

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et 0,5 ml hætteglas indeholder 100 mikrogram tebentafusp svarende til en koncentration før fortynding på 200 mikrogram/ml.

Tebentafusp er et fusionsprotein, der er produceret vha. rekombinant dna-teknologi i *Escherichia coli*-celler.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar, farveløs til let gullig opløsning i et enkeltdosishætteglas.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

KIMMTRAK er indiceret som monoterapi til behandling af humant leukocytantigen (HLA)-A\*02:01-positive voksne patienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom.

### 4.2 Dosering og administration

KIMMTRAK skal administreres under vejledning og overvågning af en læge, der har erfaring med anvendelsen af kræftmidler, og som er klar til behandling af cytokinfrigivelsessyndrom i omgivelser, hvor der er komplet genoplivningsudstyr til rådighed. Indlæggelse anbefales ved mindst de tre første infusioner af KIMMTRAK (se pkt. 4.4).

Patienter behandlet med KIMMTRAK skal have HLA-A\*02:01 genotype bestemt ved hjælp af en hvilken som helst valideret HLA-genotypebestemmelsesanalyse.

### Dosering

Den anbefalede dosis KIMMTRAK er 20 mikrogram på dag 1, 30 mikrogram på dag 8, 68 mikrogram på dag 15 og 68 mikrogram én gang om ugen derefter (se pkt. 6.6). Behandling med KIMMTRAK skal fortsættes, mens patienten har klinisk fordel af det og ved fraværet af uacceptable toksiciteter (se pkt. 5.1).

### *Præmedikation*

For at minimere risikoen for hypotension forbundet med cytokinfrigivelsessyndrom (CRS), skal intravenøse væsker administreres før opstart af KIMMTRAK-infusion, baseret på klinisk evaluering og patientens volumenstatus.

For patienter med præeksisterende binyreinsufficiens, der vedligeholdes vha. systemiske kortikosteroider, skal det overvejes at justere kortikosteroiddosis for at kunne håndtere risikoen for hypotension.

#### *Dosisjusteringer*

Der anbefales ingen dosisreduktion af KIMMTRAK. KIMMTRAK skal tilbageholdes eller seponeres for at kunne behandle bivirkninger som beskrevet i Tabel 1 og Tabel 2.

Hvis der er formodning om CRS, skal symptomerne identificeres og behandles straks i henhold til anbefalingerne i Tabel 1. Se retningslinjerne i Tabel 2 for behandling af akutte hudreaktioner.

**Tabel 1: CRS-gradopdeling og retningslinjer for behandling**

<b>CRS-grad*</b>	<b>Behandling</b>
<p><b>Grad 1</b> Temperatur <math>\geq 38</math> °C Ingen hypotension eller hypoksi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortsæt behandling, og yd symptomatisk støtte. Overvåg for eskalering af sværhedsgraden af CRS.</li> </ul>
<p><b>Grad 2</b> Temperatur <math>\geq 38</math> °C  Hypotension, der reagerer på væsker og ikke kræver vasopressorer.  Iltbehov omfatter næsekateter med lavt flow (tilførsel af ilt <math>\leq 6</math> l/min) eller med 'blow-by'-teknik.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortsæt behandling, og administrér intravenøse bolusvæsker og ilt vha. næsekateter med lavt flow eller 'blow-by'-ilt efter behov.</li> <li>• Hvis hypotension og hypoksi ikke bliver bedre inden for 3 timer eller CRS forværres, administreres højdosis kortikosteroid intravenøst (f.eks. 2 mg/kg/dag methylprednisolon eller tilsvarende).</li> <li>• For CRS i grad 2, der er vedvarende (varer 2-3 timer) eller recidiverende (forekomst af <math>\geq</math> grad 2 CRS med mere end én dosis), administreres kortikosteroid præmedikation (f.eks. dexamethason 4 mg eller tilsvarende) mindst 30 minutter før næste dosis.</li> </ul>

<b>CRS-grad*</b>	<b>Behandling</b>
<p><b>Grad 3</b> Temperatur <math>\geq 38</math> °C</p> <p>Kræver en vasopressor med eller uden vasopressin.</p> <p>Kræver et næsekateter med højt flow (tilførsel af ilt &gt; 6 l/min), ansigtsmaske, maske med reservoirpose eller Venturi-maske.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tilbagehold KIMMTRAK, indtil CRS og sequelae er afhjulpet.</li> <li>• Administrér højdosis kortikosteroid intravenøst (f.eks. 2 mg/kg/dag methylprednisolon eller tilsvarende).</li> <li>• Administrér tocilizumab efter behov <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientvægt <math>\leq 30</math> kg: 12 mg/kg intravenøst i løbet af 1 time</li> <li>- Patientvægt <math>\geq 30</math> kg: 8 mg/kg intravenøst i løbet af 1 time (maksimumdosis 800 mg).</li> </ul> </li> <li>• Genoptag brugen af KIMMTRAK ved samme dosisniveau (dvs. det må ikke eskaleres, hvis der opstod CRS i grad 3 under den indledende dosiseskalering; genoptag eskaleringen, når doseringen tåles).</li> <li>• For CRS i grad 3, administreres kortikosteroid præmedikation (f.eks. dexamethason 4 mg eller tilsvarende) mindst 30 minutter før næste dosis.</li> </ul>
<p><b>Grad 4</b> Temperatur <math>\geq 38</math> °C</p> <p>Kræver flere vasopressorer (undtagen vasopressin).</p> <p>Kræver positivt tryk (f.eks. CPAP, BiPAP, intubation eller mekanisk ventilation).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seponér KIMMTRAK permanent.</li> <li>• Administrér kortikosteroid intravenøst (f.eks. 2 mg/kg/dag methylprednisolon eller tilsvarende).</li> </ul>

\* Baseret på American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) consensus grading of CRS criteria (Lee et al. 2019).

**Tabel 2: Anbefalet behandling og dosisjusteringer ved akutte hudreaktioner**

<b>Bivirkninger</b>	<b>Sværhedsgrad<sup>a</sup></b>	<b>Behandling</b>
Akutte hudreaktioner (se pkt. 4.4.)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tilbagehold KIMMTRAK, indtil grad <math>\leq</math> 1 eller <i>baseline</i>.</li> <li>• Administrér kløestillende regime (f.eks. ikke-sederende, langtidsvirkende antihistamin).</li> <li>• Administrér topisk kortikosteroidbehandling mod symptomatisk udslæt, der ikke reagerer på kløestillende behandling.</li> <li>• Administrér systemiske steroider ved vedvarende symptomer.</li> <li>• Genoptag eskalering af KIMMTRAK, hvis den aktuelle dosis er mindre end 68 mikrogram, eller genoptag ved samme dosisniveau, hvis dosiseskalering er afsluttet.</li> </ul>
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tilbagehold KIMMTRAK indtil grad <math>\leq</math> 1 eller <i>baseline</i>.</li> <li>• Administrér topisk kortikosteroid og orale kortikosteroider</li> <li>• Ved vedvarende reaktioner, der ikke responderer på orale steroider, overvejes intravenøs kortikosteroid (f.eks. 2 mg/kg/dag methylprednisolon eller tilsvarende).</li> <li>• Genoptag brugen af KIMMTRAK ved samme dosisniveau (dvs. det må ikke eskaleres, hvis der opstod CRS i grad 3 under den indledende dosiseskalering; genoptag eskaleringen, når doseringen tåles).</li> </ul>
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permanent seponering af KIMMTRAK.</li> <li>• Administrér kortikosteroid intravenøst (f.eks. 2 mg/kg/dag methylprednisolon eller tilsvarende).</li> </ul>

<sup>a</sup> Baseret på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

### Særlige populationer

### *Pædiatrisk population*

KIMMTRAKs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### *Ældre*

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter ( $\geq 65$  år).

### *Nedsat nyrefunktion*

Baseret på sikkerheds- og virkningsanalyser er dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion ikke nødvendig. Der kan ikke gives dosisbefalinger for patienter med svært nedsat nyrefunktion på grund af begrænsede farmakokinetiske data. Derfor skal dosering hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ske med forsigtighed og nøje overvågning (se pkt. 5.2).

### *Patienter med hjertesygdom i anamnesen*

KIMMTRAK er ikke undersøgt hos patienter med signifikant hjertesygdom i anamnesen. Patienter med hjertesygdom, forlænget QT-interval og risikofaktorer for hjertesvigt, skal overvåges omhyggeligt (se pkt. 4.4).

