

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

KIMMTRAK 100 Mikrogramm/0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine 0,5-ml-Durchstechflasche enthält 100 Mikrogramm Tebentafusp, entsprechend einer Konzentration von 200 µg/ml vor der Verdünnung.

Tebentafusp ist ein Fusionsprotein, das mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia-coli*-Zellen hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung in einer Einzeldosis-Durchstechflasche.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

KIMMTRAK wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA(humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

KIMMTRAK darf nur unter Anweisung und Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der über Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten verfügt und in der Lage ist, das Zytokin-Freisetzungssyndrom in einem Umfeld zu behandeln, in dem eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation unmittelbar zur Verfügung steht. Es wird empfohlen, zumindest die ersten drei KIMMTRAK-Infusionen in einem stationären Umfeld zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4).

Mit KIMMTRAK behandelte Patienten müssen einen HLA-A\*02:01-Genotyp aufweisen, der mittels eines validierten HLA-Genotypisierungsassays nachgewiesen wurde.

### Dosierung

Die empfohlene Dosis KIMMTRAK beträgt 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm einmal wöchentlich (siehe Abschnitt 6.6). Die Behandlung mit KIMMTRAK sollte fortgesetzt werden, solange dies für den Patienten einen klinischen Vorteil darstellt und keine unzumutbare Toxizität auftritt (siehe Abschnitt 5.1).

### Prämedikation

Zur Minimierung des Risikos einer mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) assoziierten Hypotonie ist auf Grundlage der klinischen Bewertung und des Volumenstatus des Patienten vor Beginn der KIMMTRAK-Infusion diese Flüssigkeit intravenös zu verabreichen.

Bei Patienten, die wegen einer bestehenden Nebenniereninsuffizienz systemische Kortikosteroide im Rahmen einer Erhaltungstherapie erhalten, ist wegen des Risikos einer Hypotonie eine Anpassung der Kortikosteroid-Dosis zu erwägen.

### Dosisanpassungen

Verringerungen der Dosis von KIMMTRAK werden nicht empfohlen. Zur Behandlung von Nebenwirkungen sollte die Gabe von KIMMTRAK wie in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgeführt ausgesetzt oder beendet werden.

Wird ein CRS vermutet, ist dieses hinsichtlich der Symptome zu bestätigen und umgehend gemäß der in Tabelle 1 aufgeführten Empfehlungen zu behandeln. Die Behandlungsleitlinie bei akuten Hautreaktionen ist in Tabelle 2 beschrieben.

**Tabelle 1: CRS-Einstufung und Behandlungsleitlinie**

| CRS-Grad*   | Behandlung   |
|---|--|
| <b>Grad 1</b><br>Temperatur $\geq 38$ °C<br><br>Keine Hypotonie oder Hypoxie  | <ul style="list-style-type: none"><li>Behandlung fortsetzen und symptomatische Unterstützung leisten. Auf Anstieg des CRS-Schweregrads überwachen.</li></ul>   |
| <b>Grad 2</b><br>Temperatur $\geq 38$ °C<br><br>Hypotonie, die mit Flüssigkeitsgabe behandelbar ist und keine Vasopressoren erfordert<br><br>Sauerstoffversorgung beinhaltet Nasenkanüle mit geringer Durchflussrate (Sauerstoffzufuhr $\leq 6$ l/min) oder Blow-by | <ul style="list-style-type: none"><li>Behandlung fortsetzen und bei Bedarf intravenöse Bolusgabe von Flüssigkeiten und Sauerstoff mittels Nasenkanüle mit geringer Durchflussrate oder Blow-by.</li><li>Sollten sich Hypotonie und Hypoxie nicht innerhalb von 3 Stunden verbessern oder das CRS verschlimmern, sind hochdosierte Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) intravenös zu verabreichen.</li><li>Bei einem CRS vom Grad 2, das andauert (Dauer: 2-3 Stunden) oder erneut auftritt (Auftreten eines CRS vom Grad <math>\geq 2</math> bei mehr als einer Dosis), sind Kortikosteroide als Prämedikation (z. B. 4 mg Dexamethason oder Äquivalent) mindestens 30 Minuten vor der nächsten Dosis zu verabreichen.</li></ul> |

| CRS-Grad*  | Behandlung  |
|--|---|
| <p><b>Grad 3</b><br/>Temperatur <math>\geq 38</math> °C</p> <p>Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erforderlich</p> <p>Nasensonde mit hoher Durchflussrate (Sauerstoffzufuhr <math>&gt; 6</math> l/min), Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske erforderlich</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• KIMMTRAK absetzen, bis CRS und Folgeerscheinungen abgeklungen sind.</li> <li>• Hochdosierte Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) intravenös verabreichen.</li> <li>• Bei Bedarf Tocilizumab verabreichen. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientengewicht <math>\leq 30</math> kg: 1 Stunde 12 mg/kg intravenös</li> <li>- Patientengewicht <math>\geq 30</math> kg: 1 Stunde 8 mg/kg intravenös (Höchstdosis 800 mg)</li> </ul> </li> <li>• KIMMTRAK mit der gleichen Dosis fortsetzen (d. h. nicht erhöhen, wenn während initialer Dosiserhöhung CRS vom Grad 3 auftrat; Erhöhung fortsetzen, sobald Dosis vertragen wird).</li> <li>• Bei einem CRS vom Grad 3 sind Kortikosteroide als Prämedikation (z. B. 4 mg Dexamethason oder Äquivalent) mindestens 30 Minuten vor der nächsten Dosis zu verabreichen.</li> </ul> |
| <p><b>Grad 4</b><br/>Temperatur <math>\geq 38</math> °C</p> <p>Mehrere Vasopressoren erforderlich (ausgenommen Vasopressin)<br/>Überdruck (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung) erforderlich.</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• KIMMTRAK permanent absetzen.</li> <li>• Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) intravenös verabreichen.</li> </ul>  |

\* Basierend auf Konsensus-Richtlinien zur graduellen Einstufung des CRS durch die American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (Lee et.al 2019).

**Tabelle 2: Behandlungsempfehlungen und Dosisanpassungen bei akuten Hautreaktionen**

| <b>Nebenwirkungen</b>                         | <b>Schweregrad<sup>a</sup></b> | <b>Behandlung</b>  |
|---|--------------------------------|--|
| Akute Hautreaktionen<br>(siehe Abschnitt 4.4) | Grad 2                         | <ul style="list-style-type: none"><li>• KIMMTRAK absetzen bis Erreichen von Grad <math>\leq 1</math> oder Ausgangswert.</li><li>• Anwendung einer Anti-Juckreiz-Behandlung (z. B. nicht sedierende, langwirksame Antihistaminika).</li><li>• Topische Kortikosteroide anwenden zur symptomatischen Behandlung von Ausschlag, der nicht auf eine Anti-Juckreiz-Behandlung anspricht.</li><li>• Bei anhaltenden Symptomen systemische Steroide anwenden.</li><li>• Dosiserhöhung von KIMMTRAK fortsetzen, wenn derzeitige Dosis weniger als 68 <math>\mu\text{g}</math> beträgt, oder mit gleicher Dosishöhe fortsetzen, wenn Dosiserhöhung abgeschlossen wurde.</li></ul> |
|   | Grad 3                         | <ul style="list-style-type: none"><li>• KIMMTRAK absetzen bis Erreichen von Grad <math>\leq 1</math> oder Ausgangswert.</li><li>• Anwendung topischer und oraler Kortikosteroide.</li><li>• Bei anhaltenden Reaktionen, die nicht auf orale Steroide ansprechen, intravenöse Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) in Erwägung ziehen.</li><li>• KIMMTRAK mit der gleichen Dosis fortsetzen (d. h. nicht erhöhen, wenn während initialer Dosiserhöhung CRS vom Grad 3 auftrat; Erhöhung fortsetzen, sobald Dosis vertragen wird).</li></ul>  |
|   | Grad 4                         | <ul style="list-style-type: none"><li>• KIMMTRAK permanent absetzen.</li><li>• Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) intravenös verabreichen.</li></ul>  |

<sup>a</sup> Basierend auf National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

## Besondere Patientengruppen

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KIMMTRAK bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Nierenfunktionsstörungen*

Basierend auf Analysen zur Sicherheit und Wirksamkeit ist bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen können aufgrund ungenügender pharmakokinetischer Daten keine Dosisempfehlungen gemacht werden. Die Dosierung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist daher mit Vorsicht und sorgfältiger Überwachung vorzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

### *Patienten mit Herzerkrankungen in der Anamnese*

KIMMTRAK wurde nicht bei Patienten mit signifikanten Herzerkrankungen in der Anamnese untersucht. Patienten mit Herzerkrankungen, QT-Verlängerung und Risikofaktoren für Herzinsuffizienz sind sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

## Art der Anwendung

KIMMTRAK ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Die empfohlene Infusionsdauer beträgt 15 bis 20 Minuten.

KIMMTRAK muss für intravenöse Infusionen mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung, die Humanalbumin enthält, verdünnt werden. Jede Durchstechflasche KIMMTRAK ist nur als Einzeldosis vorgesehen. Die Durchstechflasche mit KIMMTRAK darf nicht geschüttelt werden.

