

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KIMMTRAK 100 mikrogrami/0,5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens 0,5 ml flakons satur 100 mikrogramus tebentafuspa (*tebentafuspum*), kas atbilst 200 µg/ml koncentrācijai pirms atšķaidīšanas.

Tebentafusps ir fūzijas proteīns, kas iegūts *Escherichia coli* šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums vienas devas flakonā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

KIMMTRAK ir paredzēts lietošanai monoterapijas veidā, lai ārstētu cilvēka leukocītu antigēna (*human leukocyte antigen*, HLA)-A*02:01 pozitīvus pieaugušus pacientus ar nerezecējamu vai metastātisku uveālu melanomu.

4.2. Devas un lietošanas veids

KIMMTRAK jāievada tāda ārsta vadībā un uzraudzībā, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā un kurš ir sagatavots citokīnu atbrīvošanās sindroma ārstēšanai, vidē, kurā nekavējoties ir pieejamas visas reanimācijas iespējas. Vismaz pirmo trīs KIMMTRAK infūziju laikā ir ieteicama hospitalizācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kurus ārstē ar KIMMTRAK, jābūt apstiprinātam HLA-A*02:01 genotipam, izmantojot validētu HLA genotipēšanas testu.

Devas

Ieteicamā KIMMTRAK deva ir 20 mikrogrami 1. dienā, 30 mikrogrami 8. dienā, 68 mikrogrami 15. dienā un pēc tam 68 mikrogrami vienu reizi nedēļā (skatīt 6.6. apakšpunktu). Ārstēšana ar tebentafuspu ir jāturpina, kamēr pacientam saglabājas klīnisks ieguvums un neveidojas nepieņemama toksicitāte (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Premedikācija

Lai līdz minimumam samazinātu hipotensijas risku, kas saistīts ar citokīnu atbrīvošanās sindromu (CAS), pirms KIMMTRAK infūzijas jāievada intravenozi šķidrumi, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu un pacienta volēmisko stāvokli.

Pacienti ar virsnieru mazspēju, kuri uzturošā terapijā lieto sistēmiskos kortikosteroīdus, jāapsver kortikosteroīda devas pielāgošana, lai mazinātu hipotensijas risku.

Devas pielāgošana

KIMMTRAK devas samazināšana nav ieteicama. KIMMTRAK lietošana uz laiku vai pilnīgi jāpārtrauc, lai ārstētu nevēlamās blakusparādības, kā aprakstīts 1. tabulā un 2. tabulā.

Ja pastāv aizdomas par CAS, jādiagnosticē simptomi un nekavējoties jāārstē atbilstoši ieteikumiem 1. tabulā. Akūtu ādas reakciju ārstēšanas vadlīnijas skatīt 2. tabulā.

1. tabula. CAS smaguma noteikšanas un ārstēšanas vadlīnijas

CAS pakāpe*	Ārstēšana
1. pakāpe Temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Hipotensijas vai hipoksijas nav	Turpināt ārstēšanu un nodrošināt simptomātisku atbalstu. Kontrolēt, vai nepalielinās CAS smaguma pakāpe.
2. pakāpe Temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Hipotensija, ko var novērst ar šķidrumu ievadīšanu, un nav nepieciešama vazopresoru lietošana Nepieciešamā skābekļa nodrošināšana ietver zemas plūsmas nazālās kanīles (skābekļa piegāde $\leq 6\text{ l/min}$) vai bezkontakta (<i>blow-by</i>) metodi	- Turpināt ārstēšanu un ievadīt intravenozi šķidrumu bolus injekcijas veidā, kā arī nodrošināt skābekļa padevi, izmantojot zemas plūsmas nazālās kanīles vai bezkontakta (<i>blow-by</i>) metodi, ja nepieciešams. - Ja hipotensija un hipoksija 3 stundu laikā nemazinās vai CAS pastiprinās, jāievada intravenozi kortikosteroīds lielā devā (piem., 2 mg/kg dienā metilprednizolona vai līdzvērtīgas zāles). - Ja ilgstoši saglabājas 2. pakāpes CAS (ilgst 2-3 stundas) vai arī CAS atkārtojas (rodas ≥ 2. pakāpes CAS, lietojot vairāk nekā vienu devu), vismaz 30 minūtes pirms nākamās devas jānozīmē premedikācija ar kortikosteroīdu (piem., 4 mg deksametazona vai līdzvērtīgas zāles).

3. pakāpe Temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Nepieciešama vazopresora lietošana kopā ar vazopresīnu vai bez tā Nepieciešama lielas plūsmas nazālā kanīle (skābekļa piegāde $> 6 \text{ l/min}$), sejas maska vai maska ar rezervuāru, vai Venturi maska	• Pārtraukt KIMMTRAK lietošanu, līdz CAS un sekas ir izzudušas. • Ievadīt intravenozi kortikosteroīdu lielā devā (piem., 2 mg/kg dienā metilprednizolona vai līdzvērtīgas zāles). • Ja nepieciešams, jāievada tocilizumabs: - pacienta ķermeņa masa $\leq 30 \text{ kg}$: 12 mg/kg intravenozi 1 stundas laikā; - pacienta ķermeņa masa $\geq 30 \text{ kg}$: 8 mg/kg intravenozi 1 stundas laikā (maksimālā deva 800 mg). • Atsākt KIMMTRAK lietošanu tādā pašā devā (t.i., nepalielināt devu, ja sākotnējās devas palielināšanas laikā radās 3. pakāpes CAS; atsākt devas palielināšanu, ja devas panesamība ir laba). • Ja rodas 3. pakāpes CAS, vismaz 30 minūtes pirms nākamās devas jānozīmē premedikācija ar kortikosteroīdu (piem., 4 mg deksametazona vai līdzvērtīgas zāles).
4. pakāpe Temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Nepieciešama vairāku vazopresoru (izņemot vazopresīnu) lietošana Nepieciešams pozitīvs spiediens (piem., CPAP, BiPAP, intubācija un mehāniskā ventilācija)	• Pilnīgi pārtraukt KIMMTRAK lietošanu. • Ievadīt intravenozi kortikosteroīdu (piem., 2 mg/kg/dienā metilprednizolona vai līdzvērtīgas zāles).

* Pamatojoties uz Amerikas Transplantācijas un šūnu terapijas biedrības (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) saskaņotajiem CAS smaguma pakāpes kritērijiem (Lee et.al 2019).

2. tabula. Akūtu ādas reakciju ieteicamā ārstēšana un devas modifikācija

Nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe ^a	Ārstēšana
Akūtas ādas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)	2. pakāpe	• Pārtraukt KIMMTRAK lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz $\leq$ 1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim. • Nozīmēt niezi mazinošu terapiju (piemēram, nesedatīvus ilgstošas darbības antihistamīna līdzekļus). • Nozīmēt lokālu ārstēšanu ar kortikosteroīdu, ja ir simptomātiski izsitumi, kas nereaģē uz niezi mazinošu terapiju. • Pastāvīgu simptomu gadījumā nozīmēt sistēmiskos steroīdus. • Atsākt KIMMTRAK devas palielināšanu, ja sākotnējā deva ir mazāka par 68 µg, vai atsākt lietošanu tādā pašā devā, ja devas palielināšana ir pabeigta.
	3. pakāpe	• Pārtraukt KIMMTRAK lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz $\leq$ 1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim. • Nozīmēt lokālos kortikosteroīdus un perorālos kortikosteroīdus. • Ilgstošu tādu reakciju gadījumā, kas nereaģē uz perorāliem steroīdiem, jāapsver intravenozu kortikosteroīda (piem., 2 mg/kg dienā metilprednizolona vai līdzvērtīgas zāles) lietošanu. • Atsākt KIMMTRAK lietošanu tādā pašā devā (t.i., nepalielināt devu, ja sākotnējās devas palielināšanas laikā radās 3. pakāpes ādas reakcijas; atsākt devas palielināšanu, ja devas panesamība ir laba).

	4. pakāpe	• Pilnīgi pārtraukt KIMMTRAK lietošanu. • Ievadīt intravenozi kortikosteroīdu (piem., 2 mg/kg dienā metilprednizolona vai līdzvērtīgas zāles).
--	-----------	---

^a Pamatojoties uz Nacionālā Vēža institūta Vispārējo nevēlamo notikumu terminoloģijas kritēriju (CTCAE) versiju 4.03 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAEv4.03).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

KIMMTRAK drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadus veciem) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz drošuma un efektivitātes analīzēm, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Ieteikumus par devu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nevar sniegt, jo trūkst farmakokinētikas datu; tādēļ devas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir jālieto piesardzīgi, un pacienti ir rūpīgi jākontrolē (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar sirds slimību anamnēzē

KIMMTRAK nav pētīts pacientiem ar nozīmīgu sirds slimību anamnēzē. Pacienti ar sirds slimību, QT intervāla pagarināšanos un sirds mazspējas riska faktoriem ir rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

KIMMTRAK ir paredzēts intravenozai lietošanai. Ieteicamais infūzijas ievadīšanas laiks ir no 15 līdz 20 minūtēm.