### Administration

KIMMTRAK er til intravenøs anvendelse. Den anbefalede infusionsvarighed er 15-20 minutter.

KIMMTRAK kræver fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, der indeholder human albumin til intravenøs infusion. Hvert hætteglas KIMMTRAK er kun beregnet til brug som engangsdosis. Hætteglasset med KIMMTRAK må ikke omrystes.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### *De første tre behandlingsdoser*

De første tre doser KIMMTRAK skal administreres i et hospitalsmiljø med overvågning natten over for tegn og symptomer på CRS i mindst 16 timer. Vitale parametre skal overvåges før dosering mindst hver 4. time, indtil symptomer er forsvundet. Hvis det er klinisk indiceret, skal overvågning ske hyppigere eller indlæggelsen forlænges.

Hvis patienter oplever hypotension af grad 3 eller 4 under en af de første tre KIMMTRAK-infusioner, skal patienterne overvåges ambulant hver time i mindst 4 timer ved de næste tre infusioner.

### *Efterfølgende behandlingsdoser*

Når et dosisniveau på 68 mikrogram tolereres (dvs. fravær af grad  $\geq 2$  hypotension (som kræver medicinsk intervention), kan efterfølgende doser administreres i et relevant, ambulant behandlingsmiljø. Patienter skal overvåges i mindst 60 minutter efter hver infusion. For patienter, som har fået ambulant behandling med KIMMTRAK i mindst 3 måneder og ikke har oplevet afbrydelser på over 2 uger, kan ambulant overvågning efter infusion reduceres til mindst 30 minutter ved efterfølgende doser.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

## Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

## Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)

De fleste patienter oplevede CRS efter infusioner med tebentafusp. Diagnosen CRS var hyppigst baseret på pyreksi efterfulgt af hypotension og sjældent hypoksi. Andre almindeligt sete symptomer på CRS omfattede kulderystelser, kvalme, opkastning, træthed og hovedpine.

I de fleste tilfælde startede CRS på dagen for infusionen med mediantid til afhjælpning på 2 dage. Pyreksi blev set i næsten alle CRS-tilfælde, og hos disse patienter opstod der generelt en stigning i kropstemperatur inden for de første 8 timer efter infusion med tebentafusp. CRS førte sjældent (1,2 %) til seponering af behandling.

Patienter skal overvåges for tegn og symptomer på CRS i mindst 16 timer efter de første tre infusioner med tebentafusp i et hospitalsmiljø med umiddelbar adgang til lægemidler og genoplivningsudstyr til behandling af CRS. Hvis der observeres CRS, skal der straks påbegyndes understøttende behandling, herunder antipyretika, intravenøse væsker, tocilizumab eller kortikosteroider for at undgå eskalering til alvorlige eller livstruende hændelser, og overvågningen skal fortsættes indtil afhjælpning.

Ved efterfølgende doser skal patienterne overvåges nøje efter behandling for tidlig identifikation på tegn og symptomer på CRS (se pkt. 4.2, Administration). Patienter med co-morbiditeter, herunder kardiovaskulære lidelser, kan have en øget risiko for sequalae forbundet med CRS.

Behandling med tebentafusp er ikke blevet undersøgt hos patienter med klinisk signifikant hjertesygdom (se pkt. 5.1). Afhængigt af CRS' persistens og sværhedsgrad, skal tebentafusp tilbehageholdes eller seponeres (se pkt. 4.2, Tabel 1).

## Akutte hudreaktioner

Der er blevet indberettet om akutte hudreaktioner ved infusion med tebentafusp, som kan være baseret på dets virkningsmekanisme og gp100 udtryk i normale melanocytter i huden. Akutte hudreaktioner omfattede hovedsageligt udslæt, pruritus, erythem og kutant ødem (se pkt. 4.8).

Akutte hudreaktioner opstod typisk efter hver af de første tre infusioner med tebentafusp og faldt i sværhedsgrad og hyppighed med tiden. De fleste symptomer forsvandt uden systemiske kortikosteroider eller nogen langvarige sequalae.

Akutte hudreaktioner kan behandles med antihistaminer og topiske kortikosteroider. Overvej systemiske steroider mod vedvarende eller alvorlige symptomer. Behandling af tegn og symptomer på hudreaktioner kan kræve midlertidige forsinkelser af efterfølgende behandlinger med tebentafusp (se pkt. 4.2, Tabel 2).

## Hjertesygdom

Hjertehændelser såsom takykardi og arytmier er set hos patienter, som har fået behandling med tebentafusp (se pkt. 4.8). Patienter med eksisterende kardiovaskulære lidelser kan have øget risiko for følgesygdomme i forbindelse med CRS og skal overvåges omhyggeligt. Patienter med tegn eller symptomer, der er forenelige med hjertehændelser, skal vurderes og behandles straks. Desuden skal passende behandling administreres af eventuel underliggende CRS som en udløsende faktor.

Tilfælde af forlænget QT-interval blev rapporteret efter behandling med tebentafusp (se pkt. 4.8). Behandling med tebentafusp skal administreres med forsigtighed hos patienter med tidligere eller disposition for forlænget QT-interval og hos patienter, der tager medicin, som er kendt for at forlænge QT-intervallet.

Der skal tages et elektrokardiogram (EKG) hos patienter før og efter behandling med tebentafusp i de første 3 ugers behandling og efterfølgende som klinisk indiceret. Seponér behandling med tebentafusp, hvis QTcF er højere end 500 msek. eller stiger med  $\geq 60$  msek. fra baselineværdien, og eventuelle underliggende udløsende faktorer skal behandles, herunder elektrolytforstyrrelser. Genoptag behandling, når QTcF-intervallet forbedres til  $< 500$  msek. eller er  $< 60$  msek. fra baselineværdien. Seponér eller afbryd tebentafusp, afhængigt af hjertelidelsens persistens og sværhedsgrad og eventuel forbundet CRS (se pkt. 4.2, Tabel 1).

#### Kontrception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontrception under og i mindst 1 uge efter sidste dosis tebentafusp-behandling (se pkt. 4.6).

#### Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med tebentafusp.

Påbegyndelsen af behandlingen med tebentafusp forårsager forbigående frigivelse af cytokiner, der kan undertrykke CYP450-enzymet. Den højeste risiko for interaktioner med andre lægemidler er i løbet af de første 24 timer fra de første tre doser med tebentafusp hos patienter, der modtager samtidige CYP450-substrater, særligt dem med et smalt terapeutisk indeks. Disse patienter skal overvåges for toksicitet (f.eks. warfarin) eller lægemiddelkoncentrationer (f.eks. cyclosporin). Dosis af de samtidige lægemidler skal justeres efter behov.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Fertile kvinder/kontrception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontrception under behandlingen med tebentafusp og i mindst 1 uge efter sidste dosis tebentafusp.

#### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af tebentafusp til gravide kvinder. Der er ikke udført dyreforsøg vedrørende reproduktion med tebentafusp (se pkt. 5.3).

Tebentafusp bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontrception. Graviditetsstatus hos kvinder i den fertile alder skal bekræftes før påbegyndelse af behandling med tebentafusp.

#### Amning

Data for udskillelse af tebentafusp/metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med tebentafusp.

#### Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med tebentafusp (se pkt. 5.3). Virkningen af tebentafusp på mænd og kvinders fertilitet er ukendt.



#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tebentafusp påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med KIMMTRAK, var cytokinfrigivelsessyndrom (88 %), udslæt (85 %), pyreksi (79 %), pruritus (72 %), træthed (66 %), kvalme (56 %), kulderystelser (55 %), mavesmerter (49 %), ødem (49 %), hypo/hyperpigmentation (48 %), hypotension (43 %), tør hud (35 %), hovedpine (32 %) og opkastning (34 %).

Bivirkningerne førte til permanent seponering hos 4 % af patienterne, der fik KIMMTRAK. Den mest almindelige bivirkning, der førte til seponering af KIMMTRAK, var cytokinfrigivelsessyndrom.

