kiekvienoje valstybėje narėje registruotojas turi su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Mokomoji programa skirta stebėjimo procesui nušviesti ir padėti greitai diagnozuoti bei gydyti citokinų išsiskyrimo sindromą (CIS), kad sumažėtų jo sunkumas.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje platinamas KIMMTRAK, visiems sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams, galintiems išrašyti, paskirti ar vartoti KIMMTRAK, būtų prieinama /pateikta ši mokomoji medžiaga:

- Gydytojui skirta mokomoji medžiaga
- Paciento informacijos paketas

Gydytojui skirta mokomoji medžiaga:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Sveikatos priežiūros specialistams skirtos gydymo gairės

Sveikatos priežiūros specialistams skirtos gydymo gairės:

- Išsami informacija, kaip stebėti pacientus per pirmąsias tris infuzijas ir tolesnių infuzijų metu.
- Išsami informacija, kaip sumažinti hipotenzijos, susijusios su CIS, riziką.
- CIS simptomų aprašymas, įskaitant sunkumo, dažnio, laiko iki pradžios, gydymo ir pasibaigimo apibūdinimą pacientams, gydomiems KIMMTRAK
- Išsami informacija, kaip gydyti CIS, atsižvelgiant į sunkumo laipsnį, įskaitant rekomendaciją skirti premedikaciją kortikosteroidais, jeigu yra 2 laipsnio CIS, kuris yra ilgalaikis arba pasikartojantis, arba jeigu išsivysto 3-iojo laipsnio CIS.
- EKG registravimo grafiko ir gydymo reikalavimų, atsižvelgiant į EKG rezultatus, aprašymas.
- Rekomendacija atidžiai stebėti pacientus, sergančius širdies liga, esant QT intervalo pailgėjimui ir širdies nepakankamumo rizikos veiksnių.
- Informacija apie tai, kad svarbu informuoti pacientus apie CIS riziką ir būtinybę nedelsiant kreiptis į gydytoją arba slaugytoją, jeigu pasireiškia CIS simptomų.
- Informacija apie tai, kad svarbu pranešti apie nepageidaujamas reakcijas su nuorodomis, kaip pateikti tokį pranešimą.

Paciento informacijos paketas:

- Pakuotės lapelis
- Pacientui skirtos gairės

Pacientui skirtos gairės:

- Informacija apie CIS riziką, susijusią su KIMMTRAK, su simptomų aprašymu.
- Informacija apie tai, kad svarbu nedelsiant kreiptis į gydytoją arba slaugytoją, jeigu pacientui pasireiškia CIS simptomų.
- Išsami informacija apie tai, ko pacientui tikėtis dėl stebėjimo grafiko.
- Informacija apie tai, kad svarbu pranešti apie šalutinį poveikį su nuorodomis, kaip pateikti tokį pranešimą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KIMMTRAK 100 mikrogramų/0,5 ml koncentratas infuziniam tirpalui
tebentafuspas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 0,5 ml flakone yra 100 mikrogramų tebentafuspo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Citrinų rūgšties monohidratas (E330), dinatrio-vandenilio fosfatas (E339), manitolis (E421), trehalozė, polisorbatas 20 (E432) ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1630/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

KIMMTRAK 100 µg/0,5 ml sterilus koncentratas
tebentafuspas
Praskiedus leisti i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

KIMMTRAK 100 mikrogramų/0,5 ml koncentratas infuziniam tirpalui tebentafuspas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra KIMMTRAK ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant KIMMTRAK
3. Kaip vartoti KIMMTRAK
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KIMMTRAK
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra KIMMTRAK ir kam jis vartojamas

KIMMTRAK sudėtyje yra veikliosios medžiagos **tebentafuspo**. Tebentafuspas – tai vaistas nuo vėžio, pagamintas iš dviejų skirtingų sulietųjų (tam tikru būdu sujungtų) baltymų. Vienas šių baltymų atpažįsta antigeną (baltymą taikinį), vadinamą gp100, ir prie jo prisijungia. Didelė gp100 koncentracija nustatoma akies kraujagyslinio dangalo melanomos vėžinėse ląstelėse. Kitas baltymas atpažįsta baltymą, vadinamą CD3, ir prie jo prisijungia. CD3 randamas tam tikrose organizmo imuninės sistemos ląstelėse. Prisijungdamas prie gp100 ir CD3, KIMMTRAK aktyvina imuninę sistemą, kad tas vėžines ląsteles atpažintų ir sunaikintų.

