

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 0,5 ml injektionsflaska innehåller 100 mikrogram tebentafusp, motsvarande en koncentration före spädning på 200 mikrogram/ml.

Tebentafusp är ett fusionsprotein framställt med rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli*-celler.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös till svagt gulaktig lösning i en endosinjektionsflaska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

KIMMTRAK är avsett som monoterapi för behandling av humant leukocytantigen (HLA)-A*02:01-positiva vuxna patienter med inoperabelt eller metastaserat uvealt melanom.

4.2 Dosering och administreringssätt

KIMMTRAK ska administreras under ledning och överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel och som är förbered på att hantera cytokinfrisättningssyndrom i en miljö där komplett återupplivningsutrustning finns omedelbart tillgänglig. Sjukhusinläggning rekommenderas för åtminstone de tre första infusionerna med KIMMTRAK (se avsnitt 4.4).

Patienter som behandlas med KIMMTRAK måste ha genotypen HLA-A*02:01 fastställd med en validerad HLA-genotypningsanalys.

Dosering

Rekommenderad dos av KIMMTRAK är 20 mikrogram dag 1, 30 mikrogram dag 8, 68 mikrogram dag 15 och därefter 68 mikrogram en gång i veckan (se avsnitt 6.6). Behandling med KIMMTRAK ska fortgå så länge som patienten har klinisk nytta av behandlingen och inga oacceptabla biverkningar förekommer (se avsnitt 5.1).

Premedicinering

För att minimera risken för hypotoni i samband med cytokinfrisättningssyndrom (CRS) ska intravenös vätskebehandling, baserad på klinisk utvärdering och patientens volymstatus, administreras innan infusionen av KIMMTRAK påbörjas.

För patienter med befintlig binjureinsufficiens som står på underhållsbehandling med systemiska kortikosteroider ska justering av kortikosteroiddosen övervägas för att minska risken för hypotoni.

Dosjusteringar

Inga dossänkningar av KIMMTRAK rekommenderas. Vid biverkningar ska behandlingen med KIMMTRAK pausas eller sättas ut enligt beskrivningen i tabell 1 och tabell 2.

Vid misstanke om CRS ska symtomen omedelbart identifieras och åtgärdas enligt rekommendationerna i tabell 1. Tabell 2 innehåller riktlinjer för hantering av akuta hudreaktioner.

Tabell 1: Gradering av CRS och åtgärder

CRS-grad*	Åtgärd
Grad 1 Temperatur ≥ 38 °C. Ingen hypotoni eller hypoxi.	Fortsätt behandling och ge symtomatiskt stöd. Övervaka för eskalering av CRS-grad.
Grad 2 Temperatur ≥ 38 °C. Hypotoni som svarar på vätskebehandling och inte kräver vasopressorer Syrgasbehov som täcks med lågflödesgrimmor (syrgasflöde ≤ 6 l/min) eller inblåsning	- Fortsätt behandling och administrera intravenös vätska som bolus och syrgas via lågflödesgrimmor eller inblåsning efter behov. - Om hypotoni och hypoxi inte förbättras inom 3 timmar eller om CRS förvärras, administrera intravenös kortikosteroid i hög dos (t.ex. 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande). - Vid CRS av grad 2 som är ihållande (varar 2-3 timmar) eller återkommer (förekomst av CRS $\geq$ grad 2 med mer än en dos) ska premedicinering med kortikosteroider (t.ex. dexametason 4 mg eller motsvarande) administreras minst 30 minuter före nästa dos.