Bivirkninger, der resulterede i mindst én dosisafbrydelse, opstod hos 26 % af KIMMTRAK-behandlede patienter (doseret ugentligt) og resulterede i en middelværdi på én manglende dosis. Bivirkninger, der krævede dosisafbrydelse hos  $\geq 2$  % af patienterne, omfattede træthed (3 %, grad 1-3), pyreksi (2,7 %, grad 1-3), stigning i alaninaminotransferase (2,4 %, grad 1-4), stigning i aspartataminotransferase (2,4 %, grad 1-3), mavesmerter (2,1 %, grad 1-3) og forhøjet lipase (2,1 %, grad 1-3).

Bivirkninger, der førte til mindst én dosisændring, forekom hos 4,2 % af patienterne i gruppen, der blev behandlet med KIMMTRAK. Bivirkninger, der krævede dosisændring hos  $\geq 1$  % af patienterne, var cytokinfrigivelsessyndrom (1,9 %, grad 1-3) og hypotension (1,1 %, grad 2-4).

##### Oversigt over bivirkninger i tabelform

Tabel 3 opsummerer bivirkninger, der sås hos 378 patienter med metastatisk uvealt melanom fra to kliniske studier (IMCgp100-102 og IMCgp100-202), der fik det anbefalede doseringsregime med KIMMTRAK på 20 mikrogram på dag 1, 30 mikrogram på dag 8, 68 mikrogram på dag 15 og 68 mikrogram én gang om ugen derefter.

Hypigheden for bivirkningerne er angivet efter MedDRA-systemets organklasser (SOC) på det foretrukne termniveau. Hyppighed for forekomsten af bivirkninger er defineret som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 3: Bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med KIMMTRAK-monoterapi**

	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Almindelig	Nasofaryngit
<b>Immunsystemet</b>	
Meget almindelig	Cytokinfrigivelsessyndrom <sup>1</sup>
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget almindelig	Nedsat appetit, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi, hypokalciæmi, hypokaliæmi
Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Meget almindelig	Insomni
Almindelig	Angst
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Hovedpine <sup>2</sup> , svimmelhed, paræstesi

Almindelig	Smagsforstyrrelse
<b>Hjerte</b>	
Meget almindelig	Takykardi <sup>2</sup>
Almindelig	Arytmi <sup>2</sup> , atrieflimren <sup>2</sup>
Ikke almindelig	Angina pectoris <sup>2</sup> , hjertesvigt <sup>2</sup>
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Meget almindelig	Hypotension <sup>2</sup> , rødmen, hypertension
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Meget almindelig	Hoste, dyspnø
Almindelig	Orofaryngeale smerter, hypoksi <sup>2</sup>
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Kvalme <sup>2</sup> , opkastning <sup>2</sup> , diarré, mavesmerter, forstoppelse, dyspepsi
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget almindelig	Udslæt, pruritus, tør hud, hypo-/hyperpigmentation <sup>4</sup> , erythem
Almindelig	Alopeci, nattesved
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Meget almindelig	Artralgi, rygsmerter, myalgi, smerter i ekstremiteter
Almindelig	Muskelkramper
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig	Pyreksi <sup>2</sup> , træthed <sup>3</sup> , kulderystelser <sup>2</sup> , ødem <sup>5</sup> , influenzalignende sygdom
<b>Undersøgelser</b>	
Meget almindelig	Aspartataminotransferase forhøjet, alaninaminotransferase forhøjet, blodbilirubin forhøjet, lipase forhøjet, anæmi, nedsat lymfocytal, nedsat blodfasfat, blodkreatinin forhøjet
Almindelig	Amylase forhøjet, gammaglutamyltransferase forhøjet, nedsat antal hvide blodlegemer, blodalkalifosfatase forhøjet, forhøjet blodglucose
Ikke almindelig	Elektrokardiogram med forlænget QT-interval

<sup>1</sup> CRS blev adjudikeret vha. ASTCT consensus grading of CRS criteria (Lee et al. 2019). Adjudikeret CRS er fremlagt i stedet for investigator-indberettet CRS.

<sup>2</sup> Nogle af hændelserne kan være forbundet med CRS eller kan være isolerede, indberettede hændelser.

<sup>3</sup> Omfatter træthed og asteni.

<sup>4</sup> Omfatter erhvervet achromia, efelider, misfarvning af øjenvipper, hypopigmentering af øjenvipper, hårfarveændringer, lentigo, pigmenteringsglidelse, retinal depigmentering, depigmentering af huden, misfarvning af huden, hyperpigmentering af huden, hypopigmentering af huden, solar lentigo, vitiligo.

<sup>5</sup> Omfatter ødem omkring øjne, hævelse omkring øjne, ødem på øjenlåg, periorbital hævelse, periorbitalt ødem, hævelse af øjenlåg, faryngealt ødem, ødem på læber, hævelse af læber, ødem i ansigt, generaliseret ødem, lokaliseret ødem, ødem, perifert ødem, perifer hævelse, hævelse, hævelse af ansigt.

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)*

I det kliniske IMCgp100-202-studie sås cytokinfrigivelsessyndrom (adjudikeret baseret på ASTCT consensus grading 2019) hos 89 % af de KIMMTRAK-behandlede patienter. Den samlede incidens for CRS omfattede 12 % grad 1-, 76 % grad 2- og 0,8 % grad 3-hændelser. De mest almindeligt observerede symptomer på CRS omfattede kulderystelser, kvalme, opkastning, træthed, hypotension

og hovedpine. Grad 3-hændelser, der kan observeres i forbindelse med CRS, omfatter takykardi, hypoksi, angina pectoris, atrieflimren og dysfunktion af venstre ventrikel.

De fleste (84 %) episoder med CRS startede på dagen for infusionen. Mediantiden indtil CRS forsvandt var 2 dage. CRS førte sjældent (1,2 %) til seponering af behandling. Alle CRS-symptomer var reversible og blev hyppigst behandlet med intravenøse væsker, antipyretika eller en enkelt dosis kortikosteroider. To patienter (0,8 %) fik tocilizumab.

For klinisk behandling af CRS, se pkt. 4.2, Tabel 1.

#### *Akutte hudreaktioner*

I IMCgp100-202-studiet sås akutte hudreaktioner hos 91 % af patienterne, der blev behandlet med KIMMTRAK, herunder enhver grad udslæt (83%), pruritis (69 %), erythem (25 %) og kutant ødem (27 %). De fleste hudreaktioner var grad 1 (28 %) eller 2 (44 %) og visse patienter, der blev behandlet med KIMMTRAK, oplevede grad 3-hændelser (21 %). Blandt patienter med observeret udslæt oplevede patienterne typisk udslæt (55 %), makulopapuløst udslæt (31 %) og hudeksfoliation (21 %). Grad 3-bivirkninger med udslæt blev indberettet hos 5 % af patienterne og omfattede udslæt (2,4 %) og makulopapuløst udslæt (1,6 %).

Akutte hudreaktioner opstod typisk efter hver af de første tre infusioner KIMMTRAK, med et fald i hyppighed på  $\geq$  grad 3-reaktioner (dosis 1; 17 %, dosis 2; 10 %, dosis 3; 8 %, dosis 4; 3 %). Mediantiden for forekomst af akutte hudreaktioner var 1 dag hos de patienter, der blev behandlet med KIMMTRAK, og mediantiden indtil forbedring til  $\leq$  grad 1 var 6 dage.

For klinisk behandling af akutte hudreaktioner, se pkt. 4.2, Tabel 2.

#### *Forhøjede leverenzzymer*

I IMCgp100-202-studiet, hvor 95 % af patienterne havde præeksisterende levermetastaser, blev der observeret en stigning i ALAT/ASAT til  $\geq$  grad 1 hos 65 % af patienterne, der blev behandlet med KIMMTRAK. Der er indberettet om stigninger i bilirubin hos 27 % af patienterne, og disse blev primært forbundet med en stigning i størrelsen på levermetastasen. De fleste grad 3 eller 4 ALAT/ASAT-stigninger forekom generelt i løbet af de første 3 KIMMTRAK-infusioner. De fleste patienter, der oplevede grad 3 eller 4 ALAT/ASAT-stigninger, havde forbedringer til  $\leq$  grad 1 inden for 7 dage.

#### *Immunogenicitet*

Behandlingskrævende antistoffer (ADA) mod tebentafusp blev detekteret hos henholdsvis 33 % og 29 % af patienterne, der fik tebentafusp ved alle doser i hhv. IMCgp100-102- og IMCgp100-202-studiet. Mediantiden inden dannelse af ADA var 6-9 uger efter start af behandlingen med tebentafusp.

