

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KIMMTRAK 100 microgram/0,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon van 0,5 ml bevat 100 microgram tebentafusp, overeenkomend met een concentratie van 200 mcg/ml vóór verdunning.

Tebentafusp is een fusie-eiwit, geproduceerd met recombinant-DNA-technologie in *Escherichia coli*-cellen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing in een injectieflacon voor eenmalig gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

KIMMTRAK is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van humaan leukocytenantigeen (HLA)-A*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

KIMMTRAK moet worden toegediend onder de leiding en het toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van middelen tegen kanker en die voorbereid is op een behandeling van cytokinenvrijgavesyndroom (*cytokine release syndrome*) in een omgeving waar volledige voorzieningen voor reanimatie onmiddellijk beschikbaar zijn. Een ziekenhuisopname wordt aanbevolen bij ten minste de eerste drie infusies van KIMMTRAK (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten behandeld met KIMMTRAK moet het HLA-A*02:01-genotype bepaald zijn met een gevalideerde assay voor HLA-genotypering.

Dosering

De aanbevolen dosis KIMMTRAK is 20 microgram op dag 1, 30 microgram op dag 8, 68 microgram op dag 15 en daarna 68 microgram eenmaal per week (zie rubriek 6.6). De behandeling met KIMMTRAK moet worden voortgezet zolang de patiënt er klinisch voordeel van heeft en er geen onaanvaardbare toxiciteiten optreden (zie rubriek 5.1).

Premedicatie

Om het risico op hypotensie als gevolg van cytokinenvrijgavesyndroom (*cytokine release syndrome*, CRS) tot het minimum te beperken, moeten op basis van een klinische evaluatie en de volumestatus van de patiënt intraveneuze vloeistoffen worden toegediend voordat wordt begonnen met de KIMMTRAK-infusie.

Voor patiënten met reeds bestaande bijnierinsufficiëntie die onderhoudstherapie met systemische corticosteroïden krijgen, moet een aanpassing van de dosis corticosteroïden worden overwogen om het risico op hypotensie aan te pakken.

Dosisaanpassingen

Er worden geen verlagingen van de dosis KIMMTRAK aanbevolen. De behandeling met KIMMTRAK moet worden onderbroken of moet worden gestaakt om bijwerkingen te behandelen, zoals beschreven in tabel 1 en tabel 2.

Indien CRS wordt vermoed, moeten de symptomen worden vastgesteld en onmiddellijk worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 1. Zie tabel 1 voor behandelrichtlijnen voor acute huidreacties.

Tabel 1: CRS-indeling en behandelrichtlijnen

CRS-graad*	Behandeling
Graad 1 Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Geen hypotensie of hypoxie	De behandeling voortzetten en symptomatische ondersteuning geven. Controleren op escalatie van de ernst van CRS.
Graad 2 Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Hypotensie die reageert op vloeistoffen en geen vasopressoren vereist Zuurstofbehoefte omvat een neuscanule met lage flow (zuurstofafgifte $\leq 6\text{ l/min}$) of <i>blow-by</i>	- De behandeling voortzetten en naar behoefte een bolusdosis van intraveneuze vloeistoffen en zuurstof toedienen via een neuscanule met lage flow of <i>blow-by</i> zuurstof. - Indien hypotensie en hypoxie niet binnen 3 uur verbeteren of indien CRS verergert, een hoge dosis intraveneuze corticosteroïden toedienen (bijv. 2 mg/kg methylprednisolon per dag of equivalent). - Voor CRS van graad 2 die persisterend is (2-3 uur duurt) of recidiveert (optreden van CRS van $\geq$ graad 2 met meer dan één dosis), ten minste 30 minuten vóór de volgende dosis premedicatie met corticosteroïden toedienen (bijv. 4 mg dexamethason of equivalent).

CRS-graad*	Behandeling
Graad 3 Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Behoeftte aan een vasopressor met of zonder vasopressine Behoeftte aan een neuscanule met hoge flow (zuurstofafgifte $> 6\text{ l/min}$), gezichtsmasker of <i>non-rebreathing</i>-masker of Venturi-masker	• KIMMTRAK onderbreken totdat CRS en sequelae zijn verdwenen. • Een hoge dosis intraveneuze corticosteroïden toedienen (bijv. 2 mg/kg methylprednisolon per dag of equivalent). • Tocilizumab naar behoefte toedienen - Gewicht patiënt $\leq 30\text{ kg}$: 12 mg/kg intraveneus over een periode van 1 uur - Gewicht patiënt $\geq 30\text{ kg}$: 8 mg/kg intraveneus over een periode van 1 uur (maximumdosis 800 mg) • De behandeling met KIMMTRAK hervatten op hetzelfde dosisniveau (d.w.z. de dosis niet verhogen indien CRS van graad 3 optrad tijdens de initiële dosisescalatie; escalatie hervatten zodra de toediening wordt verdragen). • Voor CRS van graad 3 ten minste 30 minuten vóór de volgende dosis premedicatie met corticosteroïden toedienen (bijv. 4 mg dexamethason of equivalent).
Graad 4 Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Behoeftte aan meerdere vasopressoren (met uitzondering van vasopressine) Behoeftte aan positiedrukbeademing (bijv. CPAP, BiPAP, intubatie en kunstmatige beademing).	• De behandeling met KIMMTRAK definitief stopzetten. • Intraveneuze corticosteroïden toedienen (bijv. 2 mg/kg methylprednisolon per dag of equivalent).

* Gebaseerd op consensus van de *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) over de indeling van CRS-criteria (Lee *et al.* 2019).

Tabel 2: Aanbevolen behandeling en dosisaanpassingen voor acute huidreacties

Bijwerkingen	Ernst^a	Behandeling
Acute huidreacties (zie rubriek 4.4.)	Graad 2	• De behandeling met KIMMTRAK onderbreken tot graad ≤ 1 of de uitgangswaarde. • Een behandeling toedienen met een schema met antipruritica (bijv. niet-sederend, langwerkend antihistaminicum). • Een behandeling met topische corticosteroïden toedienen voor symptomatische rash die niet reageert op een schema met antipruritica. • Voor persisterende symptomen systemische steroïden toedienen. • Escalatie van KIMMTRAK hervatten als de huidige dosis minder is dan 68 mcg, of op hetzelfde dosisniveau hervatten als dosisescalatie is voltooid.
	Graad 3	• De behandeling met KIMMTRAK onderbreken tot graad ≤ 1 of de uitgangswaarde. • Een behandeling met topische corticosteroïden en orale corticosteroïden toedienen. • Voor persisterende reacties die niet reageren op orale steroïden, intraveneuze corticosteroïden overwegen (bijv. 2 mg/kg methylprednisolon per dag of equivalent). • De behandeling met KIMMTRAK hervatten op hetzelfde dosisniveau (d.w.z. de dosis niet verhogen indien huidreacties van graad 3 optraden tijdens de initiële dosisescalatie; escalatie hervatten zodra de toediening wordt verdragen).

	Graad 4	• De behandeling met KIMMTRAK definitief stopzetten. • Intraveneuze corticosteroiden toedienen (bijv. 2 mg/kg methylprednisolon per dag of equivalent).
--	---------	--

^a Gebaseerd op *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versie 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van KIMMTRAK bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist voor oudere patiënten (≥ 65 jaar oud).

Nierfunctiestoornis

Op basis van analyses van de veiligheid en werkzaamheid is een dosisaanpassing niet nodig bij patiënten met een lichte tot matige nierdisfunctie. Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis kan er geen doseringsadvies worden gegeven door gebrek aan farmacokinetische gegevens; daarom moet de toediening bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis met voorzichtigheid en nauwlettende monitoring plaatsvinden (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een voorgeschiedenis van een hartaandoening

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van een significante hartaandoening is er geen onderzoek uitgevoerd met KIMMTRAK. Patiënten met een hartaandoening, verlenging van het QT-interval en risicofactoren voor hartfalen moeten nauwlettend gemonitord worden (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

KIMMTRAK is bedoeld voor intraveneus gebruik. De aanbevolen infusieperiode is 15 tot 20 minuten.

KIMMTRAK moet worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie met humaan albumine voor intraveneuze infusie. Elke injectieflacon KIMMTRAK is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. De KIMMTRAK-injectieflacon niet schudden.

Voor instructies over verdunning en toediening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

Eerste drie behandeldoses

De eerste drie doses KIMMTRAK moeten worden toegediend in een ziekenhuisomgeving waarbij 's nachts moet worden gemonitord op klachten en verschijnselen van CRS gedurende ten minste 16 uur. Vitale functies moeten worden gemonitord vóór toediening en ten minste om de 4 uur tot de symptomen verdwenen zijn. Indien klinisch geïndiceerd, moet monitoring frequenter plaatsvinden of moet de ziekenhuisopname verlengd worden.