KIMMTRAK skirtas suaugusiems, sergantiems retos rūšies akių vėžiu, vadinamu **akies kraujagyslinio dangalo (uvealino) melanoma**, gydyti. Vaistas skiriamas vartoti, kai akies kraujagyslinio dangalo melanoma veši, nepaisant vietinio gydymo arba jeigu ji išplito (metastazavo) į kitas kūno vietas.

2. Kas žinotina prieš vartojant KIMMTRAK

Nevartokite KIMMTRAK, jeigu yra **alergija** tebentafuspai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu nesate tikri, ar esate alergiški kuriai nors pagalbinei medžiagai, prieš Jums skiriant KIMMTRAK, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš Jums skiriant KIMMTRAK, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju dėl visų savo sveikatos sutrikimų, ypač jeigu Jums yra:

- širdies sutrikimų, įskaitant pakitusį elektrinį širdies aktyvumą (pailgėjusį QT intervalą).

Prieš pradėdami gydymą, gydytojas gali Jums skirti kraujo tyrimą, vadinamą žmogaus leukocitų antigeno (angl. HLA) genotipavimo tyrimu, kad nuspręstų, ar KIMMTRAK Jums tinka.

Jeigu vartojate vaistų kortikosteroidų, skirtų antinksčių nepakankamumui (dar vadinamam Adisono liga) gydyti, apie tai pasakykite gydytojui, prieš Jums skiriant KIMMTRAK. Gydomo KIMMTRAK metu gydytojui gali reikėti pakeisti Jūsų vartojamą kortikosteroidų dozę.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui arba kreipkitės skubios medicininės pagalbos, jeigu gydymo metu ar po jo pasireiškė bet koks toliau paminėtas šalutinis poveikis:

- karščiavimas, svaigulys, liguisto galvos lengvumo pojūtis. Tai gali būti pavojingo sutrikimo, vadinamo **citokinų išsiskyrimo sindromu**, simptomai. Kiti citokinų išsiskyrimo simptomai yra kvėpavimo pasunkėjimas, pykinimas, vėmimas, nuovargis, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, patinimas, žemas kraujospūdis, greitas širdies plakimas arba galvos skausmas;
- odos niežėjimas, išbėrimas, sunki dilgėlinė (niežintys patinimai po oda), odos lupimasis arba pleiskanojimas arba kūno ir (arba) odos aplink akis patinimas, nes tai gali būti **odos reakcijų** simptomai;
- širdies sutrikimai, pvz., greitas ar nereguliarus širdies plakimas arba pakitęs elektrinis širdies aktyvumas, kurie gali sukelti sunkius širdies ritmo sutrikimus, kurie pasireiškia palpitacijomis (juntamu stipriu, nereguliariu širdies plakimu), dusuliu, liguisto galvos lengvumo pojūčiu arba svaiguliu ar skausmu krūtinėje.

Gydytojas arba slaugytojas kiekvienos dozės skyrimo metu ir po jos stebės, ar Jums nepasireiškia šių reakcijų požymių ir simptomų. Jeigu turite sunkių sveikatos sutrikimų, gydymas gali būti laikinai sustabdytas ir vėl pradėtas, kai jausitės geriau.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 18 metų vaikams šio vaisto duoti negalima, nes nepakanka informacijos, ar jis pakankamai gerai veikia tokio amžiaus žmonėms.

Kiti vaistai ir KIMMTRAK

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas

KIMMTRAK negalima vartoti nėštumo metu, nebent Jūs ir gydytojas sutarsite, kad tikėtina šio vaisto vartojimo nauda yra didesnė už galimą riziką. Jeigu esate moteris, galinti pastoti, prieš pradedant gydymą KIMMTRAK, gydytojas arba slaugytojas skirs Jums nėštumo testą. Jeigu pastojote gydymo KIMMTRAK metu, iš karto praneškite gydytojui arba slaugytojui.

Kontracepcija

Jeigu esate moteriškos lyties ir vaisingo amžiaus moteris, turite taikyti veiksmingą nėštumo planavimo (kontracepcijos) būdą, kad nepastotumėte gydymo KIMMTRAK metu ir ne trumpiau kaip 1 savaitę po paskutinės dozės. Pasitarkite su gydytoju, kokie nėštumo planavimo būdai Jums geriausiai tinka.

Žindymas

Vartojant KIMMTRAK žindyti negalima. Nežinoma, ar KIMMTRAK išsiskiria į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad KIMMTRAK gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia. Jeigu gydymo šiuo vaistu metu jaučiatės prastai, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol vėl nepasijusite gerai.

KIMMTRAK sudėtyje yra natrio

Šio vaisto viename mililitre yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti KIMMTRAK

Šį vaistą Jums suleis gydytojas arba slaugytojas ligoninėje arba ambulatorinėmis sąlygomis.