Der var ikke tegn på ADA-påvirkning af tebentafusps sikkerhed eller virkning, selvom det lille antal patienter, som udviklede høje ADA-titre, udelukker definitive konklusioner vedrørende deres kliniske påvirkning.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).\*

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen information om overdosering med tebentafusp. Ved overdosering skal patienterne overvåges nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger, og der skal straks iværksættes passende symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: endnu ikke tildelt

#### Virkningsmekanisme

Tebentafusp er et bispecifikt fusionsprotein, der består af en T-celle-receptor (TCR targeting-domæne) sammensmeltet med et antistoffragment targeting CD3 (differentieringsklynge 3, effektor-domæne). TCR-enden binder sig med høj affinitet til et gp100-peptid, der præsenteres af humant leukocytantigen – A\*02:01 (HLA-A\*02:01) på celleoverfladen hos tumorceller i et uvealt melanom, og effektor-domænet binder sig til CD3-receptoren på den polyklonale T-celle.

Der dannes en immunologisk synapse, når tebentafusps TCR targeting-domæne binder sig til uveale melanom-celler og CD3-effektor-domænet binder sig til polyklonale T-celler. Denne immunologiske synapse resulterer i omdirigering og aktivering af polyklonale T-celler uanset deres native TCR-specificitet. Tebentafusp-aktiverede polyklonale T-celler frigiver inflammatoriske cytokiner og cytolytiske proteiner, som resulterer i direkte lysis af tumorceller hos uvealt melanom.

#### Farmakodynamisk virkning

Der blev observeret en forbigående og klinisk ikke signifikant reduktion af lymfocytallet i blodet efter behandling med tebentafusp. Lymfocytallet faldt dagen efter de første 3 doser og vendte tilbage til *baseline* før efterfølgende doser.

Efter behandling med tebentafusp blev der observeret forbigående stigninger i niveauet af proinflammatoriske cytokiner og kemokiner i serum i prøver, der blev indsamlet efter de første tre doser. Der blev observeret topniveauer mellem 8 til 24 timer efter behandling med tebentafusp og niveauerne vendte tilbage til *baseline* før efterfølgende doser.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### Studiet IMCgp100-202: Tidligere ubehandlet metastatisk uvealt melanom

Studiet IMCgp100-202 var et randomiseret, åbent, multicenterstudie, der tilmeldte HLA-A\*02:01 positive patienter med metastatisk uvealt melanom, der var naive over for systemisk terapi. Patienterne kunne ikke have fået tidligere systemisk behandling eller lokaliseret (levermålrettet) terapi for metastatisk uvealt melanom undtagen en tidligere kirurgisk resektion af oligometastatisk sygdom. Patienterne blev ekskluderet for tilstedeværelse af symptomatisk eller ubehandlet hjernemetastase, symptomatisk kongestivt hjertesvigt, QT-interval korrigeret efter Fridericias formel (QTcF) > 470 msek eller kongenit langt QT-syndrom, akut myokardieinfarkt eller ustabil angina pectoris mindre end 6 måneder før påbegyndelsen af behandlingen.

Patienterne blev randomiseret (2:1) til at få tebentafusp ugentligt via intravenøs infusion i henhold til det anbefalede intra-patient doseringsregime, pkt. 4.2 eller investigators foretrukne behandling (pembrolizumab, ipilimumab, eller dacarbazin) ved de godkendte doser af disse midler, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Patienterne kunne få behandling med tebentafusp, pembrolizumab eller ipilimumab ud over sygdomsprogression, hvis de var kliniske stabile og kunne få klinisk fordel ud af det, og hvis de ikke viste tegn på uacceptabel toksicitet efter investigators skøn. Afbrydelser af behandlingen i op til 2 på hinanden følgende uger var tilladt. Randomisering blev stratificeret ud fra laktatdehydrogenasestatus (LDH), en kendt prognosefaktor for ikke-resektabelt eller metastatisk UM.

Det primære virkningsresultat var generel overlevelse (OS) hos alle patienter, der blev randomiseret i studiet. Der blev udført tumorvurderinger hver 12. uge. Yderligere virkningsresultater var investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (PFS). Der blev randomiseret i alt 378 patienter; 252 til tebentafusp-behandlingsgruppen og 126 til behandlingsgruppen med investigators foretrukne lægemiddel (pembrolizumab: 82 %; ipilimumab: 12 %; eller dacarbazin: 6 %). Medianalderen var 64 år (interval 23 til 92 år), hvor 49,5 % af patienterne  $\geq$  65 år, 87 % var hvide, 50 % var kvinder. ECOG-performancestatus ved *baseline* var 0 (72 %) eller 1 (20,4 %) eller 2 (0,3 %), 36 % havde forhøjet LDH-niveau og 95 % havde levermetastase.

I dette IMCgp100-202-studie fik 43 % af patienterne behandling ud over progression med tebentafusp uden nogen nye sikkerhedssignaler identificeret. Medianvarigheden for tebentafusp-behandling ud over den indledende progression var 8 uger. Af de samlede tebentafusp-infusioner i løbet af studiet blev 21,5 % administreret efter den indledende progression.

Efter færdiggørelse af den primære effektanalyse fik patienter fra investigators foretrukne arm lov til at skifte til behandling med tebentafusp. Med en median opfølgingsvarighed på 22,4 måneder fortsatte den opdaterede OS med at gavne tebentafusp-armen (HR=0,58; 95 % CI: 0,44, 0,77). På analysetidspunktet var 16 patienter skiftet til behandling med tebentafusp.

Virkningsresultaterne er opsummeret i Tabel 4 og Fig. 1.

**Tabel 4: Virkningsresultater i IMCgp100-202-studiet**

Primære og sekundære endepunkter	KIMMTRAK (N = 252)	Investigators foretrukne terapi (N = 126)
<b>Generel overlevelse (OS)<sup>1</sup></b>		
Antal dødsfald	87 (34,5 %)	63 (50 %)
Median måneder (95 % CI)	21,7 (18,6, 28,6)	16,0 (9,7, 18,4)
HR (95 % CI) <sup>2,4</sup>	0,51 (0,37, 0,71)	
Stratificeret log-rank p-værdi <sup>2</sup>	p = < 0,0001	
<b>Progressionsfri overlevelse (PFS)<sup>3,4</sup></b>		
Antal (%) patienter med hændelse	198 (78,6 %)	97 (77 %)
Median i måneder (95 % CI)	3,3 (3,0, 5,0)	2,9 (2,8, 3,0)
HR (95 % CI) <sup>4</sup>	0,73 (0,58, 0,94)	
Stratificeret log-rank p-værdi <sup>2</sup>	p = 0,0139	
<b>Objektiv responsrate (ORR)<sup>6</sup></b>		
N (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95 % CI	6,9, 14,8	1,8, 10,1
Komplet respons (CR)	1 (0,4)	0
Partielt respons (PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Stabil sygdom (SD) <sup>5</sup>	52 (20,6)	16 (12,7)
<b>Median responsvarighed</b>		
Måneder (95 % CI)	9,9 (5,6, 22,1)	9,7 (2,7, --)

CI = Confidence interval (konfidensinterval), HR = Hazard ratio (risikoratio)

<sup>1</sup> Ved en præspecificeret interimanalyse blev der observeret 150 OS-hændelser og en p-værdigrænse for at hævde virkning (0,006) blev bestemt efter Lan-DeMets alpha-spending-funktion med en grænse af O'Brien-Fleming-typen.

<sup>2</sup> To-sidet p-værdi baseret på log-rank-test stratificeret af LDH.