Als patiënten hypotensie van graad 3 of 4 hebben gedurende een van de eerste drie infusies met KIMMTRAK, moeten de patiënten bij de volgende drie infusies in een poliklinische omgeving gedurende ten minste 4 uur elk uur gemonitord worden.

Daaropvolgende behandel doses

Wanneer het dosisniveau van 68 mcg goed verdragen wordt (d.w.z. afwezigheid van hypotensie van graad ≥ 2 waarvoor medisch ingrijpen vereist is), kunnen volgende doses worden toegediend in een geschikte omgeving voor poliklinische zorg. Patiënten moeten na elke infusie gedurende minimaal 60 minuten gemonitord worden. Voor patiënten die gedurende ten minste 3 maanden een poliklinische behandeling met KIMMTRAK gekregen hebben en geen onderbrekingen van meer dan 2 weken gehad hebben, kan bij daaropvolgende doses de poliklinische monitoring na infusie verkort worden tot minimaal 30 minuten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Cytokinen vrijgavesyndroom (CRS)

De meeste patiënten kregen CRS na infusies met tebentafusp. De diagnose CRS werd het vaakst gebaseerd op pyrexie, gevolgd door hypotensie en soms hypoxie. Andere vaak waargenomen symptomen bij CRS waren onder andere koude rillingen, nausea, braken, vermoeidheid en hoofdpijn. CRS is in verband gebracht met orgaanfunctiestoornis, waaronder lever-, nier-, alvleesklier-, hart- en longfunctiestoornis.

In de meeste gevallen begon CRS op de dag van de infusie, waarbij de mediane tijd tot verdwijnen van CRS 2 dagen was. Pyrexie werd opgemerkt in vrijwel alle gevallen van CRS en bij deze patiënten trad een stijging van de lichaamstemperatuur over het algemeen op binnen de eerste 8 uur na de infusie met tebentafusp. CRS leidde zelden (1,2%) tot het stopzetten van de behandeling.

Patiënten moeten na de eerste drie infusies met tebentafusp gedurende ten minste 16 uur voor klachten en verschijnselen van CRS worden gemonitord in een ziekenhuisomgeving met onmiddellijke toegang tot geneesmiddelen en reanimatieapparatuur voor de behandeling van CRS. Indien CRS wordt waargenomen, moet direct een behandeling met ondersteunende zorg worden gestart, waaronder antipyretica, intraveneuze vloeistoffen, tocilizumab of corticosteroïden, om escalatie tot ernstige of levensbedreigende voorvallen te voorkomen; monitoring moet worden voortgezet totdat CRS is verdwenen.

Bij daaropvolgende doses moeten patiënten na de behandeling nauwlettend worden gemonitord om klachten en verschijnselen van CRS vroegtijdig vast te stellen (zie rubriek 4.2, Wijze van toediening). Patiënten met comorbiditeiten, waaronder cardiovasculaire aandoeningen, kunnen een verhoogd risico hebben op sequelae als gevolg van CRS.

Behandeling met tebentafusp is niet onderzocht bij patiënten met een klinisch significante hartaandoening (zie rubriek 5.1). De behandeling met tebentafusp moet worden onderbroken of stopgezet, afhankelijk van de persistentie en ernst van CRS (zie rubriek 4.2, tabel 1).

Acute huidreacties

Bij infusie met tebentafusp zijn acute huidreacties gemeld, die gebaseerd kunnen zijn op het werkingsmechanisme en de gp100-expressie in normale melanocyten in de huid. De acute huidreacties bestonden hoofdzakelijk uit rash, pruritus, erytheem en huidoedeem (zie rubriek 4.8).

Acute huidreacties traden doorgaans op na elk van de eerste drie infusies met tebentafusp en namen na verloop van tijd af in ernst en frequentie. De meeste symptomen verdwenen zonder systemische corticosteroïden of langdurige sequelae.

Acute huidreacties kunnen worden behandeld met antihistaminica en topische corticosteroïden. Systemische steroïden moeten worden overwogen voor persisterende of ernstige symptomen. De behandeling van klachten en verschijnselen van huidreacties kan tijdelijk uitstel van daaropvolgende behandelingen met tebentafusp vereisen (zie rubriek 4.2, tabel 2).

Hartaandoening

Voorvallen met betrekking tot het hart, zoals sinustachycardie en aritmie, zijn waargenomen bij patiënten die met tebentafusp behandeld werden (zie rubriek 4.8). Patiënten met reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen kunnen een verhoogd risico hebben op sequelae als gevolg van CRS en moeten nauwlettend gemonitord worden. Een patiënt met klachten of verschijnselen die overeenstemmen met voorvallen met betrekking tot het hart, moeten onmiddellijk geëvalueerd en behandeld worden. Verder moet een geschikte behandeling toegediend worden voor een onderliggend CRS als versnellende factor.

Gevallen van verlenging van het QT-interval zijn gemeld na behandeling met tebentafusp (zie rubriek 4.8). De behandeling met tebentafusp moet met voorzichtigheid toegediend worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van of neiging tot verlenging van het QT-interval en bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen.

Bij alle patiënten moet een elektrocardiogram (ECG) plaatsvinden vóór en na behandeling met tebentafusp gedurende de eerste 3 weken van de behandeling en daarna indien klinisch geïndiceerd. De behandeling met tebentafusp moet onderbroken worden als het QTcF-interval meer dan 500 msec is of met ≥ 60 msec stijgt ten opzichte van de uitgangswaarde en patiënten moeten worden behandeld voor alle onderliggende versnellende factoren, waaronder afwijkende elektrolyten. De behandeling met tebentafusp moet hervat worden wanneer het QTcF-interval verbetert tot < 500 msec of < 60 msec ten opzichte van de uitgangswaarde is. De behandeling met tebentafusp moet onderbroken of stopgezet worden, afhankelijk van de persistentie en ernst van het voorval met betrekking tot het hart en een daarmee gepaard gaand CRS (zie rubriek 4.2, tabel 1).

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis van de behandeling met tebentafusp (zie rubriek 4.6).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd met tebentafusp.

Het starten van de behandeling met tebentafusp veroorzaakt een tijdelijke afgifte van cytokinen die CYP450-enzymen kunnen onderdrukken. Het hoogste risico op een geneesmiddeleninteractie bestaat gedurende de eerste 24 uur van de eerste drie doses tebentafusp bij patiënten die gelijktijdige CYP450-substraten krijgen, in het bijzonder die met een smalle therapeutische index. Deze patiënten moeten worden gemonitord voor toxiciteit (bijv. warfarine) of geneesmiddelconcentraties (bijv. ciclosporine). De dosis van de gelijktijdige geneesmiddelen moet zo nodig worden aangepast.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met tebentafusp en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis tebentafusp.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tebentafusp bij zwangere vrouwen. Er is geen onderzoek naar de reproductie uitgevoerd met tebentafusp (zie rubriek 5.3).

Tebentafusp wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Vóór het starten van de behandeling met tebentafusp moet de zwangerschapsstatus worden gecontroleerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van tebentafusp/metaboliëten in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met tebentafusp.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met tebentafusp (zie rubriek 5.3). Het effect van tebentafusp op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tebentafusp heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten behandeld met KIMMTRAK waren cytokinenvrijgavesyndroom (88%), rash (85%), pyrexie (79%), pruritus (72%), vermoeidheid (66%), nausea (56%), koude rillingen (55%), buikpijn (49%), oedeem (49%), hypo-/hyperpigmentatie (48%), hypotensie (43%), droge huid (35%), hoofdpijn (32%) en braken (34%).

Bijwerkingen leidden bij 4% van de patiënten die KIMMTRAK kregen tot definitieve stopzetting van de behandeling. De meest voorkomende bijwerking die tot stopzetting van de behandeling met KIMMTRAK leidde, was cytokinenvrijgavesyndroom.

Bijwerkingen die leidden tot ten minste één dosisonderbreking, kwamen voor bij 26% van de met KIMMTRAK behandelde patiënten (met wekelijkse dosering) en resulteerden in een mediaan van één overgeslagen dosis. Bijwerkingen die een onderbreking van de toediening vereisten bij $\geq 2\%$ van de patiënten, omvatten vermoeidheid (3%; graad 1-3), pyrexie (2,7%; graad 1-3), alanineaminotransferasesstijging (2,4%; graad 1-4), aspartaataminotransferasesstijging (2,4%; graad 1-3), buikpijn (2,1%; graad 1-3) en lipase verhoogd (2,1%; graad 1-3).