CRS-grad*	Åtgärd
Grad 3 Temperatur ≥ 38 °C. Kräver en vasopressor med eller utan vasopressin Kräver högflödesgrimm (syrgasflöde > 6 l/min), ansiktsmask eller reservoarmask eller venturimask	• Pausa KIMMTRAK till dess att CRS och följdtilstånd har avklingat. • Administrera intravenös kortikosteroid i hög dos (t.ex. 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande). • Administrera tocilizumab efter behov – Patientvikt ≤ 30 kg: 12 mg/kg intravenöst över 1 timme. – Patientvikt ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenöst över 1 timme (maximal dos 800 mg). • Återuppta behandlingen med KIMMTRAK vid samma dos (d.v.s. öka inte dosen om CRS av grad 3 uppstod under initial dosökning; återuppta ökning när dosen tolereras). • Administrera premedicinering med kortikosteroid (t.ex. dexametason 4 mg eller motsvarande) vid CRS av grad 3 minst 30 minuter före nästa dos.
Grad 4 Temperatur ≥ 38 °C. Kräver flera vasopressorer (undantaget vasopressin) Kräver övertrycksbehandling (t.ex. CPAP, BiPAP, intubering och mekanisk ventilation).	• Sätt ut KIMMTRAK permanent. • Administrera intravenös kortikosteroidbehandling (t.ex. 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande).

* Baserat på ASTCT:s (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) konsensusgradering av CRS-kriterier (Lee et. al 2019).

Tabell 2: Rekommenderade åtgärder och dosändringar vid akuta hudreaktioner

Biverkningar	Svårighetsgrad ^a	Åtgärd
Akuta hudreaktioner (se avsnitt 4.4)	Grad 2	• Avbryt KIMMTRAK fram till resolution till grad ≤ 1 eller baslinjen. • Administrera klådstillande behandling (t.ex. icke-sederande långverkande antihistamin) • Administrera topisk kortikosteroidbehandling vid symtomatiskt hudutslag som inte svarar på klådstillande behandling. • Vid ihållande symtom, administrera systemiska steroider. • Återuppta eskalering av KIMMTRAK om den aktuella dosen är mindre än 68 mikrogram, eller återuppta vid samma dos om doseskaleringen är avslutad.
	Grad 3	• Avbryt KIMMTRAK fram till resolution till grad ≤ 1 eller baslinjen. • Administrera topisk kortikosteroidbehandling eller perorala kortikosteroider • Vid ihållande reaktioner som inte svarar på perorala steroider, överväg intravenös kortikosteroidbehandling (t.ex. 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande) • Återuppta KIMMTRAK vid samma dos (d.v.s. öka inte dosen om hudreaktioner av grad 3 uppstod under initial dosökning; återuppta ökning när dosen tolereras)
	Grad 4	• Avbryt KIMMTRAK permanent • Administrera intravenös kortikosteroidbehandling (t.ex. 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande)

^a Baserat på NCI CTCAEv4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03).

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för KIMMTRAK för barn i åldern under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på analyser avseende säkerhet och effekt behöver dosen inte justeras för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Ingen doseringsrekommendation kan fastställas för patienter med svårt nedsatt njurfunktion på grund av bristfälliga farmakokinetiska data. Dosering hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion ska därför ske med försiktighet och under noggrann övervakning (se avsnitt 5.2).

Patienter med hjärtsjukdom i anamnesen

KIMMTRAK har inte studerats hos patienter med signifikant hjärtsjukdom i anamnesen. Patienter med hjärtsjukdom, förlängt QT-intervall och riskfaktorer för hjärtsvikt ska övervakas noga (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

KIMMTRAK är avsett för intravenös användning. Rekommenderad infusionstid är 15 till 20 minuter.

KIMMTRAK måste spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, injektionsvätska, lösning, som innehåller humant albumin för intravenös infusion. Varje injektionsflaska med KIMMTRAK är endast avsedd att användas som en enkeldos. Skaka inte injektionsflaskan med KIMMTRAK.

Anvisningar om spädning och administrering av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

Första tre behandlingsdoserna

De första tre doserna av KIMMTRAK ska administreras i sjukhusmiljö med övervakning av tecken och symtom på CRS över natten i minst 16 timmar. Vitala tecken ska övervakas före dosering och som minst var 4:e timme tills symtom har klingat av. Om det är kliniskt motiverat ska mer frekvent övervakning sättas in och sjukhusvistelsen förlängas.