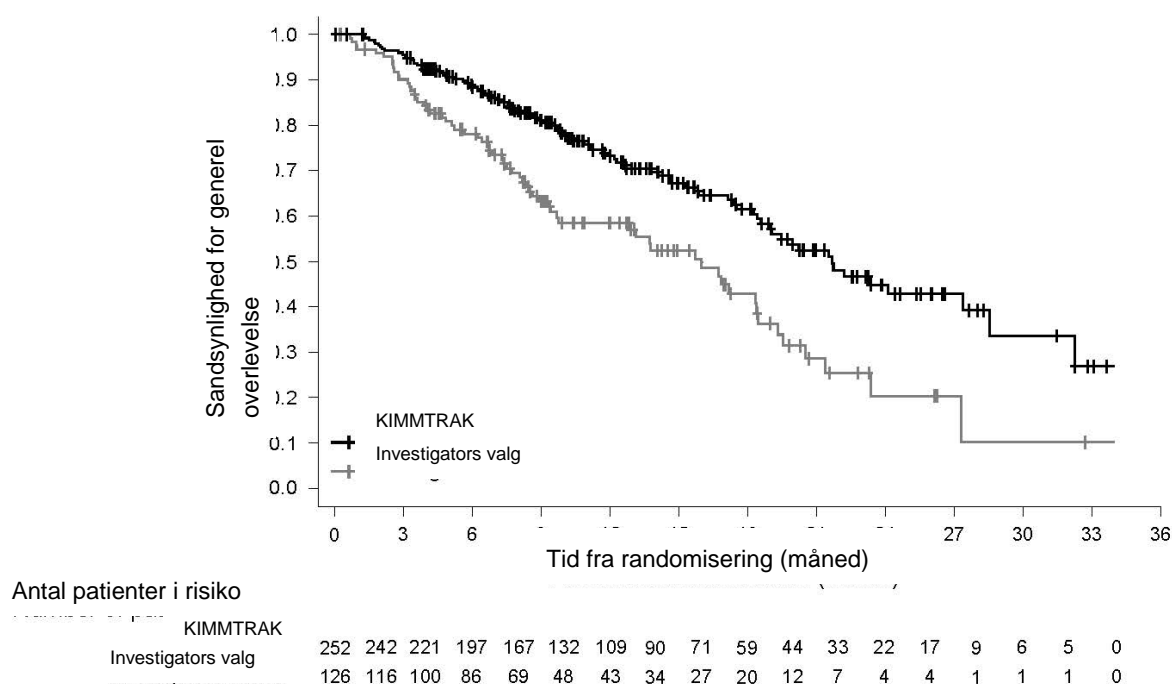
<sup>3</sup> Som vurderet af investigator vha. RECIST v1.1 kriterier.

<sup>4</sup> Risikoratio er fra en proportionel risikomodel stratificeret efter LDH-status.

<sup>5</sup> Baseret på  $\geq$  24 uger.

<sup>6</sup> Opdateret baseret på alle patienter, der har mulighed for mindst 3 radiologiske vurderinger

**Figur 1: Kaplan-Meier kurver over generel overlevelse i IMCgp100-202-studiet**



**IMCgp100-102-studiet: Tidligere behandlet metastatisk uvealt melanom**

IMCgp100-102-studiet var et åbent, fase 2, multicenterstudie, der blev udført med 127 patienter, der blev behandlet med doseringsplanen anbefalet i pkt. 4.2. Patienterne skulle være HLA-A\*02:01-positive. Patienterne var egnede, hvis de havde oplevet sygdomsprogression efter mindst 1 eller flere tidligere linjer med målrettet leverterapi eller systemisk terapi, herunder immun-checkpointhæmmere i det metastatiske miljø. Patienterne blev ekskluderet for klinisk signifikant hjertesygdom og tilstedeværelse af symptomatisk eller ubehandlet hjernemetastase.

De primære resultatmål for virkning omfattede bekræftet ORR som vurderet af en Independent Central Review (ICR) vha. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), v1.1. Sekundære resultatmål for virkning omfattede PFS, DCR, DOR og OS.

Medianalderen var 61 år, 50 % var kvinder, 99 % var hvide, ECOG-performancescoren var 0 (70 %) eller 1 (30 %) og 96% af patienterne havde levermetastaser. Tidligere behandlinger omfattede immunterapi (73 % af patienterne), herunder immun-checkpointhæmmere (PD-1/PD-L1; 65 %; CTLA-4; 31 %) og målrettet leverterapi 45 %. Virkningsresultaterne fra IMCgp100-102-studiet er opsummeret i Tabel 5.

**Tabel 5: Virkningsresultater i IMCgp100-102-studiet**

Primære og sekundære endepunkter	KIMMTRAK (N = 127)
<b>Bekræftet objektiv responsrate<sup>1</sup></b>	6 (4,7 %)
(95 % CI)	(1,8 %, 10,0 %)
Komplet respons (CR)	0
Partielt respons (PR)	6 (4,7 %)
Stabil sygdom (SD) <sup>2</sup>	23 (18,1 %)
<b>Median responsvarighed</b>	
Måneder (95 % CI)	8,7 (5,6, 24,5)

<sup>1</sup> Som vurderet ved hjælp af uafhængig, central gennemgang vha. RECIST v1.1 kriterier.

<sup>2</sup> Baseret på ≥24 uger

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med KIMMTRAK i alle undergrupper af den pædiatriske population med behandlingen af okulært melanom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Farmakokinetikken hos tebentafusp synes lineær og dosisproportional over et dosisområde på 20 mikrogram til 68 mikrogram. Efter ugentlig intravenøs infusion hos patienter med metastatisk uvealt melanom nåede de maksimale plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) 4,2 ng/ml – 13,7 ng/ml umiddelbart efter infusionen ( $T = 0,5$  timer). Der blev ikke observeret nogen akkumulering med et ugentligt doseringsregime ved de anbefalede terapeutiske doser.

### Fordeling

Tebentafusp fordelte sig ikke omfattende og viste en fordelingsvolumen, der kunne sammenlignes med blodvolumen (5,25 l).

### Biotransformation

Tebentafusps metaboliske vej er ikke blevet karakteriseret. Som andre terapeutiske proteinmidler forventes tebentafusp at blive nedbrudt i små peptider og aminosyrer via kataboliske veje.

### Elimination

Tebentafusps udskillelse er ikke blevet fuldt karakteriseret. Baseret på sin molekylære størrelse, der er tæt på den glomerulære filtrationsstørrelses eksklusionstærskel, kan små mængder tebentafusp blive udskilt i urinen.

Efter administration af tebentafusp hos patienter med metastatisk uvealt melanom var den skønnede systemiske clearance 4,29 l/d med en terminal halveringstid på 6 til 8 timer.

### Særlige populationer

Populationsfarmakokinetisk analyse indikerede, at der ikke var nogen signifikant virkning af vægt (43 til 163 kg), køn, race og alder (23 til 91 år) på tebentafusps clearance.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført nogen formelle farmakokinetiske studier af tebentafusp hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Der blev ikke identificeret nogen indvirkning på sikkerheds- eller virkningsparametre hos patienter med let (kreatininclearance [CrCl] fra 60 til 89 ml/min.) til moderat (CrCl fra 30 til 59 ml/min.) nedsat nyrefunktion, og der anbefales ingen dosisjustering. Der er begrænsede data fra patienter (< 5 %) med moderat nedsat nyrefunktion, og der foreligger ingen information fra patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min.).

#### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført nogen formelle farmakokinetiske studier af tebentafusp hos patienter med nedsat leverfunktion. PK-populationsanalyser viste, at *baseline* og stigninger i ALAT/ASAT under behandlingen havde ikke nogen indvirkning på tebentafusps farmakokinetik. Der anbefales ingen doseringsjusteringer baseret på ALAT/ASAT-niveauer.

## 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Tebentafusp er et humanspecifikt protein, og der er ingen relevante dyrearter i hvilke tebentafusps non-kliniske toksikologi kunne testes.

Der er ikke udført nogen studier med tebentafusp med hensyn til karcinogent potentiale, genotoksicitet eller udviklings- og reproduktionstoksicitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Citronsyre, monohydrat (E330)  
Dinatriumhydrogenphosphat (E339)  
Mannitol (E421)  
Trehalose  
Polysorbat 20 (E432)  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

#### Uåbent hætteglas

3 år.

#### Efter åbning

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet, når først det er åbnet, fortyndes og infunderes straks.

#### Efter klargøring af infusionsvæske, opløsning

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse i 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser inden anvendelse brugerens ansvar.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).  
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.  
Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type I hætteglas af glas med en bromobutylgummiprop og et flip-off-låg af aluminium/plastik med 0,5 ml koncentrat.

Pakkestørrelse på 1 hætteglas.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

#### Generelle forsigtighedsregler



Infusionsvæsken, opløsning, skal klargøres af en sundhedsperson, der anvender aseptisk teknik under håndteringen af dette lægemiddel

Brug aseptisk teknik til fortynding og klargøring af doseringsopløsningerne.