Bijwerkingen die tot ten minste één dosisaanpassing leidden, kwamen voor bij 4,2% van de patiënten in de met KIMMTRAK behandelde groep. Bijwerkingen die een dosisaanpassing vereisten bij $\geq 1\%$ van de patiënten, waren cytokinenvrijgavesyndroom (1,9%; graad 1-3) en hypotensie (1,1%; graad 2-4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die voorkwamen bij 378 patiënten met gemetastaseerd uveamelanoom in twee klinische onderzoeken (IMCgp100-102 en IMCgp100-202) die het aanbevolen doseringsschema van KIMMTRAK kregen van 20 microgram op dag 1, 30 microgram op dag 8, 68 microgram op dag 15 en daarna 68 microgram per week.

De frequentie van bijwerkingen is vermeld volgens de systeem/orgaanklasse (SOC) van MedDRA op het niveau van de voorkeursterm. Frequenties waarmee bijwerkingen voorkwamen, worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), zeer zelden ($< 1/10\,000$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 3: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met KIMMTRAK als monotherapie

	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	Nasofaryngitis
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer vaak	Cytokinenvrijgavesyndroom ¹
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Verminderde eetlust, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie, hypocalciëmie, hypokaliëmie
Soms	Tumorlyssyndroom
Psychische stoornissen	
Zeer vaak	Insomnia
Vaak	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn ² , duizeligheid, paresthesie
Vaak	Smaakstoornis
Hartaandoeningen	
Zeer vaak	Tachycardie ²
Vaak	Aritmie ² , atriumfibrillatie ²
Soms	Angina pectoris ² , hartfalen ²
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Hypotensie ² , overmatig blozen, hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Hoesten, dyspneu
Vaak	Orofaryngeale pijn, hypoxie ²
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Nausea ² , braken ² , diarree, buikpijn, constipatie, dyspepsie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Rash, pruritus, droge huid, hypo-/hyperpigmentatie ⁴ , erytheem
Vaak	Alopecia, nachtzweet
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Zeer vaak	Artralgie, rugpijn, myalgie, pijn in extremiteit
Vaak	Spierspasme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Pyrexie ² , vermoeidheid ³ , koude rillingen ² , oedeem ⁵ , influenza-achtige ziekte

Onderzoeken	
Zeer vaak	Aspartaataminotransferase verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd, bloed bilirubine verhoogd, lipase verhoogd, anemie, lymfocytentelling verlaagd, bloed fosfaat verlaagd, bloed creatinine verhoogd
Vaak	Amylase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, wittebloedceltelling verhoogd, bloed alkalische fosfatase verhoogd, bloed glucose verhoogd
Soms	Elektrocardiogram QT verlengd

¹ CRS werd toegekend aan de hand van de consensus van de ASTCT over de indeling van CRS-criteria (Lee *et al.* 2019). Toegekend CRS wordt weergegeven in plaats van door de onderzoeker gemeld CRS.

² Sommige van de voorvallen kunnen verband houden met CRS of kunnen geïsoleerd gemelde voorvallen zijn.

³ Omvat vermoeidheid en asthenie.

⁴ Omvat verworven haartontkleuring, efeliden, wimperverkleuring, wimpers hypopigmentatie, haarkleurveranderingen, lentigo, pigmentatieaandoening, retinale depigmentatie, huidpigmentvermindering, huidverkleuring, huidhyperpigmentatie, huidhypopigmentatie, lentigo solaris, vitiligo.

⁵ Omvat oogoeedeem, oogzwellings, ooglidoeedeem, periorbitale zwelling, periorbitaal oedeem, zwelling van ooglid, farynxoedeem, lipoedeem, lipzwellings, gezichtsoedeem, gegeneraliseerd oedeem, gelokaliseerd oedeem, oedeem, oedeem perifeer, perifere zwelling, zwelling, zwelling aangezicht.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cytokinenrijgavesyndroom (CRS)

In klinisch onderzoek IMCgp100-202 kwam cytokinenrijgavesyndroom (toegekend op basis van de consensus over de ASTCT-indeling, 2019) voor bij 89% van de met KIMMTRAK behandelde patiënten. De totale incidentie van CRS omvatte 12% van graad 1, 76% van graad 2 en 0,8% van graad 3. De vaakst waargenomen symptomen bij CRS omvatten koude rillingen, nausea, braken, vermoeidheid, hypotensie en hoofdpijn. Voorvallen van graad 3 die mogelijk worden waargenomen in verband met CRS omvatten tachycardie, hypoxie, angina pectoris, atriale flutter en linkerventrikeldisfunctie.

De meeste (84%) episoden van CRS begonnen op de dag van de infusie. De mediane tijd tot verdwijnen van CRS was 2 dagen. CRS leidde zelden (1,2%) tot het stopzetten van de behandeling. Alle CRS-symptomen waren reversibel en werden meestal behandeld met intraveneuze vloeistoffen, antipyretica of een enkele dosis corticosteroïden. Twee patiënten (0,8%) kregen tocilizumab.

Voor de klinische behandeling van CRS, zie rubriek 4.2, tabel 1.

Acute huidreacties

In onderzoek IMCgp100-202 kwamen acute huidreacties voor bij 91% van de patiënten behandeld met KIMMTRAK, waaronder een willekeurige graad van rash (83%), pruritus (69%), erytheem (25%) en huidoeedeem (27%). De meeste huidreacties waren van graad 1 (28%) of 2 (44%), en sommige met KIMMTRAK behandelde patiënten kregen voorvallen van graad 3 (21%). Bij de patiënten bij wie rash werd waargenomen, hadden de patiënten vaak rash (55%), rash maculo-papulair (31%) en huidexfoliatie (21%). De bijwerkingen van rash van graad 3 werden gemeld bij 5% van de patiënten en omvatten rash (2,4%) en rash maculo-papulair (1,6%).

Acute huidreacties kwamen doorgaans voor na elk van de eerste drie infusies met KIMMTRAK, met een afnemende frequentie van reacties van $\geq$ graad 3 (dosis 1: 17%; dosis 2: 10%; dosis 3: 8%;

dosis 4: 3%). De mediane tijd tot optreden van acute huidreacties was 1 dag bij de met KIMMTRAK behandelde patiënten en de mediane tijd tot verbetering tot $\leq$ graad 1 was 6 dagen.

Voor de klinische behandeling van acute huidreacties, zie rubriek 4.2, tabel 2.

Gestegen leverenzymen

In onderzoek IMCgp100-202, waarbij 95% van de patiënten reeds bestaande levermetastasen had, werd een verhoging van ALAT/ASAT tot $\geq$ graad 1 waargenomen bij 65% van de patiënten behandeld met KIMMTRAK. Verhogingen van bilirubine zijn gemeld bij 27% van de patiënten en deze werden voornamelijk in verband gebracht met een toename van de omvang van de levermetastasen. De meeste ALAT/ASAT-verhogingen van graad 3 of 4 kwamen doorgaans binnen de eerste 3 KIMMTRAK-infusies voor. De meeste patiënten die ALAT/ASAT-verhogingen van graad 3 of 4 hadden, hadden binnen 7 dagen een verbetering tot $\leq$ graad 1.

Immunogeniciteit

Tijdens de behandeling optredende antigeneesmiddelantistoffen (*anti-drug antibodies*, ADA) tegen tebentafusp werden in onderzoek IMCgp100-102 en IMCgp100-202 voor alle doses gedetecteerd bij respectievelijk 33% en 29% van de patiënten die tebentafusp kregen. De mediane tijd tot optreden van ADA-vorming was 6 tot 9 weken na de start van de behandeling met tebentafusp.

Er was geen bewijs van effect van ADA op de veiligheid of werkzaamheid van tebentafusp, hoewel het kleine aantal patiënten die een hoge titer ADA ontwikkelden geen uitsluitel geeft over de klinische impact ervan.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met tebentafusp. In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gemonitord voor klachten of verschijnselen van bijwerkingen en moet een geschikte symptomatische behandeling onmiddellijk worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, andere antineoplastische middelen, ATC-code: nog niet toegewezen

Werkingsmechanisme

Tebentafusp is een bispecifiek fusie-eiwit dat bestaat uit een T-celreceptor (TCR; doeldomein), gefuseerd met een antistoffragment dat zich richt op CD3 (differentiatiecluster 3; effectordomein). Het TCR-uiteinde bindt met hoge affiniteit aan een gp100-peptide dat door humaan leukocytenantigeen-A*02:01 (HLA-A*02:01) wordt gepresenteerd op het celoppervlak van tumorcellen van het uveamelanoom, en het effectordomein bindt aan de CD3-receptor op de polyklonale T-cel.