KIMMTRAK nepieciešama atšķaidīšana ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, kas satur cilvēka albumīnu intravenozām infūzijām. Katrs KIMMTRAK flakons ir paredzēts lietošanai tikai kā vienreizēja deva. Nekratiet KIMMTRAK flakonu.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu un lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pirmās trīs ārstēšanas devas

Pirmās trīs KIMMTRAK devas jāievada stacionāros apstākļos, kur ir pieejama CAS pazīmju un simptomu uzraudzība arī nakts laikā, vismaz 16 stundas. Dzīvībai svarīgās funkcijas jāuzrauga pirms devas ievadīšanas un vismaz ik pēc 4 stundām pēc ievadīšanas, līdz simptomi izzūd. Ja ir klīniskas indikācijas, jāveic biežāka uzraudzība vai ir jāpaildina hospitalizācija.

Ja pacientiem rodas 3. vai 4. pakāpes hipotensija kādā no pirmajām trim KIMMTRAK infūzijām, nākamajās trīs infūzijās pacienti ir jāuzrauga katru stundu vismaz 4 stundas ambulatoros apstākļos.

Nākamās ārstēšanas devas

Ja 68 µg devas līmenis ir panesams (t.i., bez ≥ 2 . pakāpes hipotensijas, kuras dēļ nepieciešama medicīniska iejaukšanās), turpmākās devas var ievadīt piemērotā ambulatorās aprūpes iestādē. Pacienti jānovēro vismaz 60 minūtes pēc katras infūzijas. Pacientiem, kuri ir saņēmuši ambulatoro ārstēšanu ar KIMMTRAK vismaz 3 mēnešus un kuriem nav bijuši pārtraukumi ilgāk par 2 nedēļām, ambulatoro uzraudzību pēc infūzijas var samazināt līdz ne mazāk kā 30 minūtēm turpmākajām devām.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CAS)

Vairumam pacientu pēc tebentafuspa infūzijām radās CAS. CAS visbiežāk tika diagnosticēts, pamatojoties uz pireksiju, kam sekoja hipotensija un reizēm – hipoksija. Citi bieži novēroti CAS simptomi bija drebuļi, slikta dūša, vemšana, nogurums un galvassāpes. CAS bija saistīts ar orgānu disfunkciju, tai skaitā aknu, nieru, aizkuņģa dziedzera, sirds un plaušu disfunkciju.

Vairumā gadījumu CAS sākās infūzijas dienā, un laika mediāna līdz CAS izzušanai bija 2 dienas. Pireksiju novēroja gandrīz visos CAS gadījumos, un šiem pacientiem ķermeņa temperatūra paaugstinājās galvenokārt pirmajās 8 stundās pēc tebentafuspa infūzijas. CAS reti (1,2%) izraisīja ārstēšanas pārtraukšanu.

Pēc pirmajām trīs tebentafuspa infūzijām vismaz 16 stundas pēc infūzijas pabeigšanas stacionārā ar tūlītēju piekļuvi zālēm un reanimācijas aprīkojumam, lai kontrolētu CAS, jāuzrauga, vai pacientiem neparādās CAS pazīmes vai simptomi. Ja rodas CAS, nekavējoties jāuzsāk atbalsta terapija, kas ietver pretināšanu līdzekļus, intravenozu šķidrumu, tocilizumaba vai kortikosteroīdu lietošanu, lai izvairītos no situācijas pasliktināšanās līdz smagiem vai dzīvībai bīstamiem notikumiem, un uzraudzība jāturpina līdz stāvokļa normalizācijai.

Lietojot nākamās devas, pacienti rūpīgi jāuzrauga pēc zāļu saņemšanas, lai varētu agrīni atklāt CAS simptomus (skatīt 4.2. apakšpunktu “Lietošanas veids”). Pacientiem ar blakusslimībām, tai skaitā kardiovaskulāriem traucējumiem, var būt palielināts ar CAS saistīto komplikāciju risks.

Ārstēšana ar tebentafuspu nav pētīta pacientiem ar klīniski būtisku sirds slimību (skatīt 5.1. apakšpunktu). Atkarībā no CAS ilguma un smaguma pakāpes tebentafuspa lietošana uz laiku vai pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu).

Akūtas ādas reakcijas

Pēc tebentafuspa infūzijas ir ziņots par akūtām ādas reakcijām, kas, iespējams, ir saistītas ar tā darbības mehānismu un gp100 ekspresiju normālos ādas melanocītos. Akūtas ādas reakcijas galvenokārt izpaužas kā izsitumi, nieze, eritēma un ādas tūska (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Akūtas ādas reakcijas parasti radās pēc katras no pirmajām trim tebentafuspa infūzijām, un to smagums un biežums laika gaitā samazinājās. Vairums simptomu izzuda bez sistēmiskas kortikosteroīdu lietošanas vai ilgstošām sekām.

Akūtas ādas reakcijas var ārstēt ar antihistamīna līdzekļiem un lokāliem kortikosteroīdiem. Jāapsver sistēmiska steroīdu lietošana, ja simptomi ir ilgstoši vai smagi. Ādas reakciju simptomu ārstēšanas dēļ var būt nepieciešams uz laiku atcelt turpmāko ārstēšanu ar tebentafuspu (skatīt 4.2. apakšpunktu, 2. tabulu).

Sirds slimība

Pacientiem, kuri saņēmuši ārstēšanu ar tebentafuspu, ir novēroti sirdsdarbības traucējumi, piemēram, sinusa tahikardija un aritmija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar jau esošiem kardiovaskulāriem traucējumiem var būt palielināts ar CAS saistīto komplikāciju risks, un viņi ir rūpīgi jāuzrauga. Jebkurš pacients, kuram ir pazīmes vai simptomi, kas atbilst sirdsdarbības traucējumiem, ir jānovērtē un nekavējoties jāārstē. Turklāt jebkura esoša CAS provocējoša faktora gadījumā ir jāveic atbilstoša ārstēšana.

Ziņots par QT intervāla pagarināšanās gadījumiem pēc ārstēšanas ar tebentafuspu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstējot ar tebentafuspu jāievēro piesardzība pacientiem, kuriem anamnēzē ir QT intervāla pagarināšanās vai ir nosliece uz to, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu.

Visiem pacientiem pirms un pēc tebentafuspa terapijas pirmo 3 ārstēšanas nedēļu laikā un pēc tam, ja tas ir klīniski indicēts, ir jāveic elektrokardiogramma (EKG). Ja QTcF pārsniedz 500 msek. vai palielinās par ≥ 60 msek. no sākotnējās vērtības, tebentafuspa terapija ir jāpārtrauc un pacientiem ir jāārstē visi provocējošie faktori, tai skaitā elektrolītu līdzsvara traucējumi. Tiklīdz QTcF intervāls uzlabojas līdz < 500 msek. vai ir < 60 msek. no sākotnējās vērtības, ārstēšana ir jāatsāk. Atkarībā no sirdsdarbības notikuma un izrietošā CAS ilguma un smaguma pakāpes uz laiku vai pilnīgi jāpārtrauc tebentafuspa lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu).

Kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā tebentafuspa terapijas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās tebentafuspa terapijas devas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā mililitrā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar tebentafuspu nav veikti.

Tebentafuspa ārstēšanas uzsākšana izraisa pārejošu citokīnu atbrīvošanos, kas var nomākt CYP450 enzīmus. Vislielākais savstarpējas zāļu mijiedarbības risks ir pirmajās 24 stundās pēc pirmajām trīs tebentafuspa devām pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto CYP450 substrātus, it īpaši zāles ar šauru terapeitisko indeksu. Šādiem pacientiem jāuzrauga toksicitāte (piem., varfarīnam) vai zāļu koncentrācija (piem., ciklosporīnam). Pēc nepieciešamības jāpielāgo vienlaicīgi lietoto zāļu devas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcijas metode

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar tebentafuspu un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās tebentafuspa devas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par tebentafuspa lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Tebentafuspa ietekmes uz reproduktivitāti pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tebentafuspu grūtniecības laikā vai sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams. Pirms tebentafuspa terapijas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā jāpārliedzina par grūtniecības statusu.

Barošana ar krūti

Informācija par tebentafuspa/metabolītu izdalīšanos cilvēka pienā nav pietiekama. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar tebentafuspu zīdīšana ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Tebentafuspa ietekmes uz fertilitāti pētījumi nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tebentafuspa ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tebentafusps neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās zāļu izraisītās blakusparādības pacientiem, kurus ārstēja ar KIMMTRAK, bija citokīnu atbrīvošanās sindroms (88%), izsitumi (85%), pireksija (79%), nieze (72%), nogurums (66%), slikta dūša (56%), drebuļi (55%), sāpes vēderā (49%), tūska (49%), hipopigmentācija/hiperpigmentācija (48%), hipotensija (43%), sausa āda (35%), galvassāpes (32%) un vemšana (34%).

Nevēlamo blakusparādību dēļ KIMMTRAK lietošana priekšlaicīgi bija jāpārtrauc 4% pacientu.

Visbiežākā nevēlamā blakusparādība, kas izraisīja KIMMTRAK lietošanas pārtraukšanu, bija citokīnu atbrīvošanās sindroms.