CSTD'er (Closed System Transfer Devices) må ikke anvendes til klargøring af dosis KIMMTRAK infusionsvæske, opløsning.

Parenterale lægemidler og infusionsposer skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, hvor opløsning og beholder tillader det.

### Klargøring

KIMMTRAK skal fortyndes før intravenøs administration.

Sørg for, at det følgende udstyr er tilgængeligt, før KIMMTRAK klargøres til administration:

- 1 ml sterile sprøjter med gradueringer a 2 decimaler.
- Sterile kanyler.
- Human albumin; anvend koncentration i henhold til lokal tilgængelighed. Lokale koncentrationer omfatter, men er ikke begrænset til, 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- En 100 ml infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning:
  - Infusionsposen skal bestå af polyolefiner (PO) (såsom polyethylen (PE) og polypropylen (PP)) eller polyvinylchlorid (PVC).
- Et sterilt, ikke-pyrogen, lavt proteinbindende 0,2 mikron in-line filterinfusionsæt til administration af den endelige infusionspose.

### Fortynding og administration

En 2-trinsproces er påkrævet til klargøring af den endelige KIMMTRAK-dosis:

#### **Trin 1: Klargør infusionsposen**

Med aseptisk teknik klargøres infusionsposen som følger:

- a. Med en 1 ml sprøjte og en steril kanyle trækkes det beregnede volumen humant albumin op i sprøjten (se Tabel 6 nedenfor) og tilsættes til infusionsposen med 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, for at fremstille en endelig koncentration af humant albumin på mellem 225 mikrogram/ml og 275 mikrogram/ml.

**Tabel 6: Eksempler på koncentration af humant albumin og acceptable optrækningsvolumener**

<b>Koncentration af human albumin</b>	<b>Acceptabelt volumenområde for tilsætning til 100 ml infusionsposen for en koncentration af humant albumin på mellem 225 mikrogram/ml og 275 mikrogram/ml</b>
4 % (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml til 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml til 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml til 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml til 0,11 ml)

- b. Homogeniser forsigtigt den fortyndede opløsning ved at foretage de følgende trin:
  - i. Vend infusionsposen om, så indgangsporten befinder sig øverst på posen og tap siden af portslangen for at sikre, at eventuel resterende opløsning løber ud i bulk-opløsningen.
  - ii. Bland ved forsigtigt at rotere posen i længden 360 grader fra den inverterede position mindst 5 gange. Infusionsposen må IKKE rystes.
  - iii. Gentag (i) og (ii) yderligere tre gange.

## Trin 2: Klargøring af KIMMTRAK-infusionsvæske, opløsning

- c. Med en 1 ml sprøjte og en steril kanyle trækkes den påkrævede volumen KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml op ifølge den påkrævede dosis (vist i Tabel 7 nedenfor), og tilsættes til den klargjorte 100 ml infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, plus human albumin.
- d. Kanylen og sprøjten må IKKE skylles ved overførsel. Bortskaf hætteglasset med den ubrugte portion af KIMMTRAK i henhold til lokale retningslinjer. Klargør ikke mere end én dosis fra hætteglasset.

**Tabel 7: KIMMTRAK-volumener påkrævet til tilsætning til infusionsposen.**

Dag for behandling	Dosis (mikrogram) af KIMMTRAK	Volumen (ml) af KIMMTRAK
Dag 1	20	0,10
Dag 8	30	0,15
Dag 15 og ugentligt derefter	68	0,34

- e. Bland infusionsposen ved at følge samme procedure der er beskrevet i Trin 1b.

### Administration

- Administrér kun KIMMTRAK som intravenøs infusion.
- Administrér straks infusionen i løbet af 15-20 minutter gennem en dedikeret intravenøs slange. Et sterilt, ikke-pyrogen, lavt proteinbindende 0,2 mikron in-line filterinfusionsset skal anvendes. Administrér hele indholdet af infusionsposen med KIMMTRAK til patienten.
- Ved færdiggørelse af KIMMTRAK-infusionen, skylles infusionsslangen med en tilstrækkelig mængde steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, for at sikre, at alt indholdet af infusionsposen er blevet administreret. KIMMTRAK må ikke indgives som en intravenøs stød- eller bolusdosis. KIMMTRAK må ikke blandes med andre lægemidler eller administreres med andre lægemidler gennem den samme intravenøse slange.

### Opbevaring af den klargjorte infusionspose

- KIMMTRAK indeholder ikke et konserveringsmiddel. Den klargjorte infusionspose skal administreres inden for 4 timer fra tidspunktet for klargøringen, inklusive infusionsvarigheden. I løbet af vinduet på 4 timer skal KIMMTRAK-infusionsposen forblive under 30 °C.
- Hvis den ikke bruges straks, kan KIMMTRAK-infusionsposen opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C i op til 24 timer fra tidspunktet for klargøringen, som inkluderer tiden, det tager for infusionsposen at nå stuetemperatur samt infusionens varighed.
- Når KIMMTRAK-infusionsposen er taget ud af køleskabet, må den ikke lægges tilbage. Bortskaf ubrugt KIMMTRAK-opløsning, der er ældre end den anbefalede opbevaringstid.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1630/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A.   FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG  
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.   ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

AGC Biologics A/S  
Vandtårnsvej 83B,  
DK-2860 Søborg, København  
Danmark

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

### **• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før lanceringen af KIMMTRAK i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen være enig med den nationale kompetente myndighed om indhold og form af

undervisningsprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter og ethvert andet aspekt af programmet.

Undervisningsprogrammet har til formål at fremhæve overvågningsprocessen og at formidle hurtig diagnose og behandling af cytokinfrigtelsessyndrom (CRS) for at reducere dens sværhedsgrad.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner og patienter, der forventes at ordinere eller anvende KIMMTRAK i hver medlemsstat, hvor KIMMTRAK markedsføres, har adgang til/får udleveret de følgende undervisningsmaterialer:

- Undervisningsmaterialer til lægen
- Patientinformationspakke

#### **Undervisningsmaterialer til lægen:**

- Produktresuméet
- Behandlingsvejledning til sundhedspersoner

#### Behandlingsvejledning til sundhedspersoner:

- Oplysninger om, hvordan man overvåger patienter ved de første tre infusioner og ved efterfølgende infusioner.
- Oplysninger om, hvordan man minimerer risikoen for hypotension forbundet med CRS.
- Beskrivelse af symptomerne på CRS, herunder sværhedsgrad, hyppighed, tid for indtræden, behandling og afhjælpning, hos patienter, der behandles med KIMMTRAK.
- Oplysninger om, hvordan man behandler CRS baseret på sværhedsgrad, herunder anbefalingerne til at administrere kortikosteroidpræmedikation ved CRS grad 2, der er vedvarende eller recidiverende eller enhver CRS grad 3.
- Beskrivelse af EKG-planen og behandlingskravene baseret på EKG-resultaterne.
- Anbefaling om nøje overvågning af patienter med hjertesygdom, forlænget QT-interval og risikofaktorer for hjertesvigt.
- Oplysninger om vigtigheden af, at patienterne bliver informeret om risikoen for CRS og nødvendigheden af straks at kontakte deres læge eller sygeplejerske, hvis de udvikler symptomer på CRS.
- Oplysninger om vigtigheden af at indberette bivirkninger med oplysninger om, hvordan der indberettes.

#### **Patientinformationspakke:**

- Indlægsseddel
- Patientvejledning

#### Patientvejledning:

- Oplysninger om risikoen for CRS forbundet med KIMMTRAK med en beskrivelse af symptomerne.
- Oplysninger om vigtigheden af straks at kontakte en læge eller sygeplejerske, hvis patienten udvikler symptomer på CRS.
- Oplysninger om, hvad patienten kan forvente vedrørende overvågningsplanen.
- Oplysninger om vigtigheden af at indberette bivirkninger med oplysninger om, hvordan der indberettes.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
tebentafusp

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et 0,5 ml hætteglas indeholder 100 mikrogram tebentafusp

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Citronsyre, monohydrat (E330), dinatriumhydrogenphosphat (E339), mannitol (E421), trehalose, polysorbat 20 (E432) og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).  
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU//1/22/1630/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSEBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLASETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

KIMMTRAK 100 mikrog/0,5 ml sterilt koncentrat  
tebentafusp  
i.v. efter fortynding

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning tebentafusp

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får KIMMTRAK
3. Sådan gives KIMMTRAK
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### 1. Virkning og anvendelse

KIMMTRAK indeholder det aktive stof **tebentafusp**. Tebentafusp er et lægemiddel mod cancer, der er fremstillet af to forskellige proteiner, som er smeltet sammen. Et af disse proteiner genkender og hæfter sig til et antigen (et målprotein) ved navn 'gp100'. Gp100 findes i høje niveauer i cancerceller i uvealt melanom. Det andet protein genkender og hæfter sig til et protein, der hedder CD3. CD3 findes på visse celler i kroppens immunsystem. Ved at binde sig til gp100 og CD3 aktiverer KIMMTRAK dit immunsystem til at genkende og ødelægge cancercellerne.