Wanneer het TCR-doeldomein van tebentafusp aan uveamelanoomcellen bindt en het CD3-effectordomein aan polyklonale T-cellen bindt, wordt er een immuunsynaps gevormd. Deze immuunsynaps leidt tot doelwitverandering en activering van polyklonale T-cellen, ongeacht hun native TCR-specificiteit. Door tebentafusp geactiveerde polyklonale T-cellen geven inflammatoire cytokinen en cytolytische eiwitten af, wat leidt tot directe lysis van tumorcellen van het uveamelanoom.

Farmacodynamische effecten

Er werd een tijdelijke en klinisch niet-significante vermindering in lymfocytenaantallen in het bloed waargenomen na behandeling met tebentafusp. Het aantal lymfocyten daalde de dag na de eerste 3 doses en keerde vóór de daaropvolgende doses terug tot de uitgangswaarde.

Na behandeling met tebentafusp werden tijdelijke stijgingen in serumconcentraties van pro-inflammatoire cytokinen en chemokinen waargenomen in monsters die na de eerste drie doses waren afgenomen. Er werden piekconcentraties waargenomen tussen 8 en 24 uur na behandeling met tebentafusp en vóór de daaropvolgende doses keerden de niveaus terug tot de uitgangswaarden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderzoek IMCgp100-202: nog niet eerder behandeld gemetastaseerd uveamelanoom

Onderzoek IMCgp100-202 was een gerandomiseerd, 'open label'-multicenteronderzoek waarin HLA-A*02:01-positieve patiënten met gemetastaseerd uveamelanoom werden geïnccludeerd die niet eerder een systemische therapie hadden gekregen. De patiënten mochten nog geen eerdere systemische behandeling of gelokaliseerde (op de lever gerichte) therapie hebben gekregen voor gemetastaseerd uveamelanoom, tenzij voor een eerdere operatieve resectie van oligometastaseerde ziekte. Patiënten werden geëxcludeerd als er sprake was van symptomatische of onbehandelde hersenmetastasen, symptomatisch congestief hartfalen, een QT-interval gecorrigeerd volgens de formule van Fridericia (QTcF) > 470 msec of een aangeboren lang-QT-syndroom, een acuut myocardinfarct of onstabiele angina pectoris minder dan 6 maanden vóór de start van de behandeling.

De patiënten werden (2:1) gerandomiseerd naar een wekelijkse behandeling met tebentafusp via intraveneuze infusie volgens het aanbevolen patiëntspecifieke doseringsschema (rubriek 4.2) of een behandeling naar keuze van de onderzoeker (pembrolizumab, ipilimumab of dacarbazine) bij de goedgekeurde doses van deze middelen, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

De patiënten konden de behandeling met tebentafusp, pembrolizumab of ipilimumab krijgen na ziekteprogressie als zij klinisch stabiel waren, er klinisch voordeel bij hadden en geen tekenen van onaanvaardbare toxiciteit vertoonden, zoals bepaald door de onderzoeker. Het was toegestaan de behandeling gedurende maximaal 2 opeenvolgende weken te onderbreken. De randomisatie was gestratificeerd volgens lactaatdehydrogenase (LDH)-status, een bekende prognostische factor voor niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom.

De primaire werkzaamheidsuitkomst was totale overleving (*overall survival*, OS) bij alle in het onderzoek gerandomiseerde patiënten. De tumoren werden elke 12 weken beoordeeld. Een aanvullende werkzaamheidsuitkomst was door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS). In totaal werden 378 patiënten gerandomiseerd; 252 naar de met tebentafusp behandelde groep en 126 naar de groep die werd behandeld met de keuze van de onderzoeker (pembrolizumab: 82%; ipilimumab: 12%; of dacarbazine: 6%). De mediane leeftijd was 64 jaar (spreiding: 23 tot 92 jaar); waarbij 49,5% van de patiënten ≥ 65 jaar was, 87% wit was, 50% vrouw was. De ECOG-prestatiestatus bij de uitgangssituatie was 0 (72%), 1 (20,4%) of 2 (0,3%); 36% had een verhoogde LDH-spiegel en 95% had levermetastasen.

In dit onderzoek IMCgp100-202 kreeg 43% van de patiënten een behandeling na progressie met tebentafusp, waarbij geen nieuwe veiligheidssignalen werden vastgesteld. De mediane duur van de

tebentafusp-behandeling na progressie was 8 weken. Van het totaal aantal tebentafusp-infusies tijdens het onderzoek werd 21,5% toegediend na progressie.

Na voltooiing van de primaire werkzaamheidsanalyse mochten de patiënten uit de groep naar keuze van de onderzoeker overschakelen op de behandeling met tebentafusp. Met een mediane follow-upduur van 22,4 maanden bleef de geüpdatete OS in het voordeel van de groep met tebentafusp (HR = 0,58; 95%-BI 0,44; 0,77). Op het moment van de analyse waren 16 patiënten overgestapt naar de behandeling met tebentafusp.

De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 4 en figuur 1. Figuur 1 geeft een analyse weer met 3 jaar follow-up. Op het moment van deze analyse zijn 16 patiënten uit de controlegroep overgestapt naar de behandeling met tebentafusp.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten in onderzoek IMCgp100-202

Primaire en secundaire eindpunten	KIMMTRAK (N = 252)	Behandeling naar keuze van de onderzoeker (N = 126)
Totale overleving (OS) ¹		
Aantal overlijdens	87 (34,5%)	63 (50%)
Mediane maanden (95%-BI)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
HR (95%-BI) ^{2, 4}	0,51 (0,37; 0,71)	
P-waarde volgens gestratificeerde lograngorde ²	p = < 0,0001	
Progressievrije overleving (PFS) ^{3, 4}		
Aantal (%) patiënten met voorval	198 (78,6%)	97 (77%)
Mediaan in maanden (95%-BI)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (95%-BI) ⁴	0,73 (0,58; 0,94)	
P-waarde volgens gestratificeerde lograngorde ²	p = 0,0139	
Objectief responspercentage (ORR) ⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95%-BI	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Complete respons (CR)	1 (0,4)	0
Partiële respons (PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Stabiele ziekte (SD) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Mediane duur van respons		
Maanden (95%-BI)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7; --)

BI = betrouwbaarheidsinterval, HR = hazardratio

¹ Bij een vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse werden 150 OS-voorvallen waargenomen, en een p-waardegrens voor het vaststellen van werkzaamheid (0,006) werd bepaald aan de hand van een *Lan-Demets alpha spending*-functie met *O'Brien-Fleming-type*-grens.

² Tweezijdige p-waarde gebaseerd op de lograngordetoets, gestratificeerd volgens LDH.