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija nepieciešama vismaz vienas devas pārtraukšana, radās 26% ar KIMMTRAK ārstēto pacientu (devas ievadīšana reizi nedēļā), un izlaisto devu skaita mediāna bija viena deva. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija nepieciešama devas lietošanas pārtraukšana $\geq 2\%$ pacientu, bija nogurums (3%; 1.-3. pakāpe), pireksija (2,7%; 1.-3. pakāpe), palielināta alanīna aminotransferāzes koncentrācija (2,4%; 1.-4. pakāpe), palielināta aspartāta aminotransferāzes koncentrācija (2,4%; 1.-3. pakāpe), sāpes vēderā (2,1%; 1.-3. pakāpe) un palielināta lipāzes koncentrācija (2,1%; 1.-3. pakāpe).

Nevēlamo blakusparādību dēļ vismaz vienu devu vajadzēja modificēt 4,2% pacientu KIMMTRAK grupā. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ devu vajadzēja modificēt $\geq 1\%$ pacientu, bija citokīnu atbrīvošanās sindroms (1,9%; 1.-3. pakāpe) un hipotensija (1,1%; 2.-4. pakāpe).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, kas radās 378 metastātiskās uveālās melanomas pacientiem divos klīniskajos pētījumos (IMCgp100-102 un IMCgp100-202), kuri saņēma ieteicamo KIMMTRAK devu shēmu: 20 mikrogrami 1. dienā, 30 mikrogrami 8. dienā, 68 mikrogrami 15. dienā un pēc tam 68 mikrogrami reizi nedēļā.

Nevēlamo blakusparādību biežums ir sakārtots atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK), izmantojot ieteicamo terminu. Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums ir klasificēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar KIMMTRAK monoterapiju

	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	
Bieži	Nazofaringīts
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Citokīnu atbrīvošanās sindroms ¹
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba, hipomagniemija, hiponatriēmija, hipokalciēmija, hipokaliēmija
Retāk	Audzēja sabrukšanas sindroms
Psihiskie traucējumi	
Ļoti bieži	Bezmiegs
Bieži	Trauksme
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes ² , reibonis, parestēzija
Bieži	Garšas sajūtas traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi	
Ļoti bieži	Tahikardija ²
Bieži	Aritmija ² , priekškambaru mirdzēšana ²
Retāk	Stenokardija ² , sirds mazspēja ²
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Hipotensija ² , piesarkums, hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Klepus, dispnoja
Bieži	Orofaringeālas sāpes, hipoksija ²
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša ² , vemšana ² , caureja, sāpes vēderā, aizcietējums, dispepsija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Izsitumi, nieze, sausa āda, hipopigmentācija/hiperpigmentācija ⁴ , eritēma
Bieži	Alopēcija, svīšana naktīs
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Artralģija, muguras sāpes, mialģija, sāpes ekstremitātē
Bieži	Muskuļu spazmas
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Pireksija ² , nogurums ³ , drebuļi ² , tūska ⁵ , gripai līdzīga slimība
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Palielināta aspartāta aminotransferāzes koncentrācija, palielināta alanīna aminotransferāzes koncentrācija, palielināta bilirubīna koncentrācija asinīs, palielināta lipāzes koncentrācija, anēmija, samazināts limfocītu skaits, samazināta fosfātu koncentrācija asinīs, palielināta kreatinīna koncentrācija asinīs
Bieži	Palielināta amilāzes koncentrācija, palielināta gamma glutamiltransferāzes koncentrācija, palielināts leukocītu skaits asinīs, palielināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs

Retāk	Elektrokardiogrammā QT pagarinājums
-------	-------------------------------------

¹ CAS tika izvērtēts, izmantojot ASTCT saskaņotos CAS smaguma pakāpes kritērijus (*Lee et.al* 2019). Pētnieka ziņoto CAS vietā sniegts izvērtētais CAS.

² Daži notikumi var būt saistīti ar CAS vai arī par tiem var būt ziņots atsevišķi.

³ Ietver nogurumu un astēniju.

⁴ Ietver iegūto ahromotrihiju, vasaras raibumus, skropstu krāsas maiņu, skropstu hipopigmentāciju, matu krāsas izmaiņas, lentigo, pigmentācijas traucējumus, tīklenes depigmentāciju, ādas depigmentāciju, ādas krāsas maiņu, ādas hiperpigmentāciju, ādas hipopigmentāciju, saules izraisītu lentigo, vitiligo.

⁵ Ietver acu tūsku, acu pietūkumu, acu plakstiņu tūsku, periorbitālu pietūkumu, periorbitālu tūsku, acu plakstiņu pietūkumu, rīkles tūsku, lūpu tūsku, lūpu pietūkumu, sejas tūsku, vispārēju tūsku, lokālu tūsku, tūsku, perifēru tūsku, perifēru pietūkumu, pietūkumu, sejas pietūkumu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CAS)

Klīniskajā pētījumā IMCgp100-202 citokīnu atbrīvošanās sindroms (izvērtēšanai par pamatu izmantoti 2019. gada ASTCT saskaņotie smaguma pakāpes kritēriji) radās 89% ar KIMMTRAK ārstēto pacientu. Kopā CAS gadījumi ietvēra 12% 1. pakāpes, 76% 2. pakāpes un 0,8% 3. pakāpes notikumus. Visbiežāk novērotie CAS simptomi bija drebuļi, slikta dūša, vemšana, nogurums, hipotensija un galvassāpes. 3. pakāpes notikumi, kas var rasties CAS gadījumā, ir tahikardija, hipoksija, stenokardija, priekškambaru plandīšanās un kreisā kambara disfunkcija.

Vairums (84%) CAS epizožu sākās infūzijas dienā. Laika mediāna līdz CAS izzušanai bija 2 dienas. CAS reti (1,2%) izraisīja ārstēšanas pārtraukšanu. Visi CAS simptomi bija atgriezeniski, un vairumā gadījumu tie izzuda pēc ārstēšanas ar intravenoziem šķīdumiem, pretmudža līdzekļiem vai vienas kortikosteroīda devas. Divi pacienti (0,8%) saņēma tocilizumabu.

CAS klīniskās ārstēšanas taktiku skatīt 4.2. apakšpunkta 1. tabulā.

Akūtas ādas reakcijas

Pētījumā IMCgp100-202 akūtas ādas reakcijas radās 91% pacientu, kurus ārstēja ar KIMMTRAK, tai skaitā jebkādas smaguma pakāpes izsitumi (83%), nieze (69%), eritēma (25%) un ādas tūska (27%). Vairums ādas reakciju bija 1. pakāpes (28%) vai 2. pakāpes (44%), un dažiem ar KIMMTRAK ārstētiem pacientiem radās 3. pakāpes (21%) notikumi. Pacientiem ar izsitumiem visbiežāk novēroja izsitumus (55%), makulopapulārus izsitumus (31%) un ādas lobīšanos (21%). 5% pacientu ziņoja par 3. pakāpes nevēlamu blakusparādību – izsitumiem, kas ietvēra izsitumus (2,4%) un makulopapulārus izsitumus (1,6%).

Akūtas ādas reakcijas parasti radās pēc katras no pirmajām trim KIMMTRAK infūzijām, un ≥ 3 . pakāpes reakciju biežums laika gaitā samazinājās (1. deva 17%, 2. deva 10%, 3. deva 8%, 4. deva 3%). Laika mediāna līdz akūtas ādas reakcijas sākumam ar KIMMTRAK ārstētiem pacientiem bija 1 diena, un laika mediāna līdz uzlabojumam līdz ≤ 1 . pakāpei bija 6 dienas.

Akūtu ādas reakciju klīniskās ārstēšanas taktiku skatīt 4.2. apakšpunkta 2. tabulā.

Aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās

Pētījumā IMCgp100-202, kurā piedalījās 95% pacientu ar iepriekš konstatētām aknu metastāzēm, ALAT/ASAT līdz ≥ 1 . pakāpei palielinājās 65% pacientu, kas ārstēšanā saņēma KIMMTRAK. Bilirubīna koncentrācija palielinājās 27% pacientu, un šī atrade galvenokārt bija saistīta ar aknu metastāžu izmēra palielināšanos. Vairums 3. vai 4. pakāpes ALAT/ASAT palielināšanās gadījumi pārsvarā radās pirmo 3 KIMMTRAK infūziju laikā. Vairums pacientu, kuriem radās 3. vai 4. pakāpes ALAT/ASAT palielināšanās, uzlabošanās līdz ≤ 1 . pakāpei notika 7 dienu laikā.

Imūngenitāte

Pētījumā IMCgp100-102 un pētījumā IMCgp100-202 ārstēšanas izraisītas antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA) pret tebentafuspu atklāja attiecīgi 33% un 29% pacientu tebentafuspa grupā. Laika mediāna līdz brīdim, kad veidojās ADA, bija 6 līdz 9 nedēļas pēc tebentafuspa lietošanas uzsākšanas.