KIMMTRAK anvendes til at behandle voksne med en sjælden cancer i øjnene ved navn '**uvealt melanom**'. Lægemidlet anvendes, når det uveale melanom er vokset på trods af lokalbehandling, eller har spredt sig til andre dele af kroppen.

#### 2. Det skal du vide, før du får KIMMTRAK

**Brug ikke** KIMMTRAK hvis du er allergisk over for tebentafusp eller et af de øvrige indholdsstoffer i KIMMTRAK (angivet i punkt 6). Hvis du er i tvivl, om du er allergisk over for et af indholdsstofferne, skal du tale med lægen eller sygeplejersken, før du får KIMMTRAK.

#### Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen eller sygeplejersken, før du får KIMMTRAK om alle dine sygdomme, især hvis du har følgende:

- hjerteproblemer, herunder en ændring i hjertets elektriske aktivitet (forlænget QT-interval).

Din læge kan tage en blodprøve kaldet HLA-genotypebestemmelse på dig for at finde ud af, om KIMMTRAK er egnet til dig.

Fortæl det til lægen før du får KIMMTRAK, hvis du tager lægemidler med kortikosteroider til behandling af binyrebarkinsufficiens (også kendt som 'Addisons sygdom'). Din læge kan finde det nødvendigt at justere din kortikosteroiddosis, mens du bliver behandlet med KIMMTRAK.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken eller søg akut lægehjælp, hvis du får en af de følgende bivirkninger under eller efter din behandling:

- Feber, svimmelhed, fortumlethed. Disse kan være symptomer på en alvorlig tilstand ved navn **cytokinfrigivelsessyndrom**. Andre symptomer på cytokinfrigivelsessyndrom er vejrtrækningsbesvær, kvalme, opkastning, træthed, muskelsmerter, ledsmerter, hævelse, lavt blodtryk, hurtig puls eller hovedpine.
- Kløende hud, udslæt, alvorlige allergiknopper, (kløende hævelser under huden), afskallende eller skællende hud eller hævelse af krop og/eller hud omkring øjnene, som kan være symptomer på **hudreaktioner**.
- Hjerterproblemer såsom hurtig eller uregelmæssig puls eller en ændring i hjertets elektriske aktivitet, der kan forårsage alvorlig uregelmæssig hjerterytme, der kan manifestere sig som hjertebanken, stakåndethed, omtumlethed, svimmelhed eller brystmerter.

Din læge eller sygeplejerske vil overvåge dig for tegn og symptomer på disse reaktioner under og efter hver dosis. Hvis du har alvorlige problemer, vil din behandling blive standset midlertidigt og startet op igen, når du har det bedre.

### **Børn og unge**

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 18 år. Det er, fordi der er begrænsede oplysninger om, hvordan det virker i denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin sammen med KIMMTRAK**

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

#### Graviditet

KIMMTRAK bør ikke anvendes under graviditet, medmindre du og din læge er enige om, at fordelene ved at tage dette lægemiddel, opvejer de mulige risici. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, vil din læge eller sygeplejerske give dig en graviditetstest, før du starter behandlingen med KIMMTRAK. Hvis du bliver gravid under behandlingen med KIMMTRAK, skal du straks informere din læge eller sygeplejerske.

#### Kontrception

Hvis du er kvinde og i den fødedygtige alder, skal du anvende effektiv prævention (kontrception) for at undgå at blive gravid under behandlingen med KIMMTRAK og i mindst 1 uge efter din sidste dosis. Tal med lægen om de mest passende præventionsmetoder.

#### Amning

Du bør ikke amme, når du er i behandling med KIMMTRAK. Det vides ikke, om KIMMTRAK udskilles i modermælk.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er ikke sandsynligt, at KIMMTRAK påvirker din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Hvis du føler dig utilpas, mens du bliver behandlet med dette lægemiddel, bør du ikke køre eller betjene maskiner, indtil du har det godt igen.

### **KIMMTRAK indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan gives KIMMTRAK**

Dette lægemiddel vil blive givet til dig af en læge eller sygeplejerske på et hospital eller et ambulant behandlingsmiljø.

Du kan få væsker via infusion (drop) før hver infusion med KIMMTRAK for at hjælpe med til at forhindre lavt blodtryk på grund af cytokinfrigivelsessyndrom (se punkt 2 og 4).

Din læge eller sygeplejerske vil give dig KIMMTRAK via en infusion (drop) i din vene (intravenøst) i løbet af 15-20 minutter. Du vil få KIMMTRAK **én gang om ugen**, så længe din læge mener, at du har gavn af behandlingen.

Den anbefalede dosis KIMMTRAK er:

- Dag 1: 20 mikrogram
- Dag 8: 30 mikrogram
- Dag 15: 68 mikrogram
- Én gang om ugen derefter: 68 mikrogram

De første tre doser vil blive givet til dig på hospitalet. Du vil blive overvåget for bivirkninger under behandlingen og i **mindst 16 timer** efter hver dosis.

Hvis de første tre doser ikke forårsager nogen alvorlige bivirkninger eller bivirkninger, der ikke kan behandles, kan dine næste doser gives i et ambulant behandlingsmiljø. Du vil blive overvåget for bivirkninger under behandlingen og i mindst 60 minutter efter hver dosis. Hvis du har modtaget KIMMTRAK-behandling i et ambulant behandlingsmiljø uden pauser af længere varighed end 2 uger, da kan overvågningen nedsættes til mindst 30 minutter efter hver dosis.

**Hvis du går glip af en aftale til din næste KIMMTRAK-dosis**, skal du kontakte lægen eller sygeplejersken så hurtigt som muligt for at aftale en ny tid.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken eller søg akut lægehjælp, hvis du oplever en af de følgende meget almindelige bivirkninger under eller efter din behandling:

- Feber, svimmelhed, fortumlethed. Disse kan være symptomer på en alvorlig tilstand ved navn 'cytokinfrigivelsessyndrom'. Andre symptomer på cytokinfrigivelsessyndrom er vejrtrækningsbesvær, kvalme, opkastning, træthed, muskelsmerter, ledsmerter, hævelse, lavt blodtryk, hurtig puls eller hovedpine. Disse symptomer optræder oftest efter de første tre infusioner.
- Kløende hud, udslæt, alvorlige allergiknopper (kløende hævelser under huden, afskallende eller skællende hud, hævelse af krop og/eller hud omkring øjnene, som kan være symptomer på hudreaktioner. Disse symptomer opstår mest efter de første tre infusioner.
- Hjerterproblemer såsom hurtig eller uregelmæssig puls eller en ændring i hjertets elektriske aktivitet, der kan forårsage alvorlig uregelmæssig hjerterytme, der kan manifestere sig som hjertebanken, stakåndethed, omtumlethed, svimmelhed eller brystmerter.