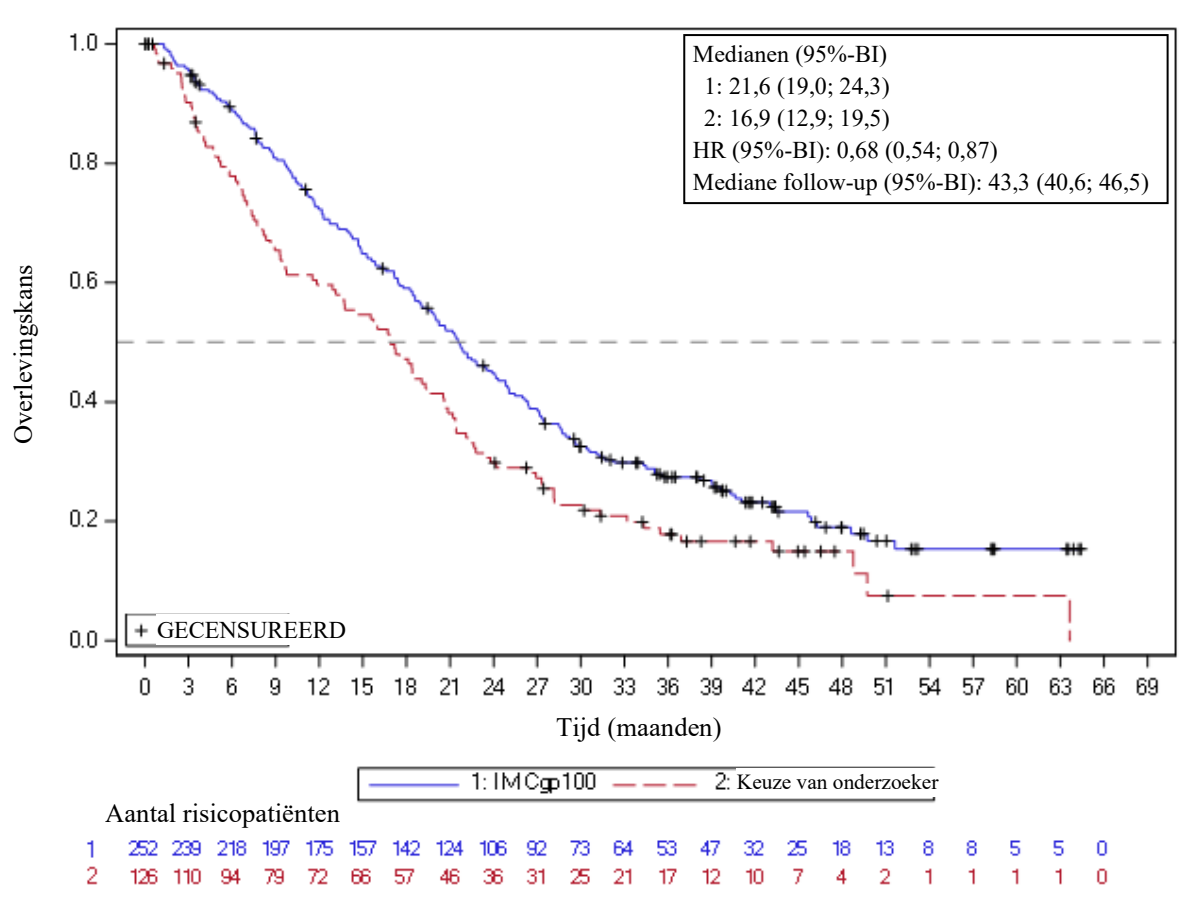
³ Zoals beoordeeld door de onderzoeker aan de hand van RECIST v1.1-criteria.

⁴ Hazardratio is afkomstig van een proportioneel risicomodel, gestratificeerd volgens LDH-status.

⁵ Gebaseerd op ≥ 24 weken.

⁶ Geüpdatet op basis van alle patiënten die kans hebben op ten minste 3 radiologische beoordelingen.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curves van totale overleving in onderzoek IMCgp100-202 (analyse na 3 jaar follow-up) – ITT-populatie



BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = hazardratio; IMCgp100 = tebentafusp; ITT = intent-to-treat.

Na 3 jaar follow-up blijft tebentafusp een aanzienlijk overlevingsvoordeel geven vergeleken met de keuze van de onderzoeker.

Onderzoek IMCgp100-102: eerder behandeld gemetastaseerd uveamelanoom

Onderzoek IMCgp100-102 was een ‘open label’-fase 2-multicenteronderzoek uitgevoerd met 127 patiënten, die werden behandeld met het doseringsschema dat wordt aanbevolen in rubriek 4.2. De patiënten moesten HLA-A*02:01-positief zijn. De patiënten kwamen in aanmerking als zij ziekteprogressie hadden na ten minste 1 of meer eerdere lijnen van op de lever gerichte therapie of systemische therapie, waaronder immuuncheckpointremmers in geval van metastasen. De patiënten werden geëxcludeerd bij een klinisch significante hartziekte en als er sprake was van symptomatische of onbehandelde hersenmetastasen.

Belangrijke uitkomstmaten voor de werkzaamheid waren onder andere bevestigd ORR zoals beoordeeld door een onafhankelijke centrale beoordeling (*Independent Central Review*, ICR) aan de hand van *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) v1.1. Secundaire werkzaamheidsuitkomsten waren onder andere PFS, DCR, DOR en OS.

De mediane leeftijd was 61 jaar, 50% was vrouw, 99% was wit, de ECOG-prestatiescore was 0 (70%) of 1 (30%) en 96% van de patiënten had levermetastasen. Eerdere behandelingen omvatten immunotherapie (73% van de patiënten), waaronder immuuncheckpointremmers (PD-1/PD-L1; 65%; CTLA-4; 31%) en op de lever gerichte therapie 45%. Werkzaamheidsresultaten van onderzoek IMCgp100-102 zijn samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten in onderzoek IMCgp100-102

Primaire en secundaire eindpunten	KIMMTRAK (N = 127)
Bevestigd objectief responspercentage	6 (4,7%)
(95%-BI)	(1,8%; 10%)
Complete respons (CR)	0
Partiële respons (PR)	6 (4,7%)
Stabiele ziekte (SD) ²	23 (18,1%)
Mediane duur van respons	
Maanden (95%-BI)	8,7 (5,6; 24,5)

¹ Zoals beoordeeld met de onafhankelijke centrale beoordeling aan de hand van RECIST v1.1-criteria.

² Gebaseerd op ≥ 24 weken.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met KIMMTRAK in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van ooglanelanoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetiek van tebentafusp is lineair en dosisproportioneel over een dosisbereik van 20 mcg tot 68 mcg. Na wekelijkse intraveneuze infusie bij patiënten met gemetastaseerd uveamelanoom bereikten de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) 4,2 ng/ml - 13,7 ng/ml onmiddellijk na afloop van de infusie ($T = 0,5$ uur). Er werd geen accumulatie waargenomen bij een wekelijks doseringsschema bij de beoogde therapeutische doses.

Distributie

Tebentafusp werd niet in grote mate gedistribueerd en vertoonde een distributievolume dat vergelijkbaar was met het bloedvolume (5,25 l).

Biotransformatie

De kenmerken van de metabole route van tebentafusp zijn niet in kaart gebracht. Net als andere therapeutische eiwitten wordt tebentafusp naar verwachting via katabole routes afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren.

Eliminatie

De kenmerken van de excretie van tebentafusp zijn niet volledig in kaart gebracht. Op basis van zijn molecuulgrootte, die vlak bij de grootte van de exclusiedrempel voor glomerulaire filtratie ligt, kunnen kleine hoeveelheden tebentafusp in de urine worden uitgescheiden.

Na toediening van tebentafusp bij patiënten met gemetastaseerd uveamelanoom was de geschatte systemische klaring 4,29 l/d, met een terminale halfwaardetijd van 6 tot 8 uur.

Speciale populaties

Een farmacokinetische populatieanalyse duidde erop dat gewicht (43 tot 163 kg), geslacht, ras en leeftijd (23 tot 91 jaar) geen significant effect hadden op de klaring van tebentafusp.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen formele farmacokinetische onderzoeken met tebentafusp uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Er werd geen invloed op de veiligheids- of werkzaamheidsparameters vastgesteld bij patiënten met een lichte (creatinineklaring [CrCl] variërend van 60 tot 89 ml/min) tot matige nierfunctiestoornis (CrCl variërend van 30 tot 59 ml/min) en er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen. Er zijn beperkte gegevens over patiënten (< 5%) met een matige nierfunctiestoornis en er is geen informatie beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 30 ml/min).

Leverfunctiestoornis

Er is geen formeel farmacokinetisch onderzoek met tebentafusp uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Farmacokinetische populatieanalyses toonden aan dat ALAT/ASAT-verhogingen bij de uitgangssituatie en tijdens de behandeling geen invloed hadden op de farmacokinetiek van tebentafusp. Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen op basis van de ALAT/ASAT-concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tebentafusp is een humaan specifiek eiwit en er zijn geen relevante diersoorten waarbij niet-klinische toxicologie van tebentafusp kon worden getest.

Er is geen onderzoek op het gebied van carcinogeniciteit, genotoxiciteit of ontwikkelings- en reproductietoxiciteit uitgevoerd met tebentafusp.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat (E330)
Dinatriumwaterstoffsfaat (E339)
Mannitol (E421)
Trehalose
Polysorbaat 20 (E432)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Na opening

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel na opening onmiddellijk worden verdund en geïnfundeerd.

Na bereiding van de oplossing voor infusie

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn tijdens gebruik de bewaartijden en -omstandigheden de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

De injectieflacon in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van type I-glas met een broombutylrubber stop en een aluminium/plastic *flip-off* verzegeling, die 0,5 ml concentraat bevat.

Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Algemene voorzorgsmaatregelen

De oplossing voor infusie moet worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die bij het hanteren van dit geneesmiddel de hele tijd een geschikte aseptische techniek toepast.

Voor verdunning en bereiding van de oplossingen voor toediening met een aseptische techniek worden toegepast.