Nebija pierādījumu par ADA ietekmi uz tebentafuspa drošumu vai efektivitāti, lai gan neliels pacientu skaits, kuriem attīstījās augsts ADA titrs, neļauj izdarīt pārliecinošus secinājumus par klīnisko ietekmi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Informācija par tebentafuspa pārdozēšanu nav pieejama. Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai viņiem nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties jāuzsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATK kodds: **vēl nav piešķirts**

Darbības mehānisms

Tebentafusps ir bispecifisks fūzijas proteīns, kas sastāv no T šūnu receptora (*T cell receptor*, TCR; mērķa domēns), kas sapludināts ar antivielas fragmentu, kura mērķis ir CD3 (*cluster of differentiation 3*, identifikācijas marķieris 3; efektorā domēns). TCR gals ar augstu afinitāti piesaistās gp100 peptīdam, ko prezentē cilvēka leukocītu antigēns-A*02:01 (HLA-A*02:01) uz uveālās melanomas audzēja šūnu virsmas, un efektorā domēns saistās ar CD3 receptoru uz poliklonālās T šūnas.

Imūnā sinapse veidojas, tiklīdz tebentafuspa TCR mērķa domēns piesaistās uveālās melanomas šūnām un CD3 efektorā domēns piesaistās poliklonālajām T šūnām. Šī imūnā sinapse izraisa poliklonālo T šūnu pārorientēšanos un aktivizāciju, neskatoties uz to dabisko TCR specifiskumu. Tebentafuspa aktivizētās poliklonālās T šūnas atbrīvo iekaisuma citokīnus un citolītiskās olbaltumvielas, kas izraisa tiešu uveālās melanomas audzēja šūnu lizēšanos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar tebentafuspu konstatēta pārejoša un klīniski nebūtiska limfocītu skaita samazināšanās asinīs. Limfocītu skaits samazinājās nākamā dienā pēc pirmajām 3 devām un atjaunojās līdz sākotnējam līmenim pirms nākamo devu lietošanas.

Pēc ārstēšanas ar tebentafuspu konstatēta pārejoša proinflammatoro citokīnu un hemokīnu koncentrācijas palielināšanās seruma paraugos, kas paņemti pēc pirmo trīs devu lietošanas. Maksimālā koncentrācija konstatēta laika periodā no 8 līdz 24 stundām pēc ārstēšanas ar tebentafuspu, un koncentrācija samazinājās līdz sākotnējam līmenim pirms nākamo devu lietošanas.

Pētījums IMCgp100-202: iepriekš neārstēta metastātiska uveāla melanoma

Pētījums IMCgp100-202 bija randomizēts, atklāts, daudzcentru pētījums, kurā iekļāva HLA-A*02:01 pozitīvus pacientus ar metastātisku uveālu melanomu, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju. Pacienti nedrīkstēja būt iepriekš saņēmis metastātiskas uveālas melanomas sistēmisku ārstēšanu vai lokālu (uz aknām mērķētu) terapiju, izņemot iepriekšēju oligometastātiskas slimības ķirurģisku rezekciju. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar simptomātiskām vai neārstētām metastāzēm galvas smadzenēs, simptomātisku sastrēguma sirds mazspēju, QT intervālu, kas koriģēts pēc Frederika formulas (QTcF) > 470 msek., vai iedzimtu pagarinātā QT intervāla sindromu, akūtu miokarda infarktu vai nestabilu stenokardiju mazāk nekā 6 mēnešus pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Pacienti tika randomizēti (2:1), lai saņemtu tebentafuspu reizi nedēļā intravenozas infūzijas veidā atbilstoši pacientam ieteiktajai dozēšanas shēmai, kas aprakstīta 4.2. apakšpunktā, vai pētnieka izvēlēto terapiju (pembrolizumabs, ipilimumabs vai dakarbazīns), lietojot šo līdzekļu apstiprinātās devas līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Pacienti drīkstēja lietot tebentafuspu, pembrolizumabu vai ipilimumabu pēc slimības progresēšanas, ja pacienti bija klīniski stabili, ārstēšana radīja klīnisku ieguvumu un netika novērotas nepieņemamas toksicitātes pazīmes atbilstoši pētnieka vērtējumam. Tika atļauti ārstēšanas pārtraukumi līdz 2 nedēļām pēc kārtas. Randomizācija tika stratificēta pēc laktātdehidrogenāzes (LDH) statusa, zināmā prognostiskā faktora nerezecējamai vai metastātiskai uveālai melanomai.

Primārais efektivitātes iznākums bija kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS) visiem pētījumā randomizētajiem pacientiem. Audzēja novērtējums tika veikts reizi 12 nedēļās. Papildu efektivitātes iznākumi bija pētnieka novērtētā dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival*, PFS). Kopumā tika randomizēti 378 pacienti: 252 pacienti – tebentafuspa grupā un 126 pacienti – pētnieka izvēlētas ārstēšanas grupā (pembrolizumabs: 82%; ipilimumabs: 12%; vai dakarbazīns: 6%). Vecuma mediāna bija 64 gadi (diapazons: no 23 līdz 92 gadiem), 49,5% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, 87% piederēja baltajai rasei, 50% bija sievietes. Sākotnējais vispārējais stāvoklis pēc ECOG bija 0 (72%) vai 1 (20,4%), vai 2 (0,3%), 36% pacientu bija palielināta LDH koncentrācija un 95% bija metastāzes aknās.

Pētījumā IMCgp100-202 43% pacientu saņēma ārstēšanu ar tebentafuspu pēc slimības progresēšanas, un viņiem netika atklāti jauni drošuma signāli. Tebentafuspa terapijas ilguma mediāna pēc progresēšanas bija 8 nedēļas. Pēc progresēšanas ievadīja 21,5% no visām pētījuma laikā veiktajām tebentafuspa infūzijām.

Pēc primārās efektivitātes analīzes pabeigšanas pacientiem no pētnieka izvēlētas ārstēšanas grupas tika atļauts pāriet uz tebentafuspa terapiju. Ar mediāno novērošanas ilgumu 22,4 mēneši atjauninātajai kopējai dzīvildzei joprojām bija labāki rādītāji tebentafuspa grupā (RA = 0,58; 95% TI: 0,44; 0,77). Analīzes laikā 16 pacienti bija pārgājuši uz tebentafuspa terapiju.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā un 1. attēlā. 1. attēlā ir parādīta 3 gadu novērošanas analīze. Analīzes laikā 16 pacienti no kontroles grupas bija pārgājuši uz tebentafuspa terapiju.

4. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā IMCgp100-202

Primārie un sekundārie mērķa kritēriji	KIMMTRAK (N = 252)	Pētnieka izvēlētā ārstēšana (N = 126)
Kopējā dzīvildze (OS) ¹		
Nāves gadījumu skaits	87 (34,5%)	63 (50%)
Mēnešu skaita mediāna (95% TI)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
RA (95% TI) ^{2, 4}	0,51 (0,37; 0,71)	
Stratificētā log ranga p vērtība ²	p = < 0,0001	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) ^{3, 4}		
Pacientu, kuriem radās notikums, skaits (%)	198 (78,6%)	97 (77%)
Mēnešu skaita mediāna (95% TI)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
RA (95% TI) ⁴	0,73 (0,58; 0,94)	
Stratificētā log ranga p vērtība ²	p = 0,0139	
Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs (<i>objective response rate, ORR</i>) ⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95% TI	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Pilnīga atbildes reakcija (<i>Complete Response, CR</i>)	1 (0,4)	0
Daļēja atbildes reakcija (<i>Partial Response, PR</i>)	25 (9,9)	6 (4,8)
Stabila slimība (<i>Stable Disease, SD</i>) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna		
Mēneši (95% TI)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7; --)

TI = ticamības intervāls, RA = riska attiecība

¹ Veicot iepriekš noteiktu starpposmu analīzi, tika identificēti 150 OS gadījumi, un, izmantojot *Lan-Demets* alfa tērēšanas funkciju (*spending function*) ar *O'Brien Fleming* tipa robežu, tika noteikta p vērtības robeža deklarētajai efektivitātei (0,006).

² Divpusējā p vērtība aprēķināta, balstoties uz log ranga testu, kas stratificēts pēc LDH.