Prieš kiekvieną KIMMTRAK infuziją (per lašinę) Jums gali skirti skysčių infuziją – tai padės išvengti kraujospūdžio sumažėjimo dėl citokinų išsiskyrimo sindromo (žr. 2 ir 4 skyrius).

Gydytojas arba slaugytojas skirs Jums KIMMTRAK infuzijos (per lašinę) į veną būdu; infuzija truks maždaug nuo 15 iki 20 minučių. KIMMTRAK Jums bus skiriamas **kartą per savaitę**, kol, gydytojo manymu, šis gydymas bus Jums naudingas.

Rekomenduojama KIMMTRAK dozė yra:

- 1-oji para: 20 mikrogramų
- 8-oji para: 30 mikrogramų
- 15-oji para: 68 mikrogramų
- Paskui kartą per savaitę: 68 mikrogramų

Pirmąsias tris dozes Jums sulašins ligoninėje. Gydymo metu ir **bent 16 valandų** po kiekvienos dozės bus stebima, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis.

Jeigu pirmosios trys dozės sunkaus arba nevaldomo šalutinio poveikio nesukelia, kitas dozes Jums galima bus sulašinti ambulatorinėmis sąlygomis. Gydymo metu ir bent 60 minučių po kiekvienos dozės bus stebima, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis. Jeigu gydymas KIMMTRAK Jums bent 3 mėnesius buvo skirtas ambulatorinėmis sąlygomis ir nebuvo nutrauktas ilgiau kaip 2 savaitėms, tada stebėjimą po kiekvienos dozės galima sutrumpinti iki ne mažiau kaip 30 minučių.

Jeigu praleisite apsilankymą kitai KIMMTRAK dozei sulašinti, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, kad paskirtų naują apsilankymo laiką.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui ar kreipkitės skubios medicininės pagalbos, jeigu gydymo metu arba po jo pasireiškė bet koks toliau paminėtas labai dažnas šalutinis poveikis:

- Karščiavimas, svaigulys, liguisto galvos lengvumo pojūtis. Tai gali būti pavojingo sutrikimo, vadinamo citokinų išsiskyrimo sindromu, simptomai. Kiti citokinų išsiskyrimo simptomai yra kvėpavimo pasunkėjimas, pykinimas, vėmimas, nuovargis, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, patinimas, žemas kraujospūdis, greitas širdies plakimas arba galvos skausmas. Šie simptomai dažniausiai pasireiškia po pirmųjų trijų infuzijų;
- Odos niežėjimas, išbėrimas, sunki dilgėlinė (niežintys patinimai po oda), odos lupimasis arba pleiskanojimas arba kūno ir (arba) odos aplink akis patinimas, nes tai gali būti odos reakcijų simptomai. Šie simptomai dažniausiai pasireiškia po pirmųjų trijų infuzijų;
- Širdies sutrikimai, pvz., greitas ar nereguliarus širdies plakimas arba pakitęs elektrinis širdies aktyvumas, kurie gali sukelti sunkius širdies ritmo sutrikimus, kurie pasireiškia palpitacijomis (juntamu stipriu, nereguliariu širdies plakimu), dusuliu, liguistu galvos lengvumo pojūčiu arba svaiguliu ar skausmu krūtinėje.

Kitas šalutinis poveikis

Pastebėję bet kokį toliau nurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Sumažėjęs apetitas
- Bet kurios kūno dalies diegimas, dilgčiojimas arba tirpimas

- Kosulys
- Viduriavimas
- Vidurių užkietėjimas
- Nevirškinimas
- Pilvo skausmas
- Šaltkrėtis
- Miego sutrikimai (nemiga)
- Į gripą panašūs simptomai
- Negalėjimas miegoti
- Karščio pylimas odos srityje
- Aukštas kraujospūdis
- Odos sausėjimas
- Odos spalvos pokyčiai
- Odos paraudimas
- Sumažėjusi fosfato koncentracija kraujyje
- Sumažėjusi magnio koncentracija kraujyje
- Sumažėjusi natrio koncentracija kraujyje
- Sumažėjusi kalcio koncentracija kraujyje
- Sumažėjusi kalio koncentracija kraujyje
- Sumažėjusi hemoglobino koncentracija kraujyje
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje, kuris gali rodyti kepenų funkcijos sutrikimus
- Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje, kuri gali rodyti kepenų funkcijos sutrikimus
- Padidėjęs kasos fermento lipazės aktyvumas kraujyje, kuris gali rodyti kasos funkcijos sutrikimus
- Sumažėjusi baltųjų kraujo kūnelių koncentracija kraujyje
- Nugaros, rankų arba kojų skausmas