Overbrengingshulpmiddelen met een gesloten systeem (*closed system transfer devices*, CSTD) mogen niet worden gebruikt voor het bereiden van de dosis KIMMTRAK oplossing voor infusie.

Parenterale geneesmiddelen en infuuszakken moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring, wanneer de oplossing en de verpakking dat toelaten.

Bereiding

KIMMTRAK moet vóór intraveneuze toediening worden verdund.

De volgende benodigdheden moeten beschikbaar zijn vóór het bereiden van KIMMTRAK voor toediening:

- Steriele spuit van 1 ml met een schaalverdeling van 2 decimalen.
- Steriele naalden.
- Humaan albumine; een concentratie volgens lokale beschikbaarheid moet worden gebruikt. Lokale concentraties zijn onder andere, maar niet beperkt tot 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l).
- Een infuuszak van 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie:
 - De infuuszak moet zijn vervaardigd van polyolefinen (PO) [zoals polyethyleen (PE) en polypropyleen (PP)] of polyvinylchloride (PVC).
- Een steriele, niet-pyrogene infuusset met inline filter van 0,2 micron met lage eiwitbinding voor toediening van de uiteindelijke infuuszak.

Verdunning en toediening

Er is een procedure van 2 stappen vereist voor de bereiding van de uiteindelijke dosis KIMMTRAK:

Stap 1: de infuuszak gereedmaken

Maak de infuuszak als volgt met een aseptische techniek gereed:

- a. Trek met een spuit van 1 ml en een steriele naald het berekende volume humaan albumine op in de spuit (zie tabel 6 hieronder) en voeg dit toe aan de infuuszak van 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om een uiteindelijke concentratie humaan albumine te verkrijgen tussen 225 mcg/ml en 275 mcg/ml.

Tabel 6: Voorbeelden van de concentratie humaan albumine en aanvaardbare optrekvolumes

Concentratie humaan albumine	Aanvaardbaar volumebereik voor toevoeging aan de infuuszak van 100 ml voor een concentratie humaan albumine tussen 225 mcg/ml en 275 mcg/ ml
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml tot 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml tot 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml tot 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml tot 0,11 ml)

- b. Homogeniseer de verdunde oplossing voorzichtig door de volgende stappen te voltooien:
 - i. Keer de infuuszak om zodat de ingangspoort zich boven aan de zak bevindt en tik tegen de slangen aan de zijkant van de poort om ervoor te zorgen dat eventuele resterende oplossing wordt vrijgegeven aan de bulkoplossing.
 - ii. Meng door de zak ten minste 5 keer voorzichtig vanuit de omgekeerde positie in lengterichting 360 graden te draaien. De infuuszak NIET schudden.
 - iii. Herhaal (i) en (ii) nog drie keer.

Stap 2: de KIMMTRAK oplossing voor infusie bereiden

- c. Trek met een spuit van 1 ml en een steriele naald het vereiste volume KIMMTRAK 100 microgram/0,5 ml op, op basis van de vereiste dosis (weergegeven in tabel 7 hieronder) en voeg dit toe aan de gereedgemaakte infuuszak van 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, plus humaan albumine.
- d. Spoel de naald en spuit NIET door bij het overbrengen. Gooi de injectieflacon met het ongebruikte gedeelte KIMMTRAK weg overeenkomstig lokale voorschriften. Bereid niet meer dan één dosis uit de injectieflacon.

Tabel 7: KIMMTRAK-volumes vereist voor toevoeging aan de infuuszak

Dag van behandeling	Dosis (mcg) KIMMTRAK	Volume (ml) KIMMTRAK
Dag 1	20	0,10
Dag 8	30	0,15
Dag 15 en daarna wekelijks	68	0,34

- e. Meng de infuuszak door dezelfde procedure te volgen die in stap 1b is beschreven.

Toediening

- Dien KIMMTRAK uitsluitend als intraveneuze infusie toe.
- Dien de infusie onmiddellijk over een periode van 15 tot 20 minuten toe via een daarvoor bestemde intraveneuze lijn. Er moet een steriele, niet-pyrogene infuusset met inline filter van

- 0,2 micron met lage eiwitbinding worden gebruikt. Dien de volledige inhoud van de KIMMTRAK-infuuszak toe aan de patiënt.
- Spoel na voltooiing van de KIMMTRAK-infusie de infuuslijn door met een voldoende volume steriel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, om ervoor te zorgen dat de volledige inhoud van de infuuszak wordt toegediend. Dien KIMMTRAK niet toe als intraveneuze push- of bolusdosis toe. Meng KIMMTRAK niet met andere geneesmiddelen en dien geen andere geneesmiddelen toe via dezelfde intraveneuze lijn.

Bewaren van de gereedgemaakte infuuszak

- KIMMTRAK bevat geen conserveermiddel. De gereedgemaakte infuuszak moet binnen 4 uur na het bereiden, met inbegrip van de infusieduur, worden toegediend. Gedurende het tijdvenster van 4 uur moet de KIMMTRAK-infuuszak beneden 30 °C blijven.
- Indien de KIMMTRAK-infuuszak niet onmiddellijk wordt gebruikt, bewaar deze dan maximaal 24 uur in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C vanaf het moment van gereedmaking. Hierin zijn de tijd die nodig is om de infuuszak op kamertemperatuur te laten komen en de duur van de infusie meegeteld.
- Nadat de KIMMTRAK-infuuszak uit de koelkast is verwijderd, mag deze niet opnieuw in de koelkast worden bewaard. Gooi de ongebruikte KIMMTRAK-oplossing weg na de aanbevolen bewaartijd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1630/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 april 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van KIMMTRAK in elke lidstaat moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en de indeling van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemethoden en eventuele andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsprogramma is erop gericht het controleproces te benadrukken en de snelle diagnose en behandeling van cytokinenvrijgavesyndroom (CRS) mogelijk te maken om de ernst ervan te verminderen.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat, in elke lidstaat waar KIMMTRAK in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten die naar verwachting KIMMTRAK zullen voorschrijven of gebruiken, toegang krijgen tot/worden voorzien van de volgende voorlichtingsmaterialen:

- Voorlichtingsmateriaal voor artsen
- Informatiepakket voor patiënten

Voorlichtingsmateriaal voor artsen:

De Samenvatting van de productkenmerken

Behandelgids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Behandelgids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Details over de manier waarop patiënten bij de eerste drie infusies en bij daaropvolgende infusies moeten worden gemonitord.
- Details over de manier waarop het risico op hypotensie als gevolg van CRS kan worden beperkt.
- Beschrijving van de symptomen van CRS, met inbegrip van de ernst, frequentie, tijd tot optreden ervan, behandeling en verdwijnen ervan, bij met KIMMTRAK behandelde patiënten.
- Details over de manier waarop CRS moet worden behandeld op basis van de graad van ernst, waaronder de aanbeveling om premedicatie met corticosteroïden toe te dienen voor CRS van graad 2 die persistent is of recidiveert, of voor elk CRS van graad 3.
- Beschrijving van het ECG-schema en de vereisten voor de behandeling op basis van de ECG-resultaten.
- Aanbeveling voor nauwlettende monitoring van patiënten met een hartaandoening, verlenging van het QT-interval en risicofactoren voor hartfalen.
- Informatie over het belang van het informeren van patiënten over het risico op CRS en de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts of verpleegkundige als zij symptomen van CRS ontwikkelen.
- Informatie over het belang van het melden van bijwerkingen met details over hoe zij deze moeten melden.

Het informatiepakket voor patiënten:

- Bijsluiter
- Patiëntengids

Patiëntengids:

- Informatie over het risico op CRS dat verband houdt met KIMMTRAK met een beschrijving van de symptomen.

- Informatie over het belang van het onmiddellijk contact opnemen met een arts of verpleegkundige als de patiënt symptomen van CRS ontwikkelt.
- Details over wat de patiënt moet verwachten met betrekking tot het monitoringschema.
- Informatie over het belang van het melden van bijwerkingen met details over hoe zij deze moeten melden.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

KIMMTRAK 100 microgram/0,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie
tebentafusp

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon van 0,5 ml bevat 100 microgram tebentafusp

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Citroenzuurmonohydraat (E330), dinatriumwaterstoffosfaat (E339), mannitol (E421), trehalose, polysorbaat 20 (E432) en water voor injectie. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).
De injectieflacon in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1630/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

KIMMTRAK 100 mcg/0,5 ml steriel concentraat
tebentafusp
i.v. na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

KIMMTRAK 100 microgram/0,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie tebentafusp

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is KIMMTRAK en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is KIMMTRAK en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

KIMMTRAK bevat de werkzame stof **tebentafusp**. Tebentafusp is een geneesmiddel tegen kanker dat is gemaakt van twee verschillende eiwitten die met elkaar gefuseerd zijn. Een van deze eiwitten herkent en hecht zich aan een antigeen (een doeleiwit), 'gp100' genaamd. Gp100 komt in grote mate voor in kankercellen van een uveamelanoom. Het andere eiwit herkent en hecht zich aan een eiwit, 'CD3' genaamd. CD3 bevindt zich op bepaalde cellen van de afweer van uw lichaam (uw immuunsysteem). Door zich te hechten aan gp100 en CD3, activeert dit middel de afweer van uw lichaam (uw immuunsysteem) om de kankercellen te herkennen en te vernietigen.