Om patienter får hypotoni av grad 3 eller 4 under någon av de tre första KIMMTRAK-infusionerna ska patienter kontrolleras var fjärde timme i minst 4 timmar i öppenvårdsmiljö för de tre nästföljande infusionerna.

Efterföljande behandlingsdoser

När dosen på 68 mikrogram tolereras (dvs. ingen hypotoni av grad ≥ 2 hypotoni som kräver medicinsk intervention), kan efterföljande doser ges i lämplig öppenvårdsmiljö. Patienten ska observeras i minst 60 minuter efter varje infusion. För patienter som har fått behandling med KIMMTRAK i öppenvårdsmiljö i minst 3 månader och som inte haft några avbrott som varat längre än 2 veckor kan övervakningstiden efter infusion förkortas till minst 30 minuter för efterföljande doser i öppenvården.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

De flesta patienter drabbades av CRS efter infusioner av tebentafusp. Diagnosen CRS baserades oftast på pyrexia med efterföljande hypotoni och mer sällan hypoxi. Andra vanliga symtom vid CRS var frossa, illamående, kräkning, trötthet och huvudvärk. CRS har förknippats med organsvikt, inklusive svikt hos levern, njurarna, bukspottkörteln, hjärtat och lungorna.

I flertalet av fallen uppstod CRS på infusionsdagen med mediantid till resolution på 2 dagar. Pyrexia noterades i nästan alla fall av CRS och hos dessa patienter steg kroppstemperaturen vanligen inom de första 8 timmarna efter infusionen av tebentafusp. CRS ledde sällan (1,2 %) till att behandlingen sattes ut.

Patienterna ska övervakas med avseende på tecken eller symtom på CRS i minst 16 timmar efter de första tre infusionerna av tebentafusp i sjukhusmiljö med omedelbar tillgång till läkemedel och återupplivningsutrustning för att hantera CRS. Om CRS observeras ska omedelbar behandling med understödjande åtgärder, däribland antipyretika, intravenös vätskor, tocilizumab eller kortikosteroidbehandling, sättas in för att undvika eskalering till svåra eller livshotande händelser och övervakningen ska fortgå tills syndromet har avklingat.

Vid efterföljande doser ska patienten övervakas noga efter behandling för att möjliggöra tidig identifiering av tecken och symtom på CRS (se avsnitt 4.2, Administreringsätt). Patienter med komorbiditeter, däribland kardiovaskulära sjukdomar, kan löpa ökad risk för följdillstånd efter CRS.

Behandling med tebentafusp har inte studerats hos patienter med kliniskt signifikant hjärtsjukdom (se avsnitt 5.1). Beroende på varaktighet och svårighetsgrad för CRS ska behandling med tebentafusp pausas eller sättas ut (se avsnitt 4.2, tabell 1).

Akuta hudreaktioner

Akuta hudreaktioner har rapporterats i samband med infusion av tebentafusp och kan bero på verkningsmekanismen och uttryck av gp100 i normala melanocyter i huden. Akuta hudreaktioner inkluderar huvudsakligen hudutslag, klåda, erytem och kutant ödem (se avsnitt 4.8).

Akuta hudreaktioner uppstod typiskt efter var och en av de tre första tebentafuspinfusionerna och minskade i svårighetsgrad och frekvens över tid. Flertalet symtom avklingade utan systemisk kortikosteroidbehandling eller långvariga följdillstånd.

Akuta hudreaktioner kan behandlas med antihistamin och topiska kortikosteroider. Vid ihållande eller svåra symtom ska systemiska steroider ska övervägas. Tecken och symtom i form av hudreaktioner kan kräva temporär senareläggning av efterföljande tebentafuspbehandlingar (se avsnitt 4.2, tabell 2).

Hjärtsjukdom

Hjärthändelser, såsom sinustakykardi och arytmier, har observerats hos patienter som har fått behandling med tebentafusp (se avsnitt 4.8). Patienter med preexisterande kardiovaskulära sjukdomar kan löpa en ökad risk för följsjukdomar i samband med CRS och ska övervakas noga. Patienter med tecken och symtom som överensstämmer med hjärthändelser ska utvärderas och omedelbart behandlas. Lämplig behandling ska dessutom administreras för underliggande CRS som kan vara en utlösande faktor.

Fall av förlängt QT-intervall rapporterades efter behandling med tebentafusp (se avsnitt 4.8). Behandling med tebentafusp ska ges med försiktighet till patienter med tidigare eller predisposition för förlängt QT-intervall samt till patienter som tar läkemedel som orsakar förlängt QT-intervall.

Ett elektrokardiogram (EKG) ska tas på alla patienter före och efter tebentafuspbehandling under de första 3 behandlingsveckorna och därefter enligt klinisk indikation. Om QTcF överskrider 500 msec eller ökar med ≥ 60 msec från baslinjevärdet ska tebentafuspbehandlingens pausas och patienten behandlas eventuella underliggande framkallande faktorer inklusive elektrolytavvikelser.

Tebentafuspbehandling ska återupptas när QTcF-intervall förbättrats till < 500 msec eller är < 60 msec från baslinjevärdet. Beroende på varaktighet och svårighetsgrad av hjärthändelsen och eventuellt associerat CRS ska tebentafuspbehandlingens pausas eller sättas ut (se avsnitt 4.2, tabell 1).

Preventivmetod

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 1 vecka efter den sista dosen tebentafuspbehandling (se avsnitt 4.6).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts med tebentafusp.

Insättning av tebentafuspbehandling orsakar övergående frisättning av cytokiner som kan hämma CYP450-enzymerna. Den största risken för läkemedelsinteraktioner föreligger under de första 24 timmarna efter de första tre doserna av tebentafusp hos patienter som samtidigt får CYP450-substrat, särskilt om substratet har ett smalt terapeutiskt index. Sådana patienter ska övervakas för toxicitet (t.ex. warfarin) eller läkemedelskoncentrationer (t.ex. ciklosporin). Dosen av de samtidigt läkemedlen ska justeras efter behov.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 1 vecka efter den sista dosen tebentafusp.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av tebentafusp i gravida kvinnor. Inga reproduktionsstudier med tebentafusp har utförts på djur (se avsnitt 5.3).

Tebentafusp rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Graviditetsstatus ska kontrolleras hos fertila kvinnor innan behandling med tebentafusp påbörjas.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om tebentafusp/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med tebentafusp.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts med tebentafusp (se avsnitt 5.3). Effekten av tebentafusp på manlig och kvinnlig fertilitet är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tebentafusp har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter behandlade med KIMMTRAK var cytokinfrisättningssyndrom (88 %), hudutslag (85 %), pyrexia (79 %), klåda (72 %), trötthet (66 %), illamående (56 %), frossa (55 %), buksmärta (49 %), ödem (49 %), hypo-/hyperpigmentering (48 %), hypotoni (43 %), torr hud (35 %), huvudvärk (32 %) och kräkning (34 %).

Biverkningar ledde till permanent utsättning hos 4 % av patienterna som fick KIMMTRAK. Den biverkning som oftast ledde till utsättning av KIMMTRAK var cytokinfrisättningssyndrom.

Biverkningar som ledde till minst ett dosavbrott förekom hos 26 % av de KIMMTRAK-behandlade patienterna (dosering varje vecka) och ledde i median till en överhoppad dos. Biverkningar som krävde doseringsavbrott hos ≥ 2 % av patienterna var trötthet (3 %, grad 1-3), pyrexia (2,7 %, grad 1-3), förhöjt alaninaminotransferas (2,4 %, grad 1-4), förhöjt aspartataminotransferas (2,4 %, grad 1-3), buksmärta (2,1 %, grad 1-3) och förhöjt lipas (2,1 %, grad 1-3).

Biverkningar som ledde till minst en dosändring förekom hos 4,2 % av patienterna i den KIMMTRAK-behandlade gruppen. Biverkningar som krävde dossänkning hos ≥ 1 % av patienterna var cytokinfrisättningssyndrom (1,9 %, grad 1-3) och hypotoni (1,1 %, grad 2-4).

Biverkningar i tabellform

Tabell 3 sammanfattar biverkningarna hos 378 patienter med metastaserat uvealt melanom från två kliniska studier (IMCgp100-102 och IMCgp100-202) som fick den rekommenderade doseringsregimen av KIMMTRAK på 20 mikrogram dag 1, 30 mikrogram dag 8, 68 mikrogram dag 15 och därefter 68 mikrogram en gång i veckan.

Biverkningarna redovisas med rekommenderade termer och enligt MedDRA:s system för organklassificering. Biverkningsfrekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Inom varje frekvenskategori redovisas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

Tabell 3: Biverkningar hos patienter behandlade med KIMMTRAK i monoterapi

	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Vanliga	Nasofaryngit
Immunsystemet	
Mycket vanliga	Cytokinfrisättningssyndrom ¹
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Minskad aptit, hypomagnesemi, hyponatremi, hypokalcemi, hypokalemi
Mindre vanliga	Tumörlyssyndrom
Psykiska störningar	
Mycket vanliga	Insomni
Vanliga	Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	

Mycket vanliga	Huvudvärk ² , yrsel, parestesi
Vanliga	Smakrubbning
Hjärtat	
Mycket vanliga	Takykardi ²
Vanliga	Arytmi ² , förmaksflimmer ²
Mindre vanliga	Angina pectoris ² , hjärtsvikt ²
Blodkärl	
Mycket vanliga	Hypotoni ² , värmevallning, hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Hosta, dyspné
Vanliga	Orofaryngeal smärta, hypoxi ²
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående ² , kräkning ² , diarré, buksmärta, förstoppning, dyspepsi
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hudutslag, klåda, torr hud, hypo-/hyperpigmentering ⁴ , erytem
Vanliga	Alopeci, nattliga svettningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Artralgi, ryggsmärta, myalgi, smärta i extremitet
Vanliga	Muskelspasm
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Pyrexia ² , trötthet ³ , frossa ² , ödem ⁵ , influensaliknande sjukdom
Undersökningar	
Mycket vanliga	Förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjd bilirubinnivå i blodet, förhöjt lipas, anemi, minskat antal lymfocyter, minskad fosfatnivå i blodet, förhöjd kreatininnivå i blodet
Vanliga	Förhöjt amylas, förhöjt gammaglutamyltransferas, ökat antal vita blodkroppar, förhöjd nivå av alkaliskt fosfat i blodet, förhöjt blodglukos
Mindre vanliga	Förlängt QT-intervall på EKG

¹ CRS adjudicerades med användning av ASTCT:s konsensusgradering av CRS-kriterier (Lee et. al 2019). Adjudicerat CRS anges i stället för prövarrapporterat CRS.

² Några av händelserna kan vara kopplade till CRS eller vara enstaka rapporterade händelser.

³ Inkluderar trötthet och asteni.

⁴ Inkluderar förvärvad pigmentförlust i hår, missfärgade ögonfransar, hypopigmenterade ögonfransar, förändring av hårfärgen, lentigo, pigmenteringsrubbning, retinal depigmentering, huddepigmentering, missfärgad hud, hyperpigmenterad hud, hypopigmenterad hud, lentigo solaris, vitiligo.

⁵ Inkluderar ögonödem, ögonsvullnad, ögonlocksödem, periorbital svullnad, periorbitalt ödem, ögonlockssvullnad, faryngealt ödem, läppödem, läppsvullnad, ansiktsödem, generaliserat ödem, lokaliserat ödem, ödem, perifert ödem, perifer svullnad, svullnad, ansiktssvullnad.

Beskrivning av valda biverkningar

Cytokinfri sättnings syndrom (CRS)

I den kliniska studien IMCgp100-202 uppstod cytokinfri sättnings syndrom (adjudicerat baserat på ASTCT:s konsensusgradering 2019) hos 89 % av de KIMMTRAK-behandlade patienterna. Den totala incidensen av CRS inkluderade 12 % grad 1-händelser, 76 % grad 2-