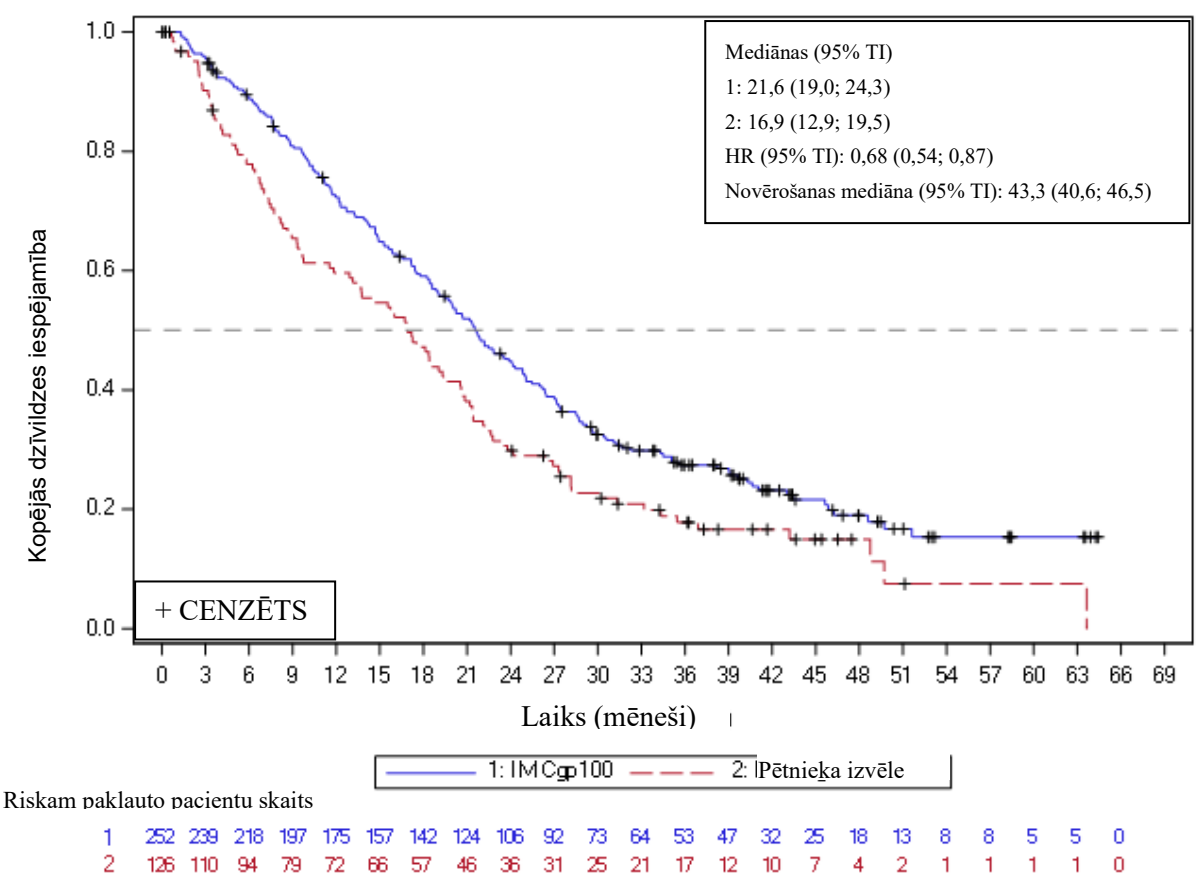
³ Novērtējis pētnieks, izmantojot RECIST v1.1 kritērijus.

⁴ Riska attiecība iegūta, izmantojot proporcionālo risku modeli, kas stratificēts pēc LDH statusa.

⁵ Pamatojoties uz ≥ 24 nedēļām.

⁶ Atjaunināts, pamatojoties uz faktu, ka visiem pacientiem bija iespēja veikt vismaz 3 radioloģiskus novērtējumus.

1. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplāna-Meijera līknes pētījumā IMCgp100-202 (3 gadu novērošanas analīze) – TPP populācija



TI = ticamības intervāls; RA = riska attiecība; IMCgp100 = tebentafusps; TPP = terapijai paredzēto pacientu populācija.

Pēc 3 gadu novērošanas tebentafusps turpina nodrošināt ievērojamu dzīvildzes ieguvumu salīdzinājumā ar pētnieka izvēlēto ārstēšanu.

Pētījums IMCgp100-102: Iepriekš ārstēta metastātiska uveāla melanoma

Pētījums IMCgp100-102 bija atklāts, 2. fāzes daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 127 pacienti, kuri tika ārstēti ar 4.2. apakšpunktā ieteikto devu shēmu. Pacienti bija jābūt HLA-A*02:01 pozitīviem. Pacienti bija piemēroti pētījumam, ja viņiem slimība progresēja pēc vismaz 1 vai vairākām iepriekšējām, uz aknām mērķētām terapijas rindām vai sistēmiskās terapijas, tai skaitā imūno kontrolpunktu inhibitoru lietošanas metastātiskas slimības ārstēšanai. Pacienti tika izslēgti no pētījuma, ja viņiem bija klīniski būtiska sirds slimība vai simptomātiskas vai neārstētas metastāzes galvas smadzenēs.

Galvenie efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra apstiprinātu ORR, ko izvērtēja Neatkarīgā centrālā izvērtēšanas komiteja (*Independent Central Review, ICR*), izmantojot Atbildes reakcijas izvērtēšanas kritērijus solīdiem audzējiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*) v1.1. Sekundārie efektivitātes iznākumi ietvēra PFS, DCR, DOR un OS.

Vecuma mediāna bija 61 gads, 50% pacientu bija sievietes, 99% piederēja baltajai rasei, vispārējā stāvokļa punktu skaits pēc ECOG skalas bija 0 (70%) vai 1 (30%) un 96% pacientu bija metastāzes aknās. Iepriekš saņemtā terapija ietvēra imūnterapiju (73% pacientu), tai skaitā imūnos kontrolpunktu inhibitorus (PD-1/PD-L1; 65%; CTLA-4; 31%) un uz aknām mērķētu terapiju 45%. Pētījuma IMCgp100-102 efektivitātes rezultāti apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā IMCgp100-102

Primārie un sekundārie mērķa kritēriji	KIMMTRAK (N = 127)
Apstiprināts objektīvās atbildes reakcijas rādītājs	6 (4,7%)
(95% TI)	(1,8%; 10%)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	0
Daļēja atbildes reakcija (<i>Partial Response</i> , PR)	6 (4,7%)
Stabila slimība (SD) ²	23 (18,1%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna	
Mēneši (95% TI)	8,7 (5,6; 24,5)

¹ Novērtējusi Neatkarīgā centrālā izvērtēšanas komiteja, izmantojot RECIST v1.1 kritērijus.

² Pamatojoties uz ≥ 24 nedēļām

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus KIMMTRAK visās pediatriskās populācijas apakšgrupās acs melanomas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašībasUzsūkšanās

Tebentafuspa farmakokinētika ir lineāra un proporcionāla devai devas diapazonā no 20 mikrogramiem līdz 68 mikrogramiem. Pēc intravenozas infūzijas reizi nedēļā pacientiem ar metastātisku uveālu melanomu maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) sasniedza 4,2 ng/ml-13,7 ng/ml tūlīt pēc infūzijas beigām ($T = 0,5$ stundas). Lietojot mērķa terapeitiskās devas atbilstoši dozēšanas shēmai reizi nedēļā, uzkrāšanos nenovēroja.

Izkliede

Tebentafusps plaši neizkļiedējas, un tā izkļiedes tilpums ir līdzīgs asins tilpumam (5,25 l).

Biotransformācija

Tebentafuspa metabolisma ceļi nav aprakstīti. Tāpat kā citi ārstnieciskie līdzekļi, kas pieder olbaltumvielu grupai, paredzams, ka tebentafusps kataboliskā ceļā sašķelsies līdz maziem peptīdiem un aminoskābēm.

Eliminācija

Tebentafuspa ekskrecija nav pilnībā aprakstīta. Ņemot vērā molekulas izmēru, kas ir tuvs glomerulārās filtrācijas izslēgšanas izmēra sliekšnim, neliels tebentafuspa daudzums var izdalīties ar urīnu.

Pēc tebentafuspa lietošanas pacientiem ar metastātisku uveālu melanomu aprēķinātais sistēmiskais klīrenss bija 4,29 l/d un terminālais eliminācijas pusperiods – 6 līdz 8 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka ķermeņa masa (no 43 līdz 163 kg), dzimums, rase un vecums (no 23 līdz 91 gadam) būtiski neietekmē tebentafuspa klīrensu.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem oficiāli tebentafuspa farmakokinētikas pētījumi nav veikti.

Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss [CrCL] diapazonā no 60 līdz 89 ml/min) līdz vidēji smagiem (CrCL diapazonā no 30 līdz 59 ml/min) nieru darbības traucējumiem netika konstatēta ietekme uz drošuma vai efektivitātes rādītājiem, un devas pielāgošana nav ieteicama. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (< 5%) ir ierobežoti, un par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min) informācija nav pieejama.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem oficiāli tebentafuspa farmakokinētikas pētījumi nav veikti. Populācijas farmakokinētiskās analīzes pierādīja, ka palielināta ALAT/ASAT koncentrācija sākuma stāvoklī vai ārstēšanas laikā neietekmēja tebentafuspa farmakokinētiku. Devas pielāgošana, pamatojoties ALAT/ASAT koncentrāciju, nav ieteicama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tebentafusps ir cilvēkam specifiska olbaltumviela, un nepastāv atbilstošas dzīvnieku sugas, kurām varētu pārbaudīt tebentafuspa neklīnisko toksikoloģiju.

Tebentafusam nav veikti pētījumi par kancerogenitāti, genotoksicitāti vai toksisku ietekmi uz attīstību un reproduktivitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābes monohidrāts (E330)
Nātrija hidrogēnfosfāts (E339)
Mannīts (E421)
Trehaloze
Polisorbāts 20 (E432)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Pēc atvēršanas

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles pēc atvēršanas jāatšķaida un nekavējoties jāievada infūzijas veidā.

Pēc šķīduma infūzijām sagatavošanas

Ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte saglabājas 24 stundas 2°C-8°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C-8°C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I tipa stikla flakons ar brombutila gumijas aizbāzni un alumīnija/plastmasas paceļamu noslēgu, flakons satur 0,5 ml koncentrāta.

Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Vispārīgi piesardzības pasākumi

Šķīdums infūzijām jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot pareizu aseptisku tehniku visā zāļu sagatavošanas procesa laikā.

Atšķaidot un sagatavojot šķīduma devas, izmantojiet aseptisku tehniku.

Slēgtās sistēmas pārnesšanas ierīces (*closed system transfer devices*, CSTD) nedrīkst izmantot KIMMTRAK šķīduma infūzijām devu pagatavošanai.

Ja vien šķīdums un kontainers to atļauj, parenterāli ievadāmās zāles un infūzijas maisi pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tie nesatur daļiņas un nav mainījuši krāsu.

Sagatavošana

KIMMTRAK pirms intravenozas lietošanas ir jāatšķaida.

Pirms KIMMTRAK sagatavošanas lietošanai pārlicinieties, vai ir pieejami šādi piederumi:

- 1 ml sterilas šļirces ar 2 decimāldaļu gradāciju;
- sterilas adatas;
- cilvēka albumīns; izmantojiet lokāli pieejamo koncentrāciju. Lokāli pieejamas šādas, bet ne tikai, koncentrācijas: 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l);
- 100 ml infūziju maisis, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām:
 - infūziju maisam jābūt izgatavotam no poliolefiniem (PO) [piemēram, polietilēna (PE) un polipropilēna (PP)] vai polivinilhlorīda (PVH);
- sterils, apirogēns infūzijas komplekts ar 0,2 mikronu līnijā integrētu filtru ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju zāļu ievadīšanai no galīgā sagatavotā infūzijas maisa.

Atšķaidīšana un ievadīšana

Galīgās KIMMTRAK devas sagatavošanas process sastāv no 2 posmiem.

1. posms: infūzijas maisa sagatavošana

Izmantojot aseptisku tehniku, sagatavojiet infūzijas maisu, kā norādīts turpmāk.

- a. Izmantojot 1 ml šļirci un sterilu adatu, ievielciet šļircē aprēķināto cilvēka albumīna tilpumu (skatīt 6. tabulu zemāk) un pievienojiet to 100 ml infūziju maisam, kas satur 0,9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai pagatavotu galīgo cilvēka albumīna koncentrāciju diapazonā no 225 mikrogramiem/ml līdz 275 mikrogramiem/ml.

6. tabula. Cilvēka albumīna koncentrācijas un pieņemama ievēlamā tilpuma piemēri

Cilvēka albumīna koncentrācija	Pieņemams tilpuma diapazons, ko pievienot 100 ml infūzijas maisam, lai iegūtu cilvēka albumīna koncentrāciju diapazonā no 225 mikrogramiem/ml līdz 275 mikrogramiem/ml
4% (40 g/l)	0,63 ml (no 0,57 ml līdz 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (no 0,45 ml līdz 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (no 0,12 ml līdz 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (no 0,09 ml līdz 0,11 ml)

- b. Viegli homogenizējiet atšķaidīto šķīdumu, veicot šādas darbības:
- apgrieziet infūzijas maisu tā, lai ieejas ports atrastos maisa augšpusē, un viegli piesitiet porta caurulītei, lai šķīduma atliekas pievienotos galvenajai šķīduma masai;
 - samaisiet, uzmanīgi rotējot maisu garenvirzienā par 360 grādiem no apgrieztās pozīcijas vismaz 5 reizes. NEKRATIET infūzijas maisu;
 - atkārtojiet (i) un (ii) darbību trīs reizes.

2. posms: KIMMTRAK šķīduma sagatavošana infūzijai

- c. Izmantojot 1 ml šļirci un sterilu adatu, ievēlciat devai nepieciešamo KIMMTRAK 100 mikrogrami/0,5 ml tilpumu (attēlots 7. tabulā zemāk) un pievienojiet sagatavotajam 100 ml infūzijas maisam, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām un cilvēka albumīnu.
- d. Pārneses laikā NESKALOJIET adatu un šļirci. Izmetiet flakonu, kas satur neizlieto KIMMTRAK daļu, atbilstoši vietējām prasībām. No viena flakona drīkst sagatavot tikai vienu devu.

7. tabula. KIMMTRAK tilpums, ko nepieciešams pievienot infūzijas maisam

Ārstēšanas diena	KIMMTRAK deva (mikrogrami)	KIMMTRAK tilpums (ml)
1. diena	20	0,10
8. diena	30	0,15
15. diena un pēc tam reizi nedēļā	68	0,34

- e. Samaisiet infūzijas maisu, veicot to pašu procedūru, kas aprakstīta 1. posma b darbībā.

Ievadīšana

- KIMMTRAK ievadiet tikai intravenozas infūzijas veidā.
- Infūziju ievadiet nekavējoties 15 līdz 20 minūšu laikā, izmantojot tam paredzētu intravenozu līniju. Jālieto sterils, aseptisks infūzijas komplekts ar 0,2 mikronu līnijā integrētu filtru ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju. Pacientam ievadiet visu KIMMTRAK infūzijas maisa saturu.
- Pēc KIMMTRAK infūzijas pabeigšanas izskalojiet līniju ar pietiekamu sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu, lai nodrošinātu, ka ir ievadīts viss infūzijas maisa saturs. KIMMTRAK nedrīkst ievadīt intravenozas bolus injekcijas veidā. Nesajauciet KIMMTRAK ar citām zālēm un neievadiet citas zāles caur to pašu intravenozo līniju.

Sagatavota infūzijas maisa uzglabāšana

- KIMMTRAK nesatur konservantu. Sagatavotais infūzijas maiss jāievada 4 stundu laikā pēc sagatavošanas brīža, ieskaitot pašas infūzijas laiku. Šo 4 stundu laikā KIMMTRAK infūzijas maiss jāuzglabā temperatūrā līdz 30°C.

- Ja to neizmanto nekavējoties, uzglabājiet KIMMTRAK infūzijas maisu ledusskapī 2°C-8°C temperatūrā līdz 24 stundām kopš sagatavošanas brīža, ieskaitot laiku, kas nepieciešams infūzijas maisa temperatūras izlīdzināšanai ar istabas temperatūru un pašas infūzijas ievadīšanai.
- Pēc izņemšanas no ledusskapja KIMMTRAK infūzijas maisu vairs nedrīkst atdzesēt. Ja pagājis ieteicamais uzglabāšanas laiks, izmetiet neizmantoto KIMMTRAK šķīdumu.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1630/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 01. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms KIMMTRAK laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkādiem citiem programmas aspektiem, ar nacionālo kompetento iestādi.

Izglītojošās programmas mērķis ir uzsvērt uzraudzības procesu un veicināt citokīnu atbrīvošanās sindroma (CAS) ātru diagnostiku un ārstēšanu, lai mazinātu tā smagumu.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tiek tirgots KIMMTRAK, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri izrakstīs KIMMTRAK, un visiem pacientiem, kuri lieto KIMMTRAK, ir piekļuve vai tiek nodrošināti šādi izglītojoši materiāli:

- izglītojošais materiāls ārstiem;
- pacienta informācijas pakete.

Izglītojošais materiāls ārstiem

- Zāļu apraksts;
- Ārstēšanas rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem.

Ārstēšanas rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem

- Sīkāka informācija par pacientu uzraudzību pirmo trīs infūziju un turpmāko infūziju laikā.
- Sīkāka informācija par rīcību, kā līdz minimumam samazināt ar CAS saistīto hipotensijas risku.
- CAS simptomu, tai skaitā smaguma, sastopamības biežuma, laika līdz sākumam, ārstēšanas un izžušanas, apraksts pacientiem, kuri ārstēšanā lieto KIMMTRAK.
- Sīkāka informācija par CAS ārstēšanas taktiku, pamatojoties uz smaguma pakāpi, tai skaitā ieteikums veikt premedikāciju ar kortikosteroīdu, ja rodas ilgstošs 2. pakāpes CAS vai atkārtots CAS vai jebkāds 3. pakāpes CAS.
- EKG grafika un kontroles prasību apraksts, pamatojoties uz EKG rezultātiem.
- Ieteikums rūpīgi uzraudzīt pacientus ar sirds slimībām, QT intervāla pagarināšanos un sirds mazspējas riska faktoriem.
- Informācija par pacientu informēšanas nozīmīgumu par CAS risku un nepieciešamību nekavējoties sazināties ar ārstu vai medmāsu, ja viņiem rodas CAS simptomi.
- Informācija par nevēlamo blakusparādību ziņošanas nozīmīgumu un sīkāka informācija par ziņošanas kārtību.

Pacienta informācijas pakete

- Lietošanas instrukcija.
- Pacienta rokasgrāmata.