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een zeldzame vorm van oogkanker, '**uveamelanoom**' genaamd. Het geneesmiddel wordt gebruikt wanneer het uveamelanoom is gegroeid, ondanks lokale behandeling, of is uitgezaaid naar andere gedeelten van het lichaam.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken? U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Twijfelt u of u allergisch bent voor een van de stoffen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Bespreek al uw aandoeningen met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt, vooral als u last heeft van het volgende:

- problemen met uw hart, waaronder een verandering in de elektrische activiteit van uw hart (verlenging van het QT-interval)

Uw arts kan vóór de behandeling een bloedonderzoek, HLA-genotypering genaamd, bij u afnemen om te bepalen of dit middel geschikt is voor u.

Vertel het uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt als u geneesmiddelen met corticosteroïden gebruikt voor de behandeling van bijniere die niet goed werken (ook bekend als ‘de ziekte van Addison’). Het kan zijn dat uw arts uw dosis corticosteroïden moet aanpassen terwijl u wordt behandeld met dit middel.

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk of roep met spoed medische hulp in als u tijdens of na uw behandeling last krijgt van een van de volgende bijwerkingen:

- koorts, duizeligheid, een licht gevoel in uw hoofd. Dit kunnen klachten zijn van een ernstige ziekte, **cytokinenvrijgavesyndroom** genaamd. Andere klachten van cytokinenvrijgavesyndroom zijn moeite met ademen, misselijkheid, overgeven, vermoeidheid, spierpijn, gewrichtspijn, zwelling, lage bloeddruk, snelle hartslag of hoofdpijn.
- jeukende huid, huiduitslag, hevige uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten), vervellende of afschilferende huid, of zwelling van het lichaam en/of de huid rond de ogen. Dit kunnen klachten zijn van **huidreacties**.
- problemen met het hart, zoals een snelle of onregelmatige hartslag of een verandering in de elektrische activiteit van het hart, die kunnen leiden tot ernstige hartritme stoornissen. Deze kunnen zich voordoen als hartkloppingen, kortademigheid, een licht gevoel in het hoofd of duizeligheid, of pijn op de borst.

Tijdens en na elke dosis zal uw arts of verpleegkundige u controleren op klachten en verschijnselen van deze reacties. Als u ernstige problemen heeft, kan het zijn dat uw behandeling tijdelijk wordt stopgezet en weer wordt gestart wanneer u zich beter voelt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 18 jaar. Er is namelijk beperkte informatie over hoe goed het middel werkt bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast KIMMTRAK nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Dit middel mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij u en uw arts het erover eens zijn dat het voordeel van het gebruik van dit geneesmiddel opweegt tegen eventuele risico's. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, krijgt u van uw arts of verpleegkundige een zwangerschapstest voordat u begint met uw behandeling met dit middel. Wordt u tijdens de behandeling met dit middel zwanger? Laat dat dan onmiddellijk weten aan uw arts of verpleegkundige.

Anticonceptie

Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Gebruik dan doeltreffende anticonceptie om zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met dit middel en gedurende ten minste 1 week na uw laatste dosis. Bespreek met uw arts wat de meest geschikte anticonceptiemethoden zijn.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit middel. Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk terechtkomt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat dit middel invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken. Als u zich onwel voelt terwijl u wordt behandeld met dit geneesmiddel, mag u geen voertuig besturen en geen machines bedienen, totdat u zich weer goed voelt.

KIMMTRAK bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Dit geneesmiddel wordt door een arts of verpleegkundige in een ziekenhuis of poliklinische omgeving aan u gegeven.

Het kan zijn dat u vóór elke infusie vloeistoffen toegediend krijgt via een infuus (druppelinfuus) om een lage bloeddruk te voorkomen die het gevolg is van cytokinenvrijgavesyndroom (zie rubriek 2 en 4).

Uw arts of verpleegkundige zal u dit middel geven via een (druppel)infuus in uw ader (intraveneus) over een periode van 15 tot 20 minuten. U krijgt dit middel **eenmaal per week**, zolang als uw arts denkt dat u voordeel heeft van de behandeling.

De aanbevolen dosering is:

- Dag 1: 20 microgram
- Dag 8: 30 microgram
- Dag 15: 68 microgram

Daarna eenmaal per week: 68 microgram

De eerste 3 doses krijgt u in het ziekenhuis. U wordt gemonitord voor eventuele bijwerkingen tijdens de behandeling en gedurende **ten minste 16 uur** na elke dosis.

Indien de eerste 3 doses geen ernstige of onbehandelbare bijwerkingen veroorzaken, kunnen uw volgende doses in een poliklinische omgeving worden gegeven. U wordt gemonitord voor eventuele bijwerkingen tijdens de behandeling en gedurende ten minste 60 minuten na elke dosis. Heeft u de behandeling met dit middel gedurende ten minste 3 maanden in een poliklinische omgeving gekregen zonder een onderbreking van langer dan 2 weken? Dan kan na elke dosis de controle verkort worden tot minimaal 30 minuten.

Heeft u een afspraak voor uw volgende dosis gemist? Neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts of verpleegkundige om een nieuwe afspraak te maken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk of roep met spoed medische hulp in als u tijdens of na de behandeling last krijgt van een van de volgende zeer vaak voorkomende bijwerkingen:

- Koorts, duizeligheid, een licht gevoel in uw hoofd. Dit kunnen klachten zijn van een ernstige ziekte, ‘cytokinenvrijgavesyndroom’ genaamd. Andere klachten van cytokinenvrijgavesyndroom zijn moeite met ademen, misselijkheid, overgeven, vermoeidheid, spierpijn, gewrichtspijn, zwelling, lage bloeddruk, snelle hartslag of hoofdpijn. Deze klachten treden meestal op na de eerste 3 infusies.
- Een jeukende huid, huiduitslag, hevige uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten), vervellende of afschilferende huid, zwelling van het lichaam en/of de huid rond de ogen. Dit kunnen klachten zijn van huidreacties. Deze klachten treden meestal op na de eerste 3 infusies.

- Problemen met het hart, zoals een snelle of onregelmatige hartslag of een verandering in de elektrische activiteit van het hart, die kunnen leiden tot ernstige hartritmestoornissen. Deze kunnen zich voordoen als hartkloppingen, kortademigheid, een licht gevoel in het hoofd of duizeligheid, of pijn op de borst.

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Verminderde eetlust
- Prikkelend, tintelend of doof gevoel ergens in uw lichaam
- Hoesten
- Diarree
- Verstopping
- Het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed
- Buikpijn
- Koude rillingen
- Moeite met slapen (slapeloosheid)
- Griepachtige klachten
- Niet kunnen slapen
- Rood worden van de huid
- Hoge bloeddruk
- Droge huid
- Veranderingen in de kleur van de huid
- Roodheid van de huid
- Verlaagde fosfaatwaarde in het bloed
- Verlaagde magnesiumwaarde in het bloed
- Verlaagde natriumwaarde in het bloed
- Verlaagde calciumwaarde in het bloed
- Verlaagde kaliumwaarde in het bloed
- Verlaagde hemoglobine waarde in het bloed
- Verhoogde waarden van leverenzymen in het bloed; dit kan duiden op problemen met de lever
- Verhoogde waarden van een afvalstof die in uw bloed komt als rode bloedcellen kapot gaan (bilirubine); dit kan duiden op problemen met de lever
- Verhoogde waarde van het alvleesklierenzym, lipase, in het bloed; dit kan duiden op problemen met de alvleesklier
- Verlaagd aantal witte bloedcellen in het bloed
- Pijn in de rug, armen of benen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Infectie van de neus en de keel
- Pijn in de mond en de keel
- Haaruitval
- Erg veel zweten gedurende de nacht
- Angst
- Eten en drinken smaakt u anders dan normaal
- Veranderde of onregelmatige hartslag
- Kortademigheid
- Een spier beweegt zonder dat u dat wilt. Dit doet pijn (spierspasmen)
- Verhoogde waarde van het alvleesklierenzym, amylase, in het bloed
- Verhoogde waarde van creatinine in het bloed; dit kan duiden op problemen met de nieren
- Verhoogde waarde van het leverenzym gamma-glutamyltransferase in het bloed
- Verhoogd aantal witte bloedcellen in het bloed
- Verhoogde waarde van leverenzymen in het bloed

- Verhoogde waarde van alkalische fosfatase in het bloed
- Verhoogde waarde van suiker (glucose) in het bloed

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Verhoogde waarden van kalium, fosfaat en urinezuur in het bloed; dit kan duiden op kankercellen die afsterven
- Ongemak of pijn op de borst; dit kan duiden op problemen met het hart
- Het hart pompt het bloed minder goed rond (hartfalen) (kortademigheid, benauwd gevoel op de borst, zwelling van de benen en de enkels)
- Veranderingen in de elektrische activiteit van het hart die kunnen leiden tot ernstige hartritmestoornissen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket op de injectieflacon en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacons moeten bewaard worden bij 2 °C tot 8 °C.