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Nosies ir gerklės infekcija
- Burnos ir gerklės skausmas
- Plaukų slinkimas
- Stiprus prakaitavimas naktį
- Nerimas
- Skonio pojūčio pasikeitimas
- Pakitęs arba nereguliarus širdies plakimas
- Dusulys
- Raumenų spazmai (mėšlungis)
- Padidėjęs kasos fermento amilazės aktyvumas kraujyje
- Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, kuri gali rodyti inkstų funkcijos sutrikimus
- Padidėjęs kepenų fermento gama gliutamilttransferazės aktyvumas kraujyje
- Padidėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje
- Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje
- Padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Padidėjęs kalio, fosfatų ir šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, rodantis, kad žuva vėžinės ląstelės
- Diskomforto jausmas arba skausmas krūtinėje, galintis rodyti, kad sutriko širdies veikla
- Širdies nepakankamumas (dusulys, nemalonus jausmas (diskomfortas) krūtinės srityje, kojų ir kulkšnių patinimas)
- Elektrinio širdies aktyvumo pokyčiai, galintys sukelti sunkius širdies ritmo sutrikimus

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti KIMMTRAK

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės po „EXP“ ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidarytus flakonus reikia laikyti nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nesuvartojus iš karto, paruoštą infuziją galima laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 4 valandas arba nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje 24 valandas. Šis laikas skaičiuojamas nuo paruošimo / praskiedimo iki lašinimo pabaigos.

Pastebėjus matomų gedimo požymių (pvz., dalelių arba spalvos pokyčių), šio vaisto vartoti negalima.

Nelaikykite nesuvartoto vaisto, kad galėtumėte jį suvartoti vėliau. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

KIMMTRAK sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tebentafuspas. Viename 0,5 ml koncentrato flakone yra 100 mikrogramų tebentafuspo.
- Pagalbinės medžiagos yra citrinų rūgšties monohidratas (E330), dinatrio-vandenilio fosfatas (E339), manitolis (E421), trehalozė, polisorbatas 20 (E432) ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių).

KIMMTRAK išvaizda ir kiekis pakuotėje

KIMMTRAK koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas tirpalas vienadoziame flakone.

Pakuotės dydis: vienoje dėžutėje yra 1 stiklinis flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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/Irország/Ireland/Irlanda/Airija/Irija/L-
Irlanda/Ierland/Irlandia/Irsko/Irška

Tél/Tel./Tel./Тел./Tlf/Tηλ/Sími/Puh: +3531 691
5450

EL:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Svarbu: prieš naudojimą perskaitykite preparato charakteristikų santrauką (PCS).

Bendrosios atsargumo priemonės

Infuzinį tirpalą turi ruošti sveikatos priežiūros specialistas, visą šio vaistinio preparato ruošimo laiką taikydamas tinkamą aseptinį metodą.

KIMMTRAK infuzinio tirpalo dozei ruošti negalima naudoti uždarosios vaistų leidimo sistemos (angl. *closed system transfer devices, CSTD*).

Jeigu tai įmanoma dėl tirpalo ir talpyklės savybių, parenterinius vaistinius preparatus ir infuzinius maišelius prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nesimato dalelių ir nepakitusi spalva.

Ruošimas

Prieš leidžiant į veną, KIMMTRAK reikia praskiesti. Kiekvienas KIMMTRAK flakonas skirtas naudoti tik vieną kartą. KIMMTRAK flakono purtyti NEGALIMA.

Reikia pasirūpinti, kad prieš ruošiant KIMMTRAK vartojimui, būtų paruoštos šios priemonės:

- 1 ml sterilūs švirkštai, kurie sugraduoti taip, kad rodytų vertes su 2 skaičiais po kablelio.
- Sterilios adatos.
- Žmogaus albuminas; naudokite tokios koncentracijos, kurią galima gauti vietoje. Pvz., gali būti tiekiami šios koncentracijos tirpalai: 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- 100 ml infuzinis maišelis, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas.
 - Infuzinis maišelis turi būti pagamintas iš poliolefinų (PO) [pvz., polietileno (PE) ir polipropileno (PP)] arba polivinilchlorido (PVC).
- Sterilus, nepirogeninis infuzinis rinkinys su mažai baltymus rišančiu, integruotu 0,2 mikrono filtru, skirtas galutinio infuzinio maišelio turiniui suleisti.