Pacienta rokasgrāmata

- Informācija par CAS risku, kas saistīts ar KIMMTRAK, un simptomu apraksts.
- Informācija par to, cik svarīgi ir nekavējoties sazināties ar ārstu vai medmāsu, ja pacientam rodas CAS simptomi.
- Sīkāka informācija par to, ar ko pacientam jāreķinās saistībā ar uzraudzības grafiku.
- Informācija par blakusparādību ziņošanas nozīmīgumu un sīkāka informācija par ziņošanas kārtību.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KIMMTRAK 100 mikrogrami/0,5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tebentafuspum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 0,5 ml flakons satur 100 mikrogramus tebentafuspa

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citronskābes monohidrāts (E330), nātrija hidroģēnfosfāts (E339), mannīts (E421), trehaloze, polisorbāts 20 (E432) un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C-8°C).
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1630/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARĶĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

KIMMTRAK 100 mikrogrami/0,5 ml sterils koncentrāts
tebentafuspum
i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

KIMMTRAK 100 mikrogrami/0,5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *tebentafuspum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms Jums ievada šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir KIMMTRAK un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms KIMMTRAK ievadīšanas
3. Kā tiek ievadīts KIMMTRAK
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt KIMMTRAK
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir KIMMTRAK un kādam nolūkam to lieto

KIMMTRAK satur aktīvo vielu **tebentafuspu**.

Tebentafusps ir pretvēža līdzeklis, kas sastāv no divām dažādām kopā sapludinātām olbaltumvielām. Viena no šīm olbaltumvielām atpazīst un piesaistās antigēnam (mērķa proteīnam), ko sauc par gp100. gp100 lielā daudzumā sastopams uveālās melanomas vēža šūnās. Otra olbaltumviela atpazīst olbaltumvielu, ko sauc par CD3, un piesaistās tai. CD3 ir atrodams noteiktās ķermeņa imūnsistēmas šūnās. Piesaistoties gp100 un CD3, KIMMTRAK aktivizē imūnsistēmu, lai atpazītu un iznīcinātu vēža šūnas.

KIMMTRAK lieto, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar retu acs vēzi, ko sauc par **uveālu melanomu**. Šīs zāles lieto, ja uveālā melanoma ir izaugusi, neskatoties uz lokālu ārstēšanu, vai arī ir izplatījusies uz citām organisma daļām.

2. Kas Jums jāzina pirms KIMMTRAK ievadīšanas

Nelietojiet KIMMTRAK, ja Jums ir **alerģija** pret tebentafuspu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja neesat pārliecināts, vai Jums ir alerģija pret kādu no sastāvdaļām, pirms KIMMTRAK ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms KIMMTRAK ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu par visiem Jūsu veselības traucējumiem, īpaši, ja Jums ir:

- sirds problēmas, tai skaitā izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē (QT intervāla pagarināšanās).

Ārsts pirms ārstēšanas var nozīmēt Jums asins analīzi, kuras nosaukums ir HLA genotipēšana, lai noteiktu, vai KIMMTRAK ir Jums piemērots.

Pirms KIMMTRAK ievadīšanas pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat kortikosteroīdu, lai ārstētu virsnieru mazspēju (sauc arī par Adisona slimību). Ārstam var būt nepieciešams pielāgot kortikosteroīda devu, kamēr lietojat KIMMTRAK.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai vai nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas kāda no šīm blakusparādībām:

- drudzis, reibonis, apreibums. Šie simptomi var liecināt par nopietnu stāvokli, ko sauc par **citokīnu atbrīvošanās sindromu**. Citi citokīnu atbrīvošanās sindroma simptomi ir apgrūtināta elpošana, slikta dūša, vemšana, nogurums, muskuļu sāpes, locītavu sāpes, pietūkums, zems asinsspiediens, ātra sirdsdarbība vai galvassāpes;
- ādas nieze, izsitumi, izteikta nātrene (niezoši pietūkumi zem ādas), ādas lobīšanās vai zvīņošanās vai ķermeņa un/vai ādas ap acīm pietūkums, kas var būt **ādas reakciju** simptomi;
- sirds problēmas, piemēram, ātra vai neregulāra sirdsdarbība vai izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē, kas var izraisīt nopietnu neregulāru sirds ritmu, kas var izpausties kā sirdsklauves, elpas trūkums, viegls reibonis vai sāpes krūtīs.

Ārsts vai medmāsa uzraudzīs, vai Jums katras devas lietošanas laikā un pēc tam neparādās šie simptomi. Ja Jums radīsies nopietni traucējumi, ārstēšanu var uz laiku pārtraukt un pēc tam atkal atsākt, tiklīdz jutīsieties labāk.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem līdz 18 gadu vecumam. Tas nepieciešams tāpēc, ka informācija par to iedarbību šajā vecuma grupā ir ierobežota.

Citas zāles un KIMMTRAK

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

KIMMTRAK grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien ārsts neuzskata, ka šo zāļu radītais ieguvums pārsniedz iespējamos riskus. Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms KIMMTRAK lietošanas uzsākšanas ārsts vai medmāsa Jums nozīmēs grūtniecības testu. Ja KIMMTRAK lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu.

Kontracepcija

Ja Jūs esat sieviete, kurai var būt bērni, ārstēšanas ar KIMMTRAK laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pārrunāji ar ārstu vispiemērotākās kontracepcijas metodes.

Barošana ar krūti

Ārstēšanas ar KIMMTRAK laikā Jums nevajadzētu barot bērnu ar krūti. Nav zināms, vai KIMMTRAK izdalās cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka KIMMTRAK ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Ja Jūs nejūtaties labi šo zāļu lietošanas laikā, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus līdz brīdim, kamēr atkal jūtaties labi.

KIMMTRAK satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā mililitrā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā tiek ievadīts KIMMTRAK

Zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa slimnīcā vai ambulatoros apstākļos.

Pirms katras KIMMTRAK infūzijas (pilienvaida) Jums var ievadīt šķidrumus infūzijas veidā, lai palīdzētu novērst asinsspiediena samazināšanos, ko izraisa citokīnu atbrīvošanās sindroms (skatīt 2. un 4. punktu).

Ārsts vai medmāsa Jums ievadīs KIMMTRAK infūzijas (pilienu) veidā vēnā (intravenozi) 15 līdz 20 minūšu laikā. KIMMTRAK Jums ievadīs **vienu reizi nedēļā** tik ilgi, kamēr ārsts uzskatīs, ka Jums ir ieguvums no ārstēšanas.

Ieteicamā KIMMTRAK deva ir:

- 1. diena: 20 mikrogrami;
- 8. diena: 30 mikrogrami;
- 15. diena: 68 mikrogrami.

Pēc tam vienu reizi nedēļā: 68 mikrogrami

Pirmās trīs devas Jums ievadīs slimnīcā. Ārstēšanas laikā un **vismaz 16 stundas** pēc katras devas ievadīšanas Jūs uzraudzīs, vai Jums nerodas blakusparādības.

Ja pirmās trīs devas neizraisīs nopietnas vai nekontrolējamas blakusparādības, nākamās devas Jums varēs ievadīt ambulatoros apstākļos. Ārstēšanas laikā un vismaz 60 minūtes pēc katras devas ievadīšanas Jūs uzraudzīs, vai Jums nerodas blakusparādības. Ja esat saņēmis ārstēšanu ar KIMMTRAK ambulatoros apstākļos vismaz 3 mēnešus bez pārtraukuma, kas ildzis vairāk nekā 2 nedēļas, uzraudzību pēc katras devas var samazināt līdz ne mazāk kā 30 minūtēm.

Ja izlaižat vizīti, kurā jāievada nākamā KIMMTRAK deva, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai medmāsu, lai pārceltu vizīti.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai vai nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas kāda no turpmāk minētajām ļoti bieži sastopamajām blakusparādībām:

- drudzis, reibonis, apreibums. Šie simptomi var liecināt par nopietnu stāvokli, ko sauc par “citokīnu atbrīvošanās sindromu”. Citi citokīnu atbrīvošanās sindroma simptomi ir apgrūtināta elpošana, slikta dūša, vemšana, nogurums, muskuļu sāpes, locītavu sāpes, pietūkums, zems asinsspiediens, ātra sirdsdarbība vai galvassāpes. Šie simptomi galvenokārt parādās pēc pirmajām trim infūzijām;
- ādas nieze, izsitumi, izteikta nātrene (niezoši pietūkumi zem ādas), ādas lobīšanās vai zvīņošanās vai ķermeņa un/vai ādas ap acīm pietūkums, kas var būt ādas reakciju simptomi. Šie simptomi pārsvarā rodas pēc pirmajām trīs infūzijām;
- sirds problēmas, piemēram, ātra vai neregulāra sirdsdarbība vai izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē, kas var izraisīt nopietnu neregulāru sirds ritmu, kas var izpausties kā sirdsklauves, elpas trūkums, viegls reibonis vai sāpes krūtīs.

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināta apetīte;

- durstīšanas, tirpšanas vai nejūtīguma sajūta kādā ķermeņa daļā;
- klepus;
- caureja;
- aizcietējums;
- gremošanas traucējumi;
- sāpes vēderā;
- drebuļi;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- gripai līdzīgi simptomi;
- nespēja aizmigt;
- ādas piesarkums;
- paaugstināts asinsspiediens;
- sausa āda;
- ādas krāsas izmaiņas;
- ādas apsārtums;
- samazināts fosfātu līmenis asinīs;
- samazināts magnija līmenis asinīs;
- samazināts nātrija līmenis asinīs;
- samazināts kalcija līmenis asinīs;
- samazināts kālija līmenis asinīs;
- samazināts hemoglobīna līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs, kas var liecināt par aknu darbības traucējumiem;
- paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, kas var liecināt par aknu darbības traucējumiem;
- paaugstināts aizkuņģa dziedzera enzīma lipāzes līmenis asinīs, kas var liecināt par aizkuņģa dziedzera problēmām;
- samazināts leukocītu skaits asinīs;
- sāpes mugurā, rokās vai kājās.