De injectieflacon in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.

Indien de bereide infusie niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan deze gedurende maximaal 4 uur beneden 30 °C worden bewaard of gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C vanaf de tijd van bereiding/verdunding tot het einde van de toediening.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het zichtbare tekenen van bederf vertoont (dat wil zeggen dat het deeltjes bevat of is verkleurd).

Bewaar geen ongebruikt geneesmiddel om opnieuw te gebruiken. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tebentafusp. Eén injectieflacon van 0,5 ml concentraat bevat 100 microgram tebentafusp.
- De andere stoffen in dit middel zijn citroenzuurmonohydraat (E330), dinatriumwaterstoffosfaat (E339), mannitol (E421), trehalose, polysorbaat 20 (E432) en water voor injectie (zie rubriek 2).

Hoe ziet KIMMTRAK eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

KIMMTRAK concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing in een injectieflacon voor eenmalig gebruik.

De verpakkingsgrootte is 1 glazen injectieflacon per doos.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

BE, BG, CZ, DE, DK, EE, IE, FR, HR, IT, CY,
LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI,
SK, FI, SE, UK-NI:

Immunocore Ireland Limited
Ирландия/Irsko/Ireland/Ιρλανδία/Iirimaa/Irlanti/Irl-
ande/Irska/Írország/Írland/Irlanda/Airija/Īrija/L-
Irlanda/Ierland/Irlandia/Írsko/Irska

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

EL:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Belangrijk: Zie de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) vóór gebruik.

Algemene voorzorgsmaatregelen

De oplossing voor infusie moet worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die bij het hanteren van dit geneesmiddel de hele tijd een geschikte aseptische techniek toepast.

Overbrengingshulpmiddelen met een gesloten systeem (*closed system transfer devices*, CSTD) mogen niet worden gebruikt voor het bereiden van doses KIMMTRAK oplossing voor infusie.

Parenterale geneesmiddelen en infuuszakken moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring, wanneer de oplossing en de verpakking dat toelaten.

Bereiding

KIMMTRAK moet vóór intraveneuze toediening worden verdund. Elke injectieflacon KIMMTRAK is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. De KIMMTRAK-injectieflacon NIET schudden.

De volgende benodigdheden moeten beschikbaar zijn vóór het bereiden van KIMMTRAK voor toediening:

- Steriele spuiten van 1 ml met een schaalverdeling van 2 decimalen.
- Steriele naalden.
- Humaan albumine; een concentratie volgens lokale beschikbaarheid moet worden gebruikt. Lokale concentraties zijn onder andere, maar niet beperkt tot 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l).
- Een infuuszak van 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.
 - De infuuszak moet zijn vervaardigd van polyolefinen (PO) [zoals polyethyleen (PE) en polypropyleen (PP)] of polyvinylchloride (PVC).
- Een steriele, niet-pyrogene infuusset met inline filter van 0,2 micron met lage eiwitbinding voor toediening van de uiteindelijke infuuszak.

Verdunning en toediening

Er is een procedure van 2 stappen vereist voor de bereiding van de uiteindelijke dosis KIMMTRAK:

Stap 1: de infuuszak gereedmaken

Maak de infuuszak als volgt met een aseptische techniek gereed:

- a. Trek met een spuit van 1 ml en een steriele naald het berekende volume humaan albumine op in de spuit (zie tabel 1 hieronder) en voeg dit toe aan de infuuszak van 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om een uiteindelijke concentratie humaan albumine te verkrijgen tussen 225 mcg/ml en 275 mcg/ml.

Tabel 1: Voorbeelden van de concentratie humaan albumine en aanvaardbare optrek volumes

Concentratie humaan albumine	Aanvaardbaar volumebereik voor toevoeging aan de infuuszak van 100 ml voor een concentratie humaan albumine tussen 225 mcg/ml en 275 mcg/ml
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml tot 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml tot 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml tot 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml tot 0,11 ml)

- b. Homogeniseer de verdunde oplossing voorzichtig door de volgende stappen te voltooien:
 - i. Keer de infuuszak om zodat de ingangspoort zich boven aan de zak bevindt en tik tegen de slangen aan de zijkant van de poort om ervoor te zorgen dat eventuele resterende oplossing wordt vrijgegeven aan de bulkoplossing.
 - ii. Meng door de zak ten minste 5 keer voorzichtig vanuit de omgekeerde positie in lengterichting 360 graden te draaien. De infuuszak NIET schudden.
 - iii. Herhaal (i) en (ii) nog drie keer.

Stap 2: de KIMMTRAK oplossing voor infusie bereiden

- c. Trek met een spuit van 1 ml en een steriele naald het vereiste volume KIMMTRAK 100 microgram/0,5 ml op, op basis van de vereiste dosis (weergegeven in tabel 2 hieronder) en

- voeg dit toe aan de gereedgemaakte infuuszak van 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, plus humaan albumine.
- d. Spoel de naald en spuit NIET door bij het overbrengen. Gooi de injectieflacon met het ongebruikte gedeelte KIMMTRAK weg overeenkomstig lokale voorschriften. Bereid niet meer dan één dosis uit de injectieflacon.

Tabel 2: KIMMTRAK-volumes vereist voor toevoeging aan de infuuszak

Dag van behandeling	Dosis (mcg) KIMMTRAK	Volume (ml) KIMMTRAK
Dag 1	20	0,10
Dag 8	30	0,15
Dag 15 en daarna wekelijks	68	0,34

- e. Meng de infuuszak door dezelfde procedure te volgen die in stap 1b is beschreven.

Toediening

- Dien KIMMTRAK uitsluitend als intraveneuze infusie toe.
- Dien de infusie onmiddellijk over een periode van 15 tot 20 minuten toe via een daarvoor bestemde intraveneuze lijn. Er moet een steriele, niet-pyrogene infusset met inline filter van 0,2 micron met lage eiwitbinding worden gebruikt. Dien de volledige inhoud van de KIMMTRAK-infuuszak toe aan de patiënt.
- Spoel na voltooiing van de KIMMTRAK-infusie de infuuslijn door met een voldoende volume steriel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, om ervoor te zorgen dat de volledige inhoud van de infuuszak wordt toegediend. Dien KIMMTRAK niet toe als intraveneuze push- of bolusdosis toe. Meng KIMMTRAK niet met andere geneesmiddelen en dien geen andere geneesmiddelen toe via dezelfde intraveneuze lijn.

Bewaren van de gereedgemaakte infuuszak

- KIMMTRAK bevat geen conserveermiddel. De gereedgemaakte infuuszak moet binnen 4 uur na het bereiden, met inbegrip van de infusieduur, worden toegediend. Gedurende het tijdvenster van 4 uur moet de KIMMTRAK-infuuszak beneden 30 °C blijven.
- Indien de KIMMTRAK-infuuszak niet onmiddellijk wordt gebruikt, bewaar deze dan maximaal 24 uur in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C vanaf het moment van gereedmaking. Hierin zijn de tijd die nodig is om de infuuszak op kamertemperatuur te laten komen en de duur van de infusie meegeteld.
- Nadat de KIMMTRAK-infuuszak uit de koelkast is verwijderd, mag deze niet opnieuw in de koelkast worden bewaard. Gooi de ongebruikte KIMMTRAK-oplossing weg na de aanbevolen bewaartijd.