Andre bivirkninger omfatter:

Fortæl det til lægen, hvis du bemærker nogen af de følgende bivirkninger:

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- Nedsat appetit
- Prikken, snurren eller følelsesløshed hvor som helst i kroppen
- Hoste

- Diarré
- Forstoppelse
- Fordøjelsesbesvær
- Mavesmerter
- Kulderystelser
- Søvnbesvær (insomni)
- Influenzalignende symptomer
- Manglende evne til at falde i søvn
- Højt blodtryk
- Tør hud
- Ændringer i hudens farve
- Rødme af huden
- Nedsat niveau af fosfat i blodet
- Nedsat niveau af magnesium i blodet
- Nedsat niveau af natrium i blodet
- Nedsat niveau af kalcium i blodet
- Nedsat niveau af kalium i blodet
- Nedsat hæmoglobin i blodet
- Forhøjede leverenzymniveauer i blodet, der kan være tegn på leverproblemer
- Forhøjede bilirubinniveauer i blodet, der kan være tegn på leverproblemer
- Forhøjet niveau af pankreasenzymet lipase i blodet, der kan være tegn på problemer i bugspytkirtlen
- Nedsat niveau af hvide blodlegemer i blodet
- Smerter i ryg, arme eller ben

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Infektion i næse og hals
- Smerter i munden og halsen
- Hårtab
- Kraftige svedeture om natten
- Angst
- Ændringer i evnen til at smage
- Ændringer i eller uregelmæssige hjerteslag
- Stakåndethed
- Muskelkramper
- Forhøjet niveau af bugspytkirtelenzymet, amylase i blodet
- Forhøjet niveau af kreatinin i blodet, der kan være tegn på leverproblemer
- Forhøjet niveau af leverenzymet gammaglutamyltransferase i blodet
- Forhøjet niveau af hvide blodlegemer i blodet
- Forhøjet niveau af leverenzymet i blodet
- Forhøjet niveau af alkalisk fosfatase i blodet
- Forhøjet niveau af blodglucose i blodet

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Forhøjede niveauer af kalium, fosfat og urinsyre i blodet, der er tegn på, at cancerceller dør
- Ubehag eller smerter i brystet, der kan være tegn på hjerte-problemer
- Hjertesvigt (stakåndethed, brystgener, hævede ben og ankler)
- Forandringer i hjertets elektriske aktivitet, der kan føre til alvorlig uregelmæssig hjerterytme.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem



anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas skal opbevares ved temperaturer på 2 °C – 8 °C.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Hvis den klargjorte infusion ikke anvendes straks, kan den opbevares ved temperaturer under 30 °C i op til 4 timer eller ved temperaturer på 2 °C til 8 °C i 24 timer fra tidspunktet for klargøring/fortynding indtil afsluttet administration.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning (dvs. partikler, misfarvning).

Ikke anvendt lægemiddel må ikke opbevares til senere anvendelse. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### KIMMTRAK indeholder:

- Aktivt stof: tebentafusp. Et 0,5 ml hætteglas indeholder 100 mikrogram tebentafusp.
- Øvrige indholdsstoffer: citronsyre monohydrat (E330), dinatriumhydrogenphosphat (E339), mannitol (E421), trehalose, polysorbit 20 (E432) og vand til injektionsvæsker (se afsnit 2).

### Udseende og pakningsstørrelser

KIMMTRAK koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat), er en klar, farveløs til let gullig opløsning i et enkelt-dosis-hætteglas.

Pakningsstørrelsen er 1 hætteglas pr. æske.

### Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

### Fremstiller

Baxter Oncology GmbH  
Kantstraße 2  
33790 Halle/Westfalen  
Tyskland

### Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

---

## Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

**Vigtigt:** Se produktresuméet før anvendelse.

### Generelle forsigtighedsregler

Infusionsvæsken, opløsning, skal klargøres af en sundhedsperson, der anvender aseptisk teknik under håndteringen af dette lægemiddel.

Overførselsanordninger med lukket system (CSTD'er) må ikke anvendes til dosisklargøring af KIMMTRAK-infusionsvæske, opløsning.

Parenterale lægemidler og infusionsposer skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, hvor opløsning og beholder tillader det.

### Klargøring

KIMMTRAK skal fortyndes før intravenøs administration. Hvert hætteglas med KIMMTRAK er kun beregnet til engangsbrug. Hætteglasset med KIMMTRAK må IKKE omrystes.

Sørg for, at det følgende udstyr er tilgængeligt, før KIMMTRAK klargøres til administration:

- 1 ml sterile sprøjter med gradueringer a 2 decimaler.
- Sterile kanyler.
- Human albumin; anvend koncentration i henhold til lokal tilgængelighed. Lokale koncentrationer omfatter, men er ikke begrænset til, 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- En 100 ml infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
  - Infusionsposen skal bestå af polyolefiner (PO) (såsom polyethylen (PE) og polypropylen (PP)) eller polyvinylchlorid (PVC).
- Et sterilt, ikke-pyrogen, lavt proteinbindende 0,2 mikron in-line filterinfusionssæt til administration af den endelige infusionspose.

### Fortynding og administration

En 2-trinsproces er påkrævet til klargøring af den endelige KIMMTRAK-dosis:

#### **Trin 1: Klargør infusionsposen**

Med aseptisk teknik klargøres infusionsposen som følger:

- a. Med en 1 ml sprøjte og en steril kanyle trækkes det beregnede volumen human albumin op i sprøjten (se Tabel 1 nedenfor) og tilsættes til infusionsposen med 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, for at fremstille en endelig koncentration af human albumin på mellem 225 mikrogram/ml og 275 mikrogram/ml.

**Tabel 1: Eksempler på koncentration af humant albumin og acceptable optrækningsvolumener**

Koncentration af human albumin	Acceptabelt volumenområde for tilsætning til 100 ml infusionsposen til koncentration af humant albumin på mellem 225 mikrogram/ml og 275 mikrogram/ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml til 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml til 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml til 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml til 0,11 ml)

- b. Homogeniser forsigtigt den fortyndede opløsning ved at foretage de følgende trin:
- Vend infusionsposen om, så indgangsporten befinder sig øverst på posen og tap siden af portslangen for at sikre, at eventuel resterende opløsning løber ud i bulk-opløsningen.
  - Bland ved forsigtigt at rotere posen i længden 360 grader fra den inverterede position mindst 5 gange. Infusionsposen må IKKE rystes.
  - Gentag (i) og (ii) yderligere tre gange.

**Trin 2: Klargøring af KIMMTRAK-infusionsvæske, opløsning**

- c. Med en 1 ml sprøjte og en steril kanyle trækkes den påkrævede volumen KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml op ifølge den påkrævede dosis (vist i Tabel 2 nedenfor), og tilsættes til den klargjorte 100 ml infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, plus humant albumin.
- d. Kanylen og sprøjten må IKKE skylles ved overførsel. Bortskaf hætteglasset med den ubrugte portion af KIMMTRAK i henhold til lokale retningslinjer. Klargør ikke mere end én dosis fra hætteglasset.

**Tabel 2: KIMMTRAK-volumener påkrævet til tilsætning til infusionsposen.**

Dag for behandling	Dosis (mikrogram) af KIMMTRAK	Volumen (ml) af KIMMTRAK
Dag 1	20	0,10
Dag 8	30	0,15
Dag 15 og ugentligt derefter	68	0,34

- e. Bland infusionsposen ved at følge samme procedure, der er beskrevet i Trin 1b.

Administration

- Administrér kun KIMMTRAK som intravenøs infusion.
- Administrér straks infusionen i løbet af 15-20 minutter gennem en dedikeret intravenøs slange. Et sterilt, ikke-pyrogen, lavt proteinbindende 0,2 mikron in-line filterinfusionssæt skal anvendes. Administrér hele indholdet af infusionsposen med KIMMTRAK til patienten.
- Ved færdiggørelse af KIMMTRAK-infusionen skylles infusionslange med en tilstrækkelig mængde steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, for at sikre, at alt indholdet af infusionsposen er blevet administreret. KIMMTRAK må ikke indgives som en intravenøs stød- eller bolusdosis. KIMMTRAK må ikke blandes med andre lægemidler eller administreres med andre lægemidler gennem den samme intravenøse slange.

Opbevaring af den klargjorte infusionspose

- KIMMTRAK indeholder ikke et konserveringsmiddel. Den klargjorte infusionspose skal administreres inden for 4 timer fra tidspunktet for klargøringen, inklusive infusionsvarigheden. I løbet af vinduet på 4 timer skal KIMMTRAK-infusionsposen forblive under 30 °C.

- Hvis den ikke bruges straks, kan KIMMTRAK-infusionsposen opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C i op til 24 timer fra tidspunktet for klargøringen, som inkluderer tiden, det tager for infusionsposen at nå stuetemperatur samt infusionens varighed.
- Når KIMMTRAK-infusionsposen er taget ud af køleskabet, må den ikke lægges tilbage. Bortskaf ubrugt KIMMTRAK-opløsning, der er ældre end den anbefalede opbevaringstid.