Bieži sastopamas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- deguna un rīkles infekcija;
- sāpes mutē un rīklē;
- matu izkrišana;
- pārmērīga svīšana nakts laikā;
- trauksme;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- sirdsdarbības izmaiņas vai neregulāra sirdsdarbība;
- elpas trūkums;
- muskuļu spazmas;
- aizkuņģa dziedzera enzīma amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, kas var liecināt par nieru darbības traucējumiem;
- aknu enzīma gamma glutamīltransferāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- leukocītu skaita paaugstināšanās asinīs;
- aknu enzīma sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- glikozes līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Retāk sastopamas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- kālija, fosfātu un urīnskābes līmeņa paaugstināšanās asinīs, kas liecina par vēža šūnu atmiršanu;
- diskomforta sajūta vai sāpes krūškurvī, kas var liecināt par sirds problēmām;
- sirds mazspēja (elpas trūkums, diskomforta sajūta krūškurvī, kāju un potīšu pietūkums);
- izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē, kas var izraisīt nopietnus neregulārus sirds ritmus.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt KIMMTRAK

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērti flakoni jāuzglabāt no 2°C līdz 8°C temperatūrā.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ja sagatavoto infūziju neizmanto nekavējoties, to var uzglabāt temperatūrā līdz 30°C līdz 4 stundām vai 2°C-8°C temperatūrā 24 stundas no sagatavošanas/atšķaidīšanas brīža līdz ievadīšanas beigām.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt vizuālas bojājuma pazīmes (t.i., daļiņas, krāsas izmaiņas).

Neuzglabāiet neizlietotās zāles turpmākai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko KIMMTRAK satur

- Aktīvā viela ir tebentafusps. Viens 0,5 ml flakons ar koncentrātu satur 100 mikrogramus tebentafuspa.
- Citas sastāvdaļas ir citronskābes monohidrāts (E330), nātrijs hidroģēnfosfāts (E339), mannīts (E421), trehaloze, polisorbāts 20 (E432) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu).

KIMMTRAK ārējais izskats un iepakojums

KIMMTRAK koncentrāts infūzijas šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) ir dzidrs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums vienas devas flakonā.

Iepakojuma lielums ir 1 stikla flakons kastītē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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/Irland/Irlanda/Airija/Irija/L-
Irlanda/Ierland/Irlandia/Írsko/Irška

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

EL:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Svarīga informācija! Pirms lietošanas, lūdzu, skatiet zāļu aprakstu (ZA).

Vispārīgi piesardzības pasākumi

Šķīdums infūzijām jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot pareizu aseptisku tehniku visā zāļu sagatavošanas procesa laikā.

KIMMTRAK šķīduma infūzijām devas sagatavošanai nedrīkst izmantot slēgtas sistēmas pārneses ierīces (*closed system transfer devices, CSTD*).

Ja vien šķīdums un kontainers to atļauj, parenterāli ievadāmās zāles un infūzijas maisi pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tie nesatur daļiņas un nav mainījuši krāsu.

Sagatavošana

KIMMTRAK pirms intravenozas lietošanas ir jāatšķaida. Katrs KIMMTRAK flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. NEKRATIET KIMMTRAK flakonu.

Pirms KIMMTRAK sagatavošanas lietošanai pārlicinieties, vai ir pieejami šādi piederumi:

- 1 ml sterilas šļirces ar 2 decimāldaļu gradāciju;
- sterilas adatas;
- cilvēka albumīns; izmantojiet lokāli pieejamo koncentrāciju. Lokāli pieejamas šādas, bet ne tikai, koncentrācijas: 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l);
- 100 ml infūziju maiss, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām:

- infūziju maisam jābūt izgatavotam no poliolefiniem (PO) [piemēram, polietilēna (PE) un polipropilēna (PP)] vai polivinilhlorīda (PVH);
- sterils, apirogēns infūzijas komplekts ar 0,2 mikronu līnijā integrētu filtru ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju zāļu ievadīšanai no galīgā sagatavotā infūzijas maisa.

Atšķaidīšana un ievadīšana

Galīgās KIMMTRAK devas sagatavošanas process sastāv no 2 posmiem.

1. posms: infūzijas maisa sagatavošana

Izmantojot aseptisku tehniku, sagatavojiet infūzijas maisu, kā norādīts turpmāk.

- Izmantojot 1 ml šļirci un sterilu adatu, ievelciet šļircē aprēķināto cilvēka albumīna tilpumu (skatīt 1. tabulu zemāk) un pievienojiet to 100 ml infūziju maisam, kas satur 0,9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai pagatavotu galīgo cilvēka albumīna koncentrāciju diapazonā no 225 mikrogramiem/ml līdz 275 mikrogramiem/ml.

1. tabula. Cilvēka albumīna koncentrācijas un pieņemama ievelkamā tilpuma piemēri

Cilvēka albumīna koncentrācija	Pieņemams tilpuma diapazons, ko pievienot 100 ml infūzijas maisam, lai iegūtu cilvēka albumīna koncentrāciju diapazonā no 225 mikrogramiem/ml līdz 275 mikrogramiem/ml
4% (40 g/l)	0,63 ml (no 0,57 ml līdz 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (no 0,45 ml līdz 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (no 0,12 ml līdz 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (no 0,09 ml līdz 0,11 ml)

- Viegli homogenizējiet atšķaidīto šķīdumu, veicot šādas darbības:
 - apgrieziet infūzijas maisu tā, lai ieejas ports atrastos maisa augšpusē, un viegli piesitiet porta caurulītei, lai šķīduma atliekas pievienotos galvenajai šķīduma masai;
 - samaisiet, uzmanīgi rotējot maisu garenvirzienā par 360 grādiem no apgrieztās pozīcijas vismaz 5 reizes. NEKRATIET infūzijas maisu;
 - atkārtojiet (i) un (ii) darbību trīs reizes.

2. posms: KIMMTRAK šķīduma sagatavošana infūzijai

- Izmantojot 1 ml šļirci un sterilu adatu, ievelciet devai nepieciešamo KIMMTRAK 100 mikrogrami/0,5 ml tilpumu (attēlots 2. tabulā zemāk) un pievienojiet sagatavotajam 100 ml infūzijas maisam, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām un cilvēka albumīnu.
- Pārneses laikā NESKALOJIET adatu un šļirci. Izmetiet flakonu, kas satur neizlieto KIMMTRAK daļu, atbilstoši vietējām prasībām. No viena flakona drīkst sagatavot tikai vienu devu.

2. tabula. KIMMTRAK tilpums, ko nepieciešams pievienot infūzijas maisam

Ārstēšanas diena	KIMMTRAK deva (mikrogrami)	KIMMTRAK tilpums (ml)
1. diena	20	0,10
8. diena	30	0,15
15. diena un pēc tam reizi nedēļā	68	0,34

- Samaisiet infūzijas maisu, veicot to pašu procedūru, kas aprakstīta 1. posma b darbībā.

Ievadīšana

- KIMMTRAK ievadiet tikai intravenozas infūzijas veidā.
- Infūziju ievadiet nekavējoties 15 līdz 20 minūšu laikā, izmantojot tam paredzētu intravenozu līniju. Jālieto sterils, apirogēns infūzijas komplekts ar 0,2 mikronu līnijā integrētu filtru ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju. Pacientam ievadiet visu KIMMTRAK infūzijas maisa saturu.
- Pēc KIMMTRAK infūzijas pabeigšanas izskalojiet līniju ar pietiekamu sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu, lai nodrošinātu, ka ir ievadīts viss infūzijas maisa saturs. KIMMTRAK nedrīkst ievadīt intravenozas bolus injekcijas veidā. Nesajauciet KIMMTRAK ar citām zālēm un neievadiet citas zāles caur to pašu intravenozo līniju.

Sagatavota infūzijas maisa uzglabāšana

- KIMMTRAK nesatur konservantu. Sagatavotais infūzijas maiss jāievada 4 stundu laikā pēc sagatavošanas brīža, ieskaitot pašas infūzijas laiku. Šo 4 stundu laikā KIMMTRAK infūzijas maiss jāuzglabā temperatūrā līdz 30°C.
- Ja to neizmanto nekavējoties, uzglabājiet KIMMTRAK infūzijas maisu ledusskapī 2°C-8°C temperatūrā līdz 24 stundām kopš sagatavošanas brīža, ieskaitot laiku, kas nepieciešams infūzijas maisa temperatūras izlīdzināšanai ar istabas temperatūru un pašas infūzijas ievadīšanai.
- Pēc izņemšanas no ledusskapja KIMMTRAK infūzijas maisu vairs nedrīkst atdzēsēt. Ja pagājis ieteicamais uzglabāšanas laiks, izmetiet neizmantoto KIMMTRAK šķīdumu.