Hinweise zur Verdünnung und Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

### *Die ersten drei Behandlungsdosen*

Die ersten drei Dosen KIMMTRAK sind in einem stationären Umfeld zu verabreichen, mit Überwachung auf Anzeichen und Symptome des CRS über Nacht für mindestens 16 Stunden. Vitalzeichen sind vor Dosisgabe und danach mindestens alle 4 Stunden bis zum Abklingen der Symptome zu überwachen. Sofern klinisch angezeigt, ist eine häufigere Überwachung oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts vorzunehmen.

Wenn während einer der ersten drei KIMMTRAK-Infusionen bei Patienten eine Hypotonie vom Grad 3 oder 4 auftritt, sind die Patienten bei den darauffolgenden drei Infusionen mindestens 4 Stunden lang jeweils stündlich in einem ambulanten Umfeld zu kontrollieren.

### *Anschließende Behandlungsdosen*

Sobald eine Dosis von 68  $\mu\text{g}$  vertragen wird, (d. h. keine Hypotonie vom Grad  $\geq 2$ , die eine medizinische Intervention erfordert), können Folgedosen in geeigneten ambulanten Versorgungseinrichtungen verabreicht werden. Patienten sind nach jeder Infusion mindestens 60 Minuten zu beobachten. Patienten, die mindestens 3 Monate lang ambulant mit KIMMTRAK behandelt wurden, ohne dass es zu Unterbrechungen kam, die länger als 2 Wochen dauerten, kann die

ambulante Kontrolle anschließender Dosisgaben nach jeder Infusion auf ein Minimum von 30 Minuten verringert werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Bei den meisten Patienten trat nach Tebentafusp-Infusionen das CRS auf. Die Diagnose des CRS wurde meistens aufgrund von Fieber gestellt, gefolgt von Hypotonie und selten Hypoxie. Andere häufig beobachtete Symptome des CRS waren Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung und Kopfschmerzen.

In den meisten Fällen setzte das CRS am Tag der Infusionsgabe ein und klang innerhalb eines medianen Zeitraums von 2 Tagen wieder ab. In nahezu allen CRS-Fällen trat Fieber auf, wobei die Körpertemperatur bei diesen Patienten üblicherweise innerhalb der ersten 8 Stunden nach der Tebentafusp-Infusion anstieg. CRS führte nur selten (1,2 %) zum Absetzen der Behandlung.

Die Überwachung der Patienten auf Anzeichen oder Symptome des CRS für mindestens 16 Stunden nach den ersten drei Tebentafusp-Infusionen muss im stationären Umfeld mit sofortigem Zugang zu Arzneimitteln und Ausrüstung zur Reanimation erfolgen, um das CRS behandeln zu können. Bei Feststellung eines CRS ist eine sofortige Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen einzuleiten, darunter Antipyretika, intravenös verabreichte Flüssigkeiten, Tocilizumab oder Kortikosteroide, um eine Steigerung bis hin zu schweren oder lebensbedrohlichen Ereignissen zu verhindern. Patienten sind bis zum Abklingen der Reaktionen zu überwachen.

Bei Folgedosen sind Patienten nach der Behandlung engmaschig zu überwachen, um Anzeichen und Symptome des CRS zeitnah zu erkennen (siehe Abschnitt 4.2, Art der Anwendung). Bei Patienten mit Komorbiditäten, einschließlich kardiovaskulären Erkrankungen, kann ein erhöhtes Risiko für Folgeerscheinungen des CRS bestehen.

Die Behandlung mit Tebentafusp wurde bei Patienten mit klinisch signifikanten Herzerkrankungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Abhängig von der Länge und dem Schweregrad des CRS ist die Behandlung mit Tebentafusp zu unterbrechen oder zu beenden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1).

#### Akute Hautreaktionen

Unter Tebentafusp-Infusionen wurden akute Hautreaktionen berichtet, die möglicherweise auf den Wirkmechanismus und die gp100-Expression in normalen Melanozyten der Haut zurückzuführen sind. Akute Hautreaktionen umfassten hauptsächlich Ausschlag, Pruritus, Erythem und Hautödem (siehe Abschnitt 4.8).

Üblicherweise traten akute Hautreaktionen nach jeder der ersten drei Tebentafusp-Infusionen auf und nahmen mit der Zeit an Schwere und Häufigkeit ab. Die meisten Symptome klangen ohne Gabe von systemischen Kortikosteroiden und ohne Langzeitfolgen ab.

Akute Hautreaktionen können mit Antihistaminika und topischen Kortikosteroiden behandelt werden. Bei anhaltenden oder schweren Symptomen ist die Anwendung systemischer Steroide zu erwägen. Die Behandlung von Anzeichen und Symptomen von Hautreaktionen kann zum vorübergehenden Aufschieben nachfolgender Tebentafusp-Behandlungen führen (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2).

### Herzerkrankungen

Herzerkrankungen wie Sinustachykardie und Arrhythmien wurden bei Patienten beobachtet, die mit Tebentafusp behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen kann ein erhöhtes Risiko für Folgeerscheinungen des CRS bestehen, weshalb sie sorgfältig zu überwachen sind. Treten bei einem Patienten Anzeichen oder Symptome von kardialen Ereignissen auf, sind diese zu untersuchen und umgehend zu behandeln. Darüber hinaus ist bei zugrundeliegendem CRS als auslösender Faktor eine angemessene Behandlung einzuleiten.

Nach einer Behandlung mit Tebentafusp wurden Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Tebentafusp sollte bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in der Anamnese oder einer entsprechenden Veranlagung sowie bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, mit Vorsicht erfolgen.

Bei allen Patienten sollte vor der Behandlung mit Tebentafusp und nach Beginn der Behandlung innerhalb der ersten 3 Wochen und danach je nach klinischer Indikation ein Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet werden. Die Behandlung mit Tebentafusp ist auszusetzen, wenn QTcF 500 ms übersteigt oder um  $\geq 60$  ms gegenüber dem Ausgangswert ansteigt. Außerdem sind alle zugrundeliegenden auslösenden Faktoren, einschließlich Elektrolytstörungen, zu behandeln. Die Behandlung ist fortzusetzen, sobald sich das QTcF-Intervall auf  $< 500$  ms verbessert oder die Abweichung gegenüber dem Ausgangswert  $< 60$  ms beträgt. Abhängig von der Länge und dem Schweregrad des kardialen Ereignisses und damit einhergehendem CRS ist die Behandlung mit Tebentafusp zu unterbrechen oder zu beenden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1).

### Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis Tebentafusp eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Mit Tebentafusp wurden keine formellen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt.

Die Einleitung einer Behandlung mit Tebentafusp führt zur vorübergehenden Freigabe von Zytokinen, was CYP450-Enzyme unterdrücken kann. Das höchste Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen besteht jeweils während der ersten 24 Stunden nach den ersten drei Dosen Tebentafusp bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, und zwar insbesondere dann, wenn diese eine geringe therapeutische Breite aufweisen. Diese Patienten sind auf das Auftreten von Toxizität (z. B. Warfarin) bzw. die Arzneimittelkonzentrationen (z. B. Ciclosporin) zu überwachen. Bei Bedarf ist die Dosis gleichzeitig angewendeter Arzneimittel anzupassen.



## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tebentafusp und mindestens 1 Woche nach der letzten Tebentafusp-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tebentafusp bei Schwangeren vor. Mit Tebentafusp wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktion durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Tebentafusp während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist vor Einleitung einer Behandlung mit Tebentafusp der Schwangerschaftsstatus zu bestimmen.

### Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Tebentafusp/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Tebentafusp unterbrochen werden.

### Fertilität

Mit Tebentafusp wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Die Wirkung von Tebentafusp auf die männliche und weibliche Fertilität ist nicht bekannt.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Tebentafusp hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei mit KIMMTRAK behandelten Patienten waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (88 %), Ausschlag (85 %), Fieber (79 %), Pruritus (72 %), Ermüdung (66 %), Übelkeit (56 %), Schüttelfrost (55 %), Abdominalschmerz (49 %), Ödem (49 %), Hypo-/Hyperpigmentierung (48 %), Hypotonie (43 %), trockene Haut (35 %), Kopfschmerzen (32 %) und Erbrechen (34 %).

Bei 4 % der behandelten Patienten führten Nebenwirkungen zum permanenten Absetzen von KIMMTRAK. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Absetzen von KIMMTRAK führte, war das Zytokin-Freisetzungssyndrom.

Nebenwirkungen, die zu mindestens einem Aussetzen der Dosis führten, traten bei 26 % der mit KIMMTRAK behandelten Patienten auf (wöchentliche Dosisgabe), mit einem Median von einer ausgesetzten Dosis. Nebenwirkungen, die bei  $\geq 2$  % der Patienten ein Aussetzen der Dosis erforderten, waren Ermüdung (3 %; Grad 1-3), Fieber (2,7 %; Grad 1-3), Alaninaminotransferase erhöht (2,4 %; Grad 1-4), Aspartataminotransferase erhöht (2,4 %; Grad 1-3), Abdominalschmerz (2,1 %; Grad 1-3) und Lipase erhöht (2,1 %; Grad 1-3).

Bei 4,2 % in der mit KIMMTRAK behandelten Patientengruppe führten Nebenwirkungen zu mindestens einer Dosisänderung. Nebenwirkungen, die bei  $\geq 1$  % der Patienten eine Dosisänderung erforderten, waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (1,9 %; Grad 1-3) und Hypotonie (1,1 %; Grad 2-4).

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 3 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die in zwei klinischen Studien (IMCgp100-102 und IMCgp100-202) bei 378 Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom auftraten, die das empfohlene Dosierungsschema von KIMMTRAK in Form von 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm wöchentlich erhielten.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und bevorzugter Terminologie geordnet. Häufigkeiten aufgetretener Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), sehr selten ( $< 1/10000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge des Schweregrads angegeben.

**Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten, die KIMMTRAK als Monotherapie erhielten**

|   | <b>Nebenwirkungen</b>   |
|---|---|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                    |   |
| Häufig  | Nasopharyngitis   |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                              |   |
| Sehr häufig   | Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>1</sup>  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      |   |
| Sehr häufig   | Appetit vermindert, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie                      |
| Gelegentlich  | Tumorlysesyndrom  |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                |   |
| Sehr häufig   | Schlaflosigkeit   |
| Häufig  | Angst   |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             |   |
| Sehr häufig   | Kopfschmerzen <sup>2</sup> , Schwindelgefühl, Parästhesie   |
| Häufig  | Geschmacksstörung   |
| <b>Herzerkrankungen</b>   |   |
| Sehr häufig   | Tachykardie <sup>2</sup>  |
| Häufig  | Arrhythmie <sup>2</sup> , Vorhofflimmern <sup>2</sup>   |
| Gelegentlich  | Angina pectoris <sup>2</sup> , Herzinsuffizienz <sup>2</sup>  |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>  |   |
| Sehr häufig   | Hypotonie <sup>2</sup> , Flush, Hypertonie  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |   |
| Sehr häufig   | Husten, Dyspnoe   |
| Häufig  | Schmerzen im Oropharynx, Hypoxie <sup>2</sup>   |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    |   |
| Sehr häufig   | Übelkeit <sup>2</sup> , Erbrechen <sup>2</sup> , Diarrhoe, Abdominalschmerz, Obstipation, Dyspepsie |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>         |   |
| Sehr häufig   | Ausschlag, Pruritus, trockene Haut, Hypo-/Hyperpigmentierung <sup>4</sup> , Erythem                 |
| Häufig  | Alopezie, nächtliche Schweißausbrüche   |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>     |   |
| Sehr häufig   | Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Schmerz in einer Extremität                                   |
| Häufig  | Muskelspasmen   |

| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |  |
|---|--|
| Sehr häufig   | Fieber <sup>2</sup> , Ermüdung <sup>3</sup> , Schüttelfrost <sup>2</sup> , Ödem <sup>5</sup> , grippeähnliche Erkrankung   |
| <b>Untersuchungen</b>   |  |
| Sehr häufig   | Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Lipase erhöht, Anämie, Lymphozytenzahl erniedrigt, Phosphat im Blut erniedrigt, Kreatinin im Blut erhöht |
| Häufig  | Amylase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leukozytenzahl erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Glukose im Blut erhöht   |
| Gelegentlich  | Elektrokardiogramm QT verlängert   |

<sup>1</sup> CRS wurde entsprechend den Konsensus-Richtlinien zur graduellen Einstufung des CRS durch die ASTCT adjudiziert (Lee et.al 2019). Es wird ein adjudiziertes CRS verwendet anstelle eines durch Prüfärzte berichteten CRS.

<sup>2</sup> Einige Ereignisse können mit CRS assoziiert sein oder davon unabhängig berichtete Ereignisse.

<sup>3</sup> Einschließlich Ermüdung und Asthenie.

<sup>4</sup> Einschließlich erworbene Pigmentlosigkeit der Haare, Ephelides, Verfärbung von Wimpern, Hypopigmentierung der Wimpern, Änderungen der Haarfarbe, Lentigo, Pigmentierungsstörung, Netzhautdepigmentierung, Hautdepigmentierung, Hautverfärbung, Hauthyperpigmentierung, Hauthypopigmentierung, Lentigo solaris, Vitiligo.

<sup>5</sup> Einschließlich Augenödem, Schwellung des Auges, Augenlidödem, Schwellung um die Augenhöhle, Periorbitalödem, Schwellung des Augenlids, Pharynxödem, Lippenödem, geschwollene Lippe, Gesichtsoedem, generalisiertes Ödem, lokalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, periphere Schwellung, Schwellung, geschwollenes Gesicht.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)*

In der klinischen Studie IMCgp100-202 kam es bei 89 % der mit KIMMTRAK behandelten Patienten zu einem Zytokin-Freisetzungssyndrom (adjudiziert entsprechend den Konsensus-Richtlinien zur graduellen Einstufung durch ASTCT 2019). Unter der CRS-Gesamtinzidenz waren 12 % der Ereignisse vom Grad 1, 76 % vom Grad 2 und 0,8 % vom Grad 3. Die am häufigsten beobachteten Symptome des CRS waren Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung, Hypotonie und Kopfschmerzen. Ereignisse vom Grad 3, die im Zusammenhang mit dem CRS beobachtet werden können, sind Tachykardie, Hypoxie, Angina pectoris, Vorhofflattern und Funktionsstörung des linken Ventrikels.

Die Mehrheit (84 %) der CRS-Episoden begann am Tag der Infusionsgabe. Die mediane Zeit bis zum Abklingen des CRS lag bei 2 Tagen. CRS führte nur selten (1,2 %) zum Absetzen der Behandlung. Alle CRS-Symptome bildeten sich zurück und waren meistens behandelbar mit intravenöser Flüssigkeitsgabe, Antipyretika oder einer Einzeldosis Kortikosteroide. Zwei Patienten (0,8 %) erhielten Tocilizumab.

Informationen zum klinischen Management des CRS sind in Abschnitt 4.2, Tabelle 1, zu finden.

#### *Akute Hautreaktionen*

In der Studie IMCgp100-202 traten bei 91 % der mit KIMMTRAK behandelten Patienten akute Hautreaktionen auf, darunter Ausschlag aller Grade (83 %), Pruritus (69 %), Erythem (25 %) und Hautödem (27 %). Die meisten Hautreaktionen waren vom Grad 1 (28 %) oder 2 (44 %), und bei einigen mit KIMMTRAK behandelten Patienten kam es zu Ereignissen vom Grad 3 (21 %). Bei den Patienten, bei denen Ausschlag beobachtet wurde, handelte es sich häufig um Ausschlag (55 %),

makulopapulösen Ausschlag (31 %) und Exfoliation der Haut (21 %). Nebenwirkungen vom Grad 3 in Form von Ausschlag wurden bei 5 % der Patienten berichtet und umfassten Ausschlag (2,4 %) und makulopapulösen Ausschlag (1,6 %).

Üblicherweise traten akute Hautreaktionen nach jeder der ersten drei KIMMTRAK-Infusionen auf, wobei die Häufigkeit der Reaktionen vom Grad  $\geq 3$  abnahm (Dosis 1: 17 %, Dosis 2: 10 %, Dosis 3: 8 %, Dosis 4: 3 %). Die mediane Zeit bis zum Einsetzen akuter Hautreaktionen betrug 1 Tag bei mit KIMMTRAK behandelten Patienten, die mediane Zeit bis zur Verbesserung auf Grad  $\leq 1$  betrug 6 Tage.

Informationen zum klinischen Management akuter Hautreaktionen sind in Abschnitt 4.2, Tabelle 2, zu finden.

#### *Erhöhte Leberenzymwerte*

In der Studie IMCgp100-202, in der 95 % der Patienten bereits Lebermetastasen aufwiesen, war bei 65 % der mit KIMMTRAK behandelten Patienten eine Erhöhung von ALT/AST auf Grad  $\geq 1$  zu beobachten. Erhöhungen des Bilirubins wurden bei 27 % der Patienten berichtet, wobei diese hauptsächlich mit einer Größenzunahme der Lebermetastasen assoziiert waren. Die Mehrheit der ALT/AST-Erhöhungen auf Grad 3 oder 4 trat im Allgemeinen während der ersten 3 KIMMTRAK-Infusionen auf. Bei den meisten Patienten mit ALT/AST-Erhöhungen auf Grad 3 oder 4 verbesserten sich diese innerhalb von 7 Tagen auf Grad  $\leq 1$ .

#### *Immunogenität*

Behandlungsbedingte ADA (Antikörper gegen Arzneimittel) gegen Tebentafusp wurden bei 33 % bzw. 29 % der Patienten, die Tebentafusp erhielten, in Studie IMCgp100-102 bzw. Studie IMCgp100-202 im gesamten Dosisbereich nachgewiesen. Der mediane Zeitraum bis zur ADA-Bildung betrug 6 bis 9 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Tebentafusp.

Es lagen keine Hinweise zur Auswirkung von ADA auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Tebentafusp vor, auch wenn die geringe Anzahl an Patienten, die einen hohen ADA-Titer aufwiesen, keine belastbaren Schlussfolgerungen hinsichtlich der klinischen Bedeutung zulässt.

#### *Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen*

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Informationen zu Überdosierungen von Tebentafusp vor. Im Fall einer Überdosierung müssen Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine angemessene symptomatische Behandlung umgehend eingeleitet werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel,  
ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**

## Wirkmechanismus

Tebentafusp ist ein bispezifisches Fusionsprotein, das aus einem T-Zell-Rezeptor (TCR; Steuerdomäne) besteht, der mit einem Antikörperfragment fusioniert ist, das an CD3 (Differenzierungsgruppe 3; Effektor-domäne) bindet. Das TCR-Ende bindet mit hoher Affinität an ein gp100-Peptid, das auf der Zelloberfläche von Tumorzellen des uvealen Melanoms vom humanen Leukozyten-Antigen-A\*02:01 (HLA-A\*02:01) präsentiert wird. Die Effektor-domäne bindet an den CD3-Rezeptor der polyklonalen T-Zellen.

Bei Bindung der TCR-Steuerdomäne von Tebentafusp an Uveamelanomzellen und der CD3-Effektor-domäne an polyklonale T-Zellen wird eine immunologische Synapse gebildet. Diese immunologische Synapse führt zur Umleitung und Aktivierung polyklonaler T-Zellen, und zwar unabhängig von deren ursprünglichen TCR-Spezifität. Tebentafusp-aktivierte polyklonale T-Zellen setzen inflammatorische Zytokine und zytolytische Proteine frei, was zur direkten Lyse von Tumorzellen des Uveamelanoms führt.

## Pharmakodynamische Wirkungen

Nach der Behandlung mit Tebentafusp wurde eine vorübergehende und klinisch nicht signifikante Verringerung der Lymphozytenzahl im Blut beobachtet. Die Verringerung der Lymphozyten erfolgte nach Gabe der ersten 3 Dosen am jeweiligen Folgetag und kehrte vor Gabe der Folgedosen auf den Ausgangswert zurück.

Nach der Behandlung mit Tebentafusp wurden in Proben, die nach Gabe der ersten drei Dosen genommen wurden, vorübergehende Anstiege der Serumspiegel von entzündungsfördernden Zytokinen und Chemokinen beobachtet. Maximalspiegel wurden 8 bis 24 Stunden nach der Behandlung mit Tebentafusp beobachtet, und die Spiegel kehrten vor Gabe der Folgedosen auf den Ausgangswert zurück.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### *Studie IMCgp100-202: Zuvor unbehandeltes metastasiertes uveales Melanom*

Bei der Studie IMCgp100-202 handelte es sich um eine randomisierte, unverblindete, multizentrische Studie, in die Patienten mit HLA-A\*02:01-positivem metastasiertem Uveamelanom aufgenommen wurden, die zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Patienten durften zuvor keine systemische Behandlung oder lokale (die Leber betreffende) Therapie des metastasierten Uveamelanoms erhalten haben, mit Ausnahme einer vorherigen chirurgischen Resektion der oligometastasierten Erkrankung. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn innerhalb von 6 Monaten vor Behandlungsbeginn symptomatische oder unbehandelte Hirnmetastasen, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, nach der Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall (QTcF) > 470 ms oder kongenitales Long-QT-Syndrom, akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris vorlagen.

Die Patienten erhielten randomisiert (2:1) entweder Tebentafusp wöchentlich als intravenöse Infusion gemäß dem empfohlenen intraindividuellen Dosierungsschema (Abschnitt 4.2) oder eine durch den Prüfarzt ausgewählte Behandlung (Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin) in den zugelassenen Dosen des jeweiligen Arzneimittels bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Die Patienten konnten mit Tebentafusp, Pembrolizumab oder Ipilimumab über die Krankheitsprogression hinaus behandelt werden, wenn sie nach Ansicht des Prüfarztes klinisch stabil waren, einen klinischen Nutzen daraus zogen und keine Anzeichen unzumutbarer Toxizität zeigten. Behandlungsunterbrechungen von bis zu 2 aufeinanderfolgenden Wochen waren erlaubt. Die Randomisierung war stratifiziert nach Lactatdehydrogenase(LDH)-Status, einem bekannten prognostischen Faktor für nicht resektierbare oder metastasierte Uveamelanome.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (OS) bei allen in der Studie randomisierten Patienten. Eine Beurteilung des Tumors wurde alle 12 Wochen durchgeführt. Ein weiterer Wirksamkeitsendpunkt war das durch den Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS). Insgesamt wurden 378 Patienten randomisiert. 252 wurden der Tebentafusp-Gruppe zugeteilt und 126 der Gruppe, die eine durch den Prüfarzt ausgewählte Behandlung (Pembrolizumab: 82 %; Ipilimumab: 12 %; oder Dacarbazin: 6 %) erhielt. Das mediane Alter betrug 64 Jahre (Bereich: 23–92 Jahre), darunter 49,5 %  $\geq$  65 Jahre, 87 % der Patienten waren weiß, 50 % waren weiblich. Der Ausgangswert des ECOG-Performance-Status betrug 0 (72 %), 1 (20,4 %) oder 2 (0,3 %); 36 % wiesen erhöhte LDH-Spiegel auf und 95 % hatten Lebermetastasen.

In dieser Studie, IMCgp100-202, erhielten 43 % der Patienten eine Behandlung mit Tebentafusp über die Progression hinaus, ohne dass neue Sicherheitssignale identifiziert wurden. Die mediane Behandlungsdauer mit Tebentafusp über die Progression hinaus betrug 8 Wochen. 21,5 % aller während der Studie verabreichten Tebentafusp-Infusionen wurden nach der Progression verabreicht.

Nach Vollendung der primären Wirksamkeitsanalyse durften Patienten aus der Gruppe, die eine durch den Prüfarzt ausgewählte Behandlung erhielt, in die mit Tebentafusp behandelte Gruppe wechseln. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,4 Monaten favorisierte das aktualisierte Gesamtüberleben weiterhin die mit Tebentafusp behandelte Gruppe (HR = 0,58; 95%-KI 0,44; 0,77). Zum Zeitpunkt der Analyse waren 16 Patienten in die mit Tebentafusp behandelte Gruppe gewechselt.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 4 und Abbildung 1 zusammengefasst.

**Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse der Studie IMCgp100-202**

| <b>Primäre und sekundäre Endpunkte</b>                  | <b>KIMMTRAK<br/>(n = 252)</b> | <b>Durch Prüfarzt<br/>ausgewählte Behandlung<br/>(n = 126)</b> |
|---|-------------------------------|--|
| <b>Gesamtüberleben (OS)<sup>1</sup></b>                 |                               |  |
| Anzahl Todesfälle                                       | 87 (34,5 %)                   | 63 (50 %)  |
| Median Monate (95%-KI)                                  | 21,7 (18,6; 28,6)             | 16,0 (9,7; 18,4)   |
| HR (95%-KI) <sup>2,4</sup>                              | 0,51 (0,37; 0,71)             |  |
| Stratifizierter Log-Rank <i>p</i> -Wert <sup>2</sup>    | <i>p</i> = < 0,0001           |  |
| <b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>3,4</sup></b> |                               |  |
| Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis                   | 198 (78,6 %)                  | 97 (77 %)  |
| Median in Monaten (95%-KI)                              | 3,3 (3,0; 5,0)                | 2,9 (2,8; 3,0)   |
| HR (95%-KI) <sup>4</sup>                                | 0,73 (0,58; 0,94)             |  |
| Stratifizierter Log-Rank <i>p</i> -Wert <sup>2</sup>    | <i>p</i> = 0,0139             |  |
| <b>Objektive Ansprechrate (ORR)<sup>6</sup></b>         |                               |  |
| n (%)   | 26 (10,3)                     | 6 (4,8)  |
| 95%-KI  | 6,9; 14,8                     | 1,8; 10,1  |
| Komplette Remission (CR)                                | 1 (0,4)                       | 0  |
| Partielle Remission (PR)                                | 25 (9,9)                      | 6 (4,8)  |
| Stabile Erkrankung (SD) <sup>5</sup>                    | 52 (20,6)                     | 16 (12,7)  |
| <b>Mediane Dauer des Ansprechens</b>                    |                               |  |
| Monate (95%-KI)   | 9,9 (5,6; 22,1)               | 9,7 (2,7; --)  |

KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio

<sup>1</sup> Bei einer vorher festgelegten Zwischenanalyse wurden 150 OS-Ereignisse beobachtet, und es wurde ein Grenzwert für *p* zur Bestimmung der einsetzenden Wirksamkeit (0,006) durch eine Alpha-Spending-Funktion nach Lan-DeMets mit einem Grenzwert vom O'Brien-Fleming-Typ festgelegt.

<sup>2</sup> Zweiseitiger *p*-Wert bezogen auf Log-Rank-Test stratifiziert nach LDH.

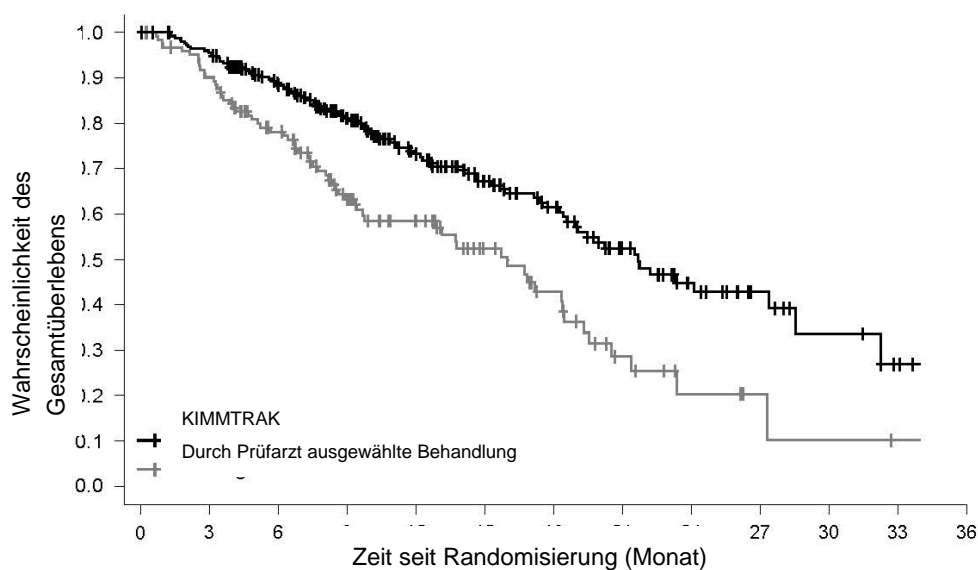
<sup>3</sup> Beurteilt durch Prüfarzt anhand RECIST-v1.1-Kriterien.

<sup>4</sup> Hazard Ratio basiert auf proportionalem Hazard-Modell stratifiziert nach LDH-Status.

<sup>5</sup> Bezogen auf  $\geq$  24 Wochen.

<sup>6</sup> Aktualisiert anhand aller Patienten, die eine Gelegenheit für mindestens 3 radiografische Beurteilungen hatten

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in der Studie IMCgp100-202**



Anzahl der Risikopatienten

|                | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| KIMMTRAK       | 252 | 242 | 221 | 197 | 167 | 132 | 109 | 90 | 71 | 59 | 44 | 33 | 22 |
| Durch Prüfarzt | 126 | 116 | 100 | 86  | 69  | 48  | 43  | 34 | 27 | 20 | 12 | 7  | 4  |

*Studie IMCgp100-102: Zuvor behandeltes metastasiertes uveales Melanom*

Bei der Studie IMCgp100-102 handelte es sich um eine unverblindete, multizentrische Phase-II-Studie mit 127 Patienten, die entsprechend dem in Abschnitt 4.2 empfohlenen Dosierungsschema behandelt wurden. Die Patienten mussten HLA-A\*02:01-positiv sein. Patienten waren geeignet, wenn sie nach mindestens einer vorherigen die Leber betreffenden Therapie oder systemischen Therapie, einschließlich Immuncheckpoint-Inhibitoren, nach Metastasenbildung eine Krankheitsprogression erfahren hatten. Patienten wurden ausgeschlossen beim Vorliegen klinisch signifikanter Herzerkrankungen und vorhandenen symptomatischen oder unbehandelten Hirnmetastasen.

Die Messung eines bedeutenden Wirksamkeitsendpunkts beinhaltete die bestätigte ORR, bewertet durch eine unabhängige zentrale Beurteilung (ICR) anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST) v1.1. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten PFS, DCR, DOR und OS.

Das mediane Alter betrug 61 Jahre, 50,0 % waren weiblich, 99 % waren weiß, der ECOG-Performance-Status betrug 0 (70 %) oder 1 (30 %) und 96 % der Patienten wiesen Lebermetastasen auf. Vorherige Behandlungen umfassten Immuntherapie (73 % der Patienten), einschließlich Immuncheckpoint-Inhibitoren (PD-1/PD-L1: 65 %; CTLA-4: 31 %), und die Leber betreffende Therapien (45 %). Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie IMCgp100-102 sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse der Studie IMCgp100-102**

| <b>Primäre und sekundäre Endpunkte</b>               | <b>KIMMTRAK<br/>(n = 127)</b> |
|--|-------------------------------|
| <b>Bestätigte objektive Ansprechrate<sup>1</sup></b> | 6 (4,7 %)                     |
| (95%-KI)   | (1,8 %; 10 %)                 |
| Komplette Remission (CR)                             | 0                             |
| Partielle Remission (PR)                             | 6 (4,7 %)                     |
| Stabile Erkrankung (SD) <sup>2</sup>                 | 23 (18,1 %)                   |
| <b>Mediane Dauer des Ansprechens</b>                 |                               |
| Monate (95%-KI)                                      | 8,7 (5,6; 24,5)               |

<sup>1</sup> Bewertet durch unabhängige zentrale Beurteilung anhand RECIST-v1.1-Kriterien.

<sup>2</sup> Bezogen auf  $\geq 24$  Wochen.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für KIMMTRAK eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung okulärer Melanome gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die Pharmakokinetik von Tebentafusp scheint innerhalb eines Dosisbereichs von 20 µg bis 68 µg linear und dosisproportional zu sein. Nach wöchentlicher intravenöser Infusion bei Patienten mit metastasiertem Uveamelanom erreichte die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) 4,2-13,7 ng/ml unmittelbar am Ende der Infusion ( $t = 0,5$  Stunden). Bei einem wöchentlichen Dosierungsschema zeigte sich unter den therapeutischen Zieldosen keine Akkumulation.

### Verteilung

Tebentafusp zeigte keine umfangreiche Verteilung aber ein dem Blutvolumen vergleichbares Verteilungsvolumen (5,25 l).

### Biotransformation

Der Stoffwechselweg von Tebentafusp wurde bislang nicht untersucht. Es ist davon auszugehen, dass Tebentafusp ähnlich wie andere therapeutische Proteine über katabolische Stoffwechselwege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

### Elimination

Die Ausscheidung von Tebentafusp wurde bislang nicht vollständig untersucht. Aufgrund seiner Molekülgröße, die nahe der Größenausschlussgrenze der glomerulären Filtration liegt, können geringe Mengen Tebentafusp mit dem Urin ausgeschieden werden.

Nach der Anwendung von Tebentafusp bei Patienten mit metastasiertem Uveamelanom lag die geschätzte systemische Clearance bei 4,29 l/Tag, mit einer terminalen Halbwertszeit von 6 bis 8 Stunden.

### Besondere Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte keine signifikante Auswirkung von Gewicht (43 bis 163 kg), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Alter (23 bis 91 Jahre) auf die Clearance von Tebentafusp.



### *Nierenfunktionsstörungen*

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien zu Tebentafusp bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

Bei Patienten mit leichten (Kreatinin-Clearance [CrCl] im Bereich von 60 bis 89 ml/min) bis mittelschweren (CrCL im Bereich von 30 bis 59 ml/min) Nierenfunktionsstörungen wurde keine Auswirkung auf die Sicherheits- oder Wirksamkeitsparameter festgestellt, und Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. Zu Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung liegen nur begrenzt Daten vor (< 5 %) und zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) liegen keine Informationen vor.

### *Leberfunktionsstörungen*

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien zu Tebentafusp bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Populationspharmakokinetische Analysen zeigten, dass ALT/AST-Ausgangswerte und -Erhöhungen während der Behandlung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tebentafusp hatten. Dosisanpassungen auf Grundlage der ALT/AST-Spiegel werden nicht empfohlen.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Tebentafusp ist ein humanspezifisches Protein, und es gibt keine relevanten Tierspezies, in denen die präklinische Toxikologie von Tebentafusp überprüft werden könnte.

Studien zur Karzinogenität und Genotoxizität oder Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität von Tebentafusp wurden nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Citronensäure-Monohydrat (E 330)  
Dinatriumhydrogenphosphat (E 339)  
Mannitol (E 421)  
Trehalose  
Polysorbat 20 (E 432)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

#### Nach dem Öffnen

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach dem Öffnen sofort verdünnt und infundiert werden.

## Nach Zubereitung der Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Kühl lagern und transportieren (2 °C - 8 °C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Typ-I-Glas-Durchstechflasche, die 0,5 ml Konzentrat enthält, mit einem Brombutylstopfen und einem Flip-off-Verschluss aus Aluminium/Kunststoff.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Die Zubereitung der Infusionslösung hat durch eine medizinische Fachkraft unter angemessenen aseptischen Bedingungen während der gesamten Handhabung dieses Arzneimittels zu erfolgen.

Die Verdünnung und Zubereitung von Dosierungslösungen hat unter sterilen Bedingungen zu erfolgen.

Für die Dosiszubereitung der KIMMTRAK-Infusionslösung dürfen keine geschlossenen Transfersysteme (CSTD) verwendet werden.

Parenteralia und Infusionsbeutel sind vor der Anwendung visuell auf Feststoffteilchen und Verfärbung zu kontrollieren, wann immer Lösung und Behältnis dies erlauben.

#### Zubereitung

Vor der intravenösen Anwendung muss KIMMTRAK verdünnt werden.

Bevor KIMMTRAK für die Verabreichung zubereitet wird, müssen die folgenden Verbrauchsmaterialien bereitgelegt werden:

- Sterile 1-ml-Spritzen mit Graduierung mit zwei Nachkommastellen.
- Sterile Nadeln.
- Humanalbumin; Konzentration je nach Verfügbarkeit. Verfügbare Konzentrationen sind etwa 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- Ein 100-ml-Infusionsbeutel mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung:
  - Der Infusionsbeutel muss aus Polyolefin (PO) (wie etwa Polyethylen [PE] und Polypropylen [PP]) oder Polyvinylchlorid (PVC) hergestellt sein.
- Ein steriles, pyrogenfreies 0,2-µm-Inlinefilter-Infusionsset mit geringer Proteinbindung zur Anwendung des finalen Infusionsbeutels.

## Verdünnung und Verabreichung

Für die Zubereitung der finalen KIMMTRAK-Dosis sind 2 Schritte erforderlich:

### **Schritt 1: Vorbereitung des Infusionsbeutels**

Den Infusionsbeutel unter sterilen Bedingungen folgendermaßen vorbereiten:

- a. Mit einer 1-ml-Spritze und einer sterilen Nadel das berechnete Volumen an Humanalbumin in die Spritze aufziehen (siehe Tabelle 6 unten) und in den 100-ml-Infusionsbeutel mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung geben, um eine Endkonzentration von 225 µg/ml bis 275 µg/ml Humanalbumin zu erhalten.

**Tabelle 6: Beispiele einer Humanalbumin-Konzentration und zulässige aufgezogene Volumina**

| <b>Humanalbumin-Konzentration</b> | <b>Zulässiger Volumenbereich zur Hinzugabe in einen 100-ml-Infusionsbeutel, um eine Humanalbumin-Konzentration von 225 µg/ml bis 275 µg/ml zu erhalten</b> |
|-----------------------------------|--|
| 4 % (40 g/l)                      | 0,63 ml (0,57 ml bis 0,69 ml)  |
| 5 % (50 g/l)                      | 0,50 ml (0,45 ml bis 0,55 ml)  |
| 20 % (200 g/l)                    | 0,13 ml (0,12 ml bis 0,14 ml)  |
| 25 % (250 g/l)                    | 0,10 ml (0,09 ml bis 0,11 ml)  |

- b. Die verdünnte Lösung durch folgende Schritte vorsichtig homogenisieren:
  - i. Den Infusionsbeutel umdrehen, sodass sich der Anschluss auf der Beuteloberseite befindet. Den Anschluss seitlich antippen, damit jedwede Restlösung in die Gesamtlösung fließt.
  - ii. Aus der umgedrehten Position heraus den Inhalt mischen durch vorsichtiges Drehen des Beutels der Länge nach um 360 Grad (mindestens 5-mal). Der Infusionsbeutel darf NICHT geschüttelt werden.
  - iii. Schritte (i) und (ii) weitere dreimal wiederholen.

### **Schritt 2: Zubereitung der KIMMTRAK-Infusionslösung**

- c. Mit einer 1-ml-Spritze und einer sterilen Nadel die erforderliche Menge KIMMTRAK 100 Mikrogramm/0,5 ml entsprechend der gewünschten Dosis (siehe Tabelle 7 unten) aufziehen und in den vorbereiteten 100-ml-Infusionsbeutel mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung plus Humanalbumin geben.
- d. Nadel und Spritze nach dem Transfer NICHT spülen. Die Durchstechflasche mit nicht verwendetem KIMMTRAK entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigen. Es darf nicht mehr als eine Dosis aus der Durchstechflasche zubereitet werden.

**Tabelle 7: Für die Zugabe in den Infusionsbeutel benötigte KIMMTRAK-Volumina**

| <b>Behandlungstag</b>         | <b>Dosis (µg) KIMMTRAK</b> | <b>Volumen (ml) KIMMTRAK</b> |
|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Tag 1                         | 20                         | 0,10                         |
| Tag 8                         | 30                         | 0,15                         |
| Tag 15 und danach wöchentlich | 68                         | 0,34                         |

- e. Den Infusionsbeutel gemäß der in Schritt 1b beschriebenen Vorgehensweise mischen.

## Verabreichung

- KIMMTRAK darf nur als intravenöse Infusion verabreicht werden.
- Die Infusion muss sofort 15 bis 20 Minuten lang über einen entsprechend vorgesehenen Infusionsschlauch verabreicht werden. Es ist ein steriles, pyrogenfreies 0,2-µm-Inlinefilter-

Infusionsset mit geringer Proteinbindung zu verwenden. Dem Patienten ist der gesamte Inhalt des KIMMTRAK-Infusionsbeutels zu verabreichen.

- Nach Abschluss der KIMMTRAK-Infusion ist der Infusionsschlauch mit einer adäquaten Menge an steriler 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung zu spülen, um sicherzustellen, dass der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels verabreicht wurde. KIMMTRAK darf nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden. KIMMTRAK darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig durch denselben Infusionsschlauch verabreicht werden.

#### Aufbewahrung des vorbereiteten Infusionsbeutels

- KIMMTRAK enthält kein Konservierungsmittel. Der vorbereitete Infusionsbeutel muss innerhalb von 4 Stunden (inklusive Infusionsdauer) nach der Zubereitung verwendet werden. Innerhalb des 4-Stunden-Fensters darf die Temperatur des KIMMTRAK-Infusionsbeutels 30 °C nicht überschreiten.
- Wird er nicht sofort verwendet, darf der KIMMTRAK-Infusionsbeutel bis zu 24 Stunden nach der Zubereitung in einem Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Dies schließt die Zeit mit ein, die der Infusionsbeutel zum Erreichen der Raumtemperatur benötigt, sowie die Dauer der Infusion.
- Nach Entnahme aus dem Kühlschrank darf der KIMMTRAK-Infusionsbeutel nicht erneut gekühlt werden. Nicht verwendete KIMMTRAK-Lösung ist nach Ablauf der empfohlenen Aufbewahrungszeit zu entsorgen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1630/001

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINDUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

AGC Biologics A/S  
Vandtaarnsvej 83B,  
DK-2860 Soeborg, Kopenhagen  
Dänemark

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von KIMMTRAK in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der national zuständigen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und alle sonstigen Aspekte des Programms, abklären.

Das Schulungsprogramm hat zum Ziel, den Überwachungsvorgang hervorzuheben und die sofortige Diagnose und Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zu begünstigen, um so dessen Schwere zu verringern.

Der MAH hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem KIMMTRAK auf den Markt kommt, alle medizinischen Fachkräfte und Patienten, die voraussichtlich KIMMTRAK verschreiben oder anwenden, Zugang zu folgendem Schulungsmaterial haben bzw. dieses erhalten:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationsmappe für Patienten

**Schulungsmaterial für Ärzte:**

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Behandlungsleitfaden für medizinisches Fachpersonal

**Behandlungsleitfaden für medizinisches Fachpersonal:**

- Einzelheiten zur Überwachung von Patienten während der ersten drei Infusionen und bei darauffolgenden Infusionen.
- Einzelheiten zur Minimierung des Risikos einer mit dem CRS assoziierten Hypotonie.
- Beschreibung von CRS-Symptomen bei mit KIMMTRAK behandelten Patienten, einschließlich Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Einsetzen, Behandlung und Rückgang.
- Einzelheiten zur CRS-Behandlung in Abhängigkeit vom Schweregrad, einschließlich der Empfehlung zur Kortikosteroid-Prämedikation beim CRS vom Grad 2, das andauert oder erneut auftritt, oder einem CRS vom Grad 3.
- Beschreibung des EKG-Schemas und der Behandlungsbedingungen auf Grundlage der EKG-Ergebnisse.
- Empfehlung zur sorgfältigen Überwachung von Patienten mit Herzerkrankungen, QT-Verlängerung und Risikofaktoren für Herzinsuffizienz.
- Informationen zur Bedeutung der Aufklärung von Patienten über das Risiko des CRS und die Notwendigkeit, dass diese bei auftretenden CRS-Symptomen unverzüglich ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal informieren müssen.
- Informationen zur Bedeutung der Meldung von Nebenwirkungen und wie dabei vorzugehen ist.

**Die Informationsmappe für Patienten:**

- Packungsbeilage
- Anleitung für den Patienten

**Anleitung für den Patienten:**

- Informationen zum Risiko des mit KIMMTRAK assoziierten CRS inkl. einer Beschreibung der Symptome.
- Informationen zur Bedeutung der unverzüglichen Kontaktaufnahme mit einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, sobald beim Patienten CRS-Symptome auftreten.

- Einzelheiten darüber, welchen Überwachungszeitplan der Patient zu erwarten hat.
- Informationen zur Bedeutung der Meldung von Nebenwirkungen und wie dabei vorzugehen ist.



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KIMMTRAK 100 Mikrogramm/0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Tebentafusp

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine 0,5-ml-Durchstechflasche enthält 100 Mikrogramm Tebentafusp

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Zitronensäure-Monohydrat (E 330), Dinatriumhydrogenphosphat (E 339), Mannitol (E 421),  
Trehalose, Polysorbat 20 (E 432) und Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen siehe  
Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.  
Packungsbeilage beachten.  
Nur zur einmaligen Verwendung.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Kühl aufbewahren und transportieren (2 °C - 8 °C).  
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1630/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

KIMMTRAK 100 µg/0,5 ml steriles Konzentrat  
Tebentafusp  
i.v. nach Verdünnung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

verw.bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### KIMMTRAK 100 Mikrogramm/0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Tebentafusp

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KIMMTRAK und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen KIMMTRAK verabreicht wird?
3. Wie wird KIMMTRAK verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KIMMTRAK aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist KIMMTRAK und wofür wird es angewendet?

KIMMTRAK enthält den Wirkstoff **Tebentafusp**. Tebentafusp ist ein Krebsmedikament, das aus zwei miteinander vereinigten Proteinen besteht. Eines dieser Proteine erkennt ein Antigen (ein Zielprotein) namens „gp100“ und bindet daran. Gp100 kommt in hohen Konzentrationen in den Krebszellen des uvealen Melanoms vor. Das andere Protein erkennt ein Protein namens CD3 und bindet daran. CD3 kommt auf bestimmten Zellen des Immunsystems des Körpers vor. Durch das Binden an gp100 und CD3 aktiviert KIMMTRAK Ihr Immunsystem, damit die Krebszellen erkannt und zerstört werden.

KIMMTRAK wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit einer seltenen Krebserkrankung des Auges namens „**Uveamelanom**“. Das Arzneimittel wird angewendet, wenn das uveale Melanom trotz lokaler Behandlung gewachsen ist oder sich auf andere Körperteile ausgebreitet hat.

#### 2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen KIMMTRAK verabreicht wird?

KIMMTRAK **darf nicht angewendet werden**, wenn Sie **allergisch** gegen Tebentafusp oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie nicht sicher sind, ob Sie gegen einen der Bestandteile allergisch sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen KIMMTRAK verabreicht wird.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal über alle Ihre medizinischen Beschwerden, bevor Ihnen KIMMTRAK verabreicht wird. Dies gilt vor allem dann, wenn Sie folgende Erkrankungen haben:

- Herzprobleme, einschließlich eine veränderte elektrische Aktivität Ihres Herzens (Verlängerung des QT-Intervalls)

Vor der Behandlung kann Ihr Arzt bei Ihnen einen Bluttest namens HLA-Genotypisierung durchführen, um festzustellen, ob KIMMTRAK für Sie geeignet ist.

Informieren Sie Ihren Arzt, bevor Ihnen KIMMTRAK verabreicht wird, wenn Sie zur Behandlung einer Nebenniereninsuffizienz (auch „Addisonische Krankheit“ genannt) Kortikosteroide einnehmen. Während Ihrer Behandlung mit KIMMTRAK muss Ihr Arzt möglicherweise die Kortikosteroid-Dosis anpassen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal oder nehmen Sie dringend medizinische Hilfe in Anspruch, wenn Sie während oder nach Ihrer Behandlung eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- Fieber, Schwindelgefühl, Benommenheit. Dies können Symptome einer schwerwiegenden Erkrankung namens **Zytokin-Freisetzungssyndrom** sein. Andere Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms sind Schwierigkeiten beim Atmen, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwellung, niedriger Blutdruck, schnelle Herzfrequenz oder Kopfschmerzen.
- juckende Haut, Ausschlag, starker Nesselausschlag (juckende Schwellungen unter der Haut), Abschälung oder Schuppung der Haut oder Schwellung des Körpers und/oder der Haut um die Augen, was Symptome einer **Hautreaktion** sein können.
- Herzprobleme wie schneller oder unregelmäßiger Herzschlag oder eine Änderung der elektrischen Aktivität des Herzens, die schwerwiegende Herzrhythmusstörungen verursachen kann, die sich in Form von Herzklopfen, Kurzatmigkeit, Benommenheit oder Schwindelgefühl sowie Brustkorbschmerzen äußern können.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Sie während und nach jeder Dosisgabe auf Anzeichen und Symptome dieser Reaktionen überwachen. Wenn bei Ihnen schwere Probleme auftreten, kann Ihre Behandlung vorübergehend unterbrochen und wieder aufgenommen werden, sobald es Ihnen besser geht.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf Kindern unter 18 Jahren nicht verabreicht werden. Der Grund dafür ist, dass nur wenige Daten darüber vorliegen, wie gut es bei dieser Altersgruppe wirkt.

### **Anwendung von KIMMTRAK zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

#### Schwangerschaft

KIMMTRAK darf nur dann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn Sie und Ihr Arzt darin übereinstimmen, dass der Nutzen durch die Anwendung dieses Arzneimittels mögliche Risiken überwiegt. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Sie vor Beginn der Behandlung mit KIMMTRAK einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Wenn Sie während der Behandlung mit KIMMTRAK schwanger werden, informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

#### Verhütung

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung mit KIMMTRAK und mindestens 1 Woche nach Ihrer letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode (Kontrazeption) anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt die Verhütungsmethoden, die am besten zu Ihnen passen.



### Stillzeit

Während Ihrer Behandlung mit KIMMTRAK sollten Sie nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob KIMMTRAK in die Muttermilch übergeht.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass KIMMTRAK Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Wenn Sie sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel unwohl fühlen, sollten Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis Sie sich wieder besser fühlen.

### **KIMMTRAK enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie wird KIMMTRAK verabreicht?**

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal in einem Krankenhaus oder ambulanten Versorgungszentrum verabreicht.

Vor jeder KIMMTRAK-Infusion werden Ihnen möglicherweise über eine Infusion (Tropf) Flüssigkeiten verabreicht, die dazu beitragen, einen durch das Zytokin-Freisetzungssyndrom verursachten niedrigen Blutdruck zu verhindern (siehe Abschnitt 2 und 4).

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen KIMMTRAK als Infusion (Tropf) in eine Vene (intravenös) über einen Zeitraum von 15 bis 20 Minuten verabreichen. Sie werden KIMMTRAK **einmal wöchentlich** erhalten, solange Ihr Arzt vom Nutzen der Behandlung für Sie überzeugt ist.

Die empfohlene Dosis KIMMTRAK beträgt:

- Tag 1: 20 Mikrogramm
- Tag 8: 30 Mikrogramm
- Tag 15: 68 Mikrogramm

Danach einmal jede Woche: 68 Mikrogramm

Die ersten drei Dosen werden Ihnen im Krankenhaus verabreicht. Während der Behandlung und **mindestens 16 Stunden** nach jeder Dosis werden Sie auf Nebenwirkungen überwacht.

Wenn die ersten drei Dosen zu keinen schwerwiegenden oder nicht beherrschbaren Nebenwirkungen führen, können Ihre darauffolgenden Dosen in einem ambulanten Versorgungszentrum verabreicht werden. Während der Behandlung und mindestens 60 Minuten nach jeder Dosis werden Sie auf Nebenwirkungen überwacht. Wenn Sie mit KIMMTRAK mindestens 3 Monate in einem ambulanten Versorgungszentrum behandelt wurden, ohne dass es zu einer Unterbrechung kam, die länger als 2 Wochen dauerte, kann die Überwachung nach jeder Dosis auf mindestens 30 Minuten verringert werden.

**Wenn Sie einen Termin Ihrer anstehenden KIMMTRAK-Dosis versäumt haben**, informieren Sie möglichst bald Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal oder nehmen Sie dringend medizinische Hilfe in Anspruch, wenn Sie während oder nach der Behandlung eine der folgenden sehr häufig auftretenden Nebenwirkungen bemerken:

- Fieber, Schwindelgefühl, Benommenheit. Dies können Symptome einer schwerwiegenden Erkrankung namens „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ sein. Andere Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms sind Schwierigkeiten beim Atmen, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwellung, niedriger Blutdruck, schnelle Herzfrequenz oder Kopfschmerzen. Diese Symptome treten meistens nach den ersten drei Infusionen auf.
- Juckende Haut, Ausschlag, starker Nesselausschlag (juckende Schwellungen unter der Haut), Abschälung oder Schuppung der Haut, Schwellung des Körpers und/oder der Haut um die Augen, was Symptome einer Hautreaktion sein können. Diese Symptome treten meistens nach den ersten drei Infusionen auf.
- Herzprobleme wie schneller oder unregelmäßiger Herzschlag oder eine Änderung der elektrischen Aktivität des Herzens, die schwerwiegende Herzrhythmusstörungen verursachen kann, die sich in Form von Herzklopfen, Kurzatmigkeit, Benommenheit oder Schwindelgefühl sowie Brustkorbschmerzen äußern können.

### **Weitere Nebenwirkungen**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

#### **Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verminderter Appetit
- Gefühl des Ameisenlaufens, Kribbeln oder Gefühllosigkeit in Teilen des Körpers
- Husten
- Durchfall
- Verstopfung
- Verdauungsprobleme
- Magenschmerzen
- Schüttelfrost
- Schlafprobleme (Schlaflosigkeit)
- Grippeähnliche Symptome
- Schlaflosigkeit
- Hautrötung
- Hoher Blutdruck
- Trockene Haut
- Änderung der Hautfarbe
- Rötung der Haut
- Verringerter Phosphatspiegel im Blut
- Verringerter Magnesiumspiegel im Blut
- Verringerter Natriumspiegel im Blut
- Verringerter Kalziumspiegel im Blut
- Verringerter Kaliumspiegel im Blut
- Verringerte Hämoglobinmenge im Blut
- Erhöhte Leberenzymspiegel im Blut, was ein Anzeichen für Leberprobleme sein kann
- Erhöhter Bilirubinspiegel im Blut, was ein Anzeichen für Leberprobleme sein kann
- Erhöhter Spiegel des Bauchspeicheldrüsenenzym Lipase im Blut, was ein Anzeichen für Bauchspeicheldrüsenprobleme sein kann
- Verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen im Blut
- Schmerzen im Rücken, den Armen oder Beinen

#### **Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektion von Nase und Rachen
- Schmerzen in Mund und Rachen
- Haarausfall

- Übermäßiges nächtliches Schwitzen
- Angst
- Verändertes Geschmackempfinden
- Veränderter oder unregelmäßiger Herzschlag
- Kurzatmigkeit
- Muskelkrämpfe
- Erhöhter Bauchspeicheldrüsenenzymspiegel im Blut, Amylase im Blut
- Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, was ein Anzeichen für Nierenprobleme sein kann
- Erhöhter Spiegel des Leberenzym Gamma-Glutamyltransferase im Blut
- Erhöhte Anzahl der weißen Blutkörperchen im Blut
- Erhöhte Leberenzymspiegel im Blut
- Erhöhter alkalische Phosphatasespiegel im Blut
- Erhöhter Blutzuckerspiegel im Blut

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Kalium-, Phosphat- und Harnsäurespiegel im Blut, was Anzeichen für das Absterben von Krebszellen sind
- Beschwerden oder Schmerzen im Brustkorbbereich, was ein Anzeichen für Herzprobleme sein kann
- Herzversagen (Kurzatmigkeit, Brustkorbbeschwerden, Schwellung in Beinen und Knöcheln)
- Änderung der elektrischen Aktivität des Herzens, was zu schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen führen kann.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist KIMMTRAK aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „verw.bis“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflaschen sind bei 2 °C bis 8 °C zu lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Wird sie nicht sofort verwendet, kann die zubereitete Infusion bei unter 30 °C bis zu 4 Stunden oder bei 2 °C bis 8 °C für 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung/Verdünnung bis Verabreichungsende aufbewahrt werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: sichtbare Anzeichen eines Qualitätsverlustes (d. h. Partikel, Verfärbung).

Nicht verwendetes Arzneimittel darf nicht für einen weiteren Gebrauch aufbewahrt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was KIMMTRAK enthält

- Der Wirkstoff ist: Tebentafusp. Eine Durchstechflasche mit 0,5 ml Konzentrat enthält 100 Mikrogramm Tebentafusp.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Zitronensäure-Monohydrat (E 330), Dinatriumhydrogenphosphat (E 339), Mannitol (E 421), Trehalose, Polysorbat 20 (E 432) und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2).

### Wie KIMMTRAK aussieht und Inhalt der Packung

KIMMTRAK Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung in einer Einzeldosis-Durchstechflasche.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche aus Glas pro Umkarton.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

Baxter Oncology GmbH  
Kantstraße 2  
33790 Halle/Westfalen  
Deutschland

### Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

---

### Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

**Wichtig:** Bitte konsultieren Sie vor der Anwendung die Fachinformation (SmPC).

#### Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Die Zubereitung der Infusionslösung hat durch eine medizinische Fachkraft unter angemessenen aseptischen Bedingungen während der gesamten Handhabung dieses Arzneimittels zu erfolgen.

Zur Zubereitung der KIMMTRAK-Infusionslösung dürfen keine geschlossenen Transfersysteme (CSTD) verwendet werden.

Parenteralia und Infusionsbeutel sind vor der Anwendung visuell auf Feststoffteilchen und Verfärbung zu kontrollieren, wann immer Lösung und Behältnis dies erlauben.

## Zubereitung

Vor der intravenösen Anwendung muss KIMMTRAK verdünnt werden. Jede Durchstechflasche KIMMTRAK ist nur als Einzeldosis vorgesehen. Die Durchstechflasche mit KIMMTRAK darf NICHT geschüttelt werden.

Bevor KIMMTRAK für die Verabreichung zubereitet wird, müssen die folgenden Verbrauchsmaterialien bereitgelegt werden:

- Sterile 1-ml-Spritzen mit Graduierung mit zwei Nachkommastellen.
- Sterile Nadeln.
- Humanalbumin; Konzentration je nach Verfügbarkeit. Verfügbare Konzentrationen sind etwa 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- Ein 100-ml-Infusionsbeutel mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung.
  - Der Infusionsbeutel muss aus Polyolefin (PO) (wie etwa Polyethylen [PE] und Polypropylen [PP]) oder Polyvinylchlorid (PVC) hergestellt sein.
- Ein steriles, pyrogenfreies 0,2-µm-Inlinefilter-Infusionsset mit geringer Proteinbindung zur Anwendung des finalen Infusionsbeutels.

## Verdünnung und Verabreichung

Für die Zubereitung der finalen KIMMTRAK-Dosis sind 2 Schritte erforderlich:

### **Schritt 1: Vorbereitung des Infusionsbeutels**

Den Infusionsbeutel unter sterilen Bedingungen folgendermaßen vorbereiten:

- a. Mit einer 1-ml-Spritze und einer sterilen Nadel das berechnete Volumen an Humanalbumin in die Spritze aufziehen (siehe Tabelle 1 unten) und in den 100-ml-Infusionsbeutel mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung geben, um eine Endkonzentration von 225 µg/ml bis 275 µg/ml Humanalbumin zu erhalten.

**Tabelle 1: Beispiele einer Humanalbumin-Konzentration und zulässige aufgezogene Volumina**

| <b>Humanalbumin-Konzentration</b> | <b>Zulässiger Volumenbereich zur Hinzugabe in einen 100-ml-Infusionsbeutel, um eine Humanalbumin-Konzentration von 225 µg/ml bis 275 µg/ml zu erhalten</b> |
|-----------------------------------|--|
| 4 % (40 g/l)                      | 0,63 ml (0,57 ml bis 0,69 ml)  |
| 5 % (50 g/l)                      | 0,50 ml (0,45 ml bis 0,55 ml)  |
| 20 % (200 g/l)                    | 0,13 ml (0,12 ml bis 0,14 ml)  |
| 25 % (250 g/l)                    | 0,10 ml (0,09 ml bis 0,11 ml)  |

- b. Die verdünnte Lösung durch folgende Schritte vorsichtig homogenisieren:
  - i. Den Infusionsbeutel umdrehen, sodass sich der Anschluss auf der Beuteloberseite befindet. Den Anschluss seitlich antippen, damit jedwede Restlösung in die Gesamtlösung fließt.
  - ii. Aus der umgedrehten Position heraus den Inhalt mischen durch vorsichtiges Drehen des Beutels der Länge nach um 360 Grad (mindestens 5-mal). Der Infusionsbeutel darf NICHT geschüttelt werden.
  - iii. Schritte (i) und (ii) weitere dreimal wiederholen.

### **Schritt 2: Zubereitung der KIMMTRAK-Infusionslösung**

- c. Mit einer 1-ml-Spritze und einer sterilen Nadel die erforderliche Menge KIMMTRAK 100 Mikrogramm/0,5 ml entsprechend der gewünschten Dosis (siehe Tabelle 2 unten) aufziehen und in den vorbereiteten 100-ml-Infusionsbeutel mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung plus Humanalbumin geben.

- d. Nadel und Spritze nach dem Transfer NICHT spülen. Die Durchstechflasche mit nicht verwendetem KIMMTRAK entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigen. Es darf nicht mehr als eine Dosis aus der Durchstechflasche zubereitet werden.

**Tabelle 2: Für die Zugabe in den Infusionsbeutel benötigte KIMMTRAK-Volumina**

| Behandlungstag                | Dosis ( $\mu\text{g}$ )<br>KIMMTRAK | Volumen (ml)<br>KIMMTRAK |
|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Tag 1                         | 20                                  | 0,10                     |
| Tag 8                         | 30                                  | 0,15                     |
| Tag 15 und danach wöchentlich | 68                                  | 0,34                     |

- e. Den Infusionsbeutel gemäß der in Schritt 1b beschriebenen Vorgehensweise mischen.

#### Verabreichung

- KIMMTRAK darf nur als intravenöse Infusion verabreicht werden.
- Die Infusion muss sofort 15 bis 20 Minuten lang über einen entsprechend vorgesehenen Infusionsschlauch verabreicht werden. Es ist ein steriles, pyrogenfreies 0,2- $\mu\text{m}$ -Inlinefilter-Infusionsset mit geringer Proteinbindung zu verwenden. Dem Patienten ist der gesamte Inhalt des KIMMTRAK-Infusionsbeutels zu verabreichen.
- Nach Abschluss der KIMMTRAK-Infusion ist der Infusionsschlauch mit einer adäquaten Menge an steriler 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung zu spülen, um sicherzustellen, dass der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels verabreicht wurde. KIMMTRAK darf nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden. KIMMTRAK darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig durch denselben Infusionsschlauch verabreicht werden.

#### Aufbewahrung des vorbereiteten Infusionsbeutels

- KIMMTRAK enthält kein Konservierungsmittel. Der vorbereitete Infusionsbeutel muss innerhalb von 4 Stunden (inklusive Infusionsdauer) nach der Zubereitung verwendet werden. Innerhalb des 4-Stunden-Fensters darf die Temperatur des KIMMTRAK-Infusionsbeutels 30 °C nicht überschreiten.
- Wird er nicht sofort verwendet, muss der KIMMTRAK-Infusionsbeutel bis zu 24 Stunden nach der Zubereitung in einem Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Dies schließt die Zeit mit ein, die der Infusionsbeutel zum Erreichen der Raumtemperatur benötigt, sowie die Dauer der Infusion.
- Nach Entnahme aus dem Kühlschrank darf der KIMMTRAK-Infusionsbeutel nicht erneut gekühlt werden. Nicht verwendete KIMMTRAK-Lösung ist nach Ablauf der empfohlenen Aufbewahrungszeit zu entsorgen.