Praskiedimas ir suleidimas

Galutinei KIMMTRAK dozei paruošti reikia atlikti 2 veiksmus:

1 veiksmas. Paruoškite infuzinį maišelį

Aseptiniu metodu paruoškite infuzinį maišelį, kaip nurodyta toliau:

- a. 1 ml tūrio švirkštu ir sterilia adata įtraukite apskaičiuotą žmogaus albumino tūrį į švirkštą (žr. 1 lentelę toliau) ir suleiskite jį į 100 ml infuzinį maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad galutinė žmogaus albumino koncentracija būtų nuo 225 µg/ml iki 275 µg/ml.

1 lentelė. Žmogaus albumino koncentracijos pavyzdžiai ir priimtinas įtraukiamas tūris

Žmogaus albumino koncentracija	Priimtinas tūrio, kurį reikia suleisti į 100 ml infuzinį maišelį, intervalas, kad susidarytų nuo 225 µg/ml iki 275 µg/ml žmogaus albumino koncentracija
4 % (40 g/l)	0,63 ml (nuo 0,57 ml iki 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (nuo 0,45 ml iki 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (nuo 0,12 ml iki 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (nuo 0,09 ml iki 0,11 ml)

- b. Atsargiai homogenizuokite praskiestą tirpalą, atlikdami šiuos veiksmus:
- Apverskite infuzinį maišelį, kad įleidimo anga būtų maišelio viršuje, ir patapšnokite angos vamzdelio šoną, kad užtikrintumėte, jog į visą tirpalą sutekėtų jo likutis.
 - Sumaišykite, bent 5 kartus atsargiai pavartydami maišelį išilgai, 360 laipsnių kampu nuo jo apverstos padėties. **NEKRATYKITE infuzinio maišelio.**
 - Pakartokite (i) ir (ii) veiksmus dar tris kartus.

2 veiksmas. KIMMTRAK infuzinio tirpalo ruošimas

- c. 1 ml švirkštu su sterilia adata įtraukite reikiamą KIMMTRAK 100 mikrogramų/0,5 ml tūrį, kurio reikia dozei (nurodyta 2 lentelėje toliau), ir suleiskite į paruoštą 100 ml infuzinį maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas su pridėtu žmogaus albuminu.
- d. NEPRAPLAUKITE adatos ir švirkšto vaistinio preparato perkėlimo metu. Išmeskite flakoną su nenaudota KIMMTRAK dalimi, laikydamiesi vietinių reikalavimų. Iš vieno flakono galima ruošti ne daugiau kaip vieną dozę.

2 lentelė. KIMMTRAK tūris, kurį reikia pridėti į infuzinį maišelį

Gydymo para	KIMMTRAK dozė (µg)	KIMMTRAK tūris (ml)
1-oji para	20	0,10
8-oji para	30	0,15
15-oji para ir kas savaitę paskui	68	0,34

- e. Sumaišykite infuzinio maišelio turinį pagal procedūrą, aprašytą 1b veiksmo.

Suleidimas

- KIMMTRAK galima leisti (lašinti) tik infuzijos į veną būdu.
- Nedelsdami atlikite infuziją per 15-20 minučių per specialią intraveninę magistralę. Reikia naudoti sterilų, nepirogeninį infuzinį rinkinį su mažai baltymus rišančiu, integruotu 0,2 mikrono filtru. Suleiskite visą KIMMTRAK infuzinio maišelio turinį pacientui.
- Baigus KIMMTRAK infuziją, reikia praplauti infuzinę magistralę tinkamu tūriu sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, siekiant užtikrinti, kad pacientui būtų suleistas visas infuzinio maišelio turinys. Negalima leisti KIMMTRAK smūginės arba

boliusinės dozės į veną metodu. Negalima maišyti KIMMTRAK su kitais vaistiniais preparatais arba skirti kitų vaistinių preparatų per tą pačią intraveninę magistralę.

Paruošto infuzinio maišelio laikymas

- KIMMTRAK sudėtyje nėra konservantų. Paruošto infuzinio maišelio turinį reikia suvartoti per 4 valandas nuo paruošimo laiko, įskaitant infuzijos laiką. Per tą 4 valandų laikotarpį KIMMTRAK infuzinį maišelį reikia laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Nesuvartojus iš karto, KIMMTRAK infuzinį maišelį reikia laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje iki 24 valandų nuo paruošimo laiko, įskaitant laiką, kurio reikia infuzinio maišelio turiniui sušilti iki kambario temperatūros, ir infuzijos trukmę.
- Išėmus iš šaldytuvo, KIMMTRAK infuzinio maišelio kartotinai šaldyti negalima. Pasibaigus rekomenduojamam laikymo laikui, nesuvartotą KIMMTRAK tirpalą reikia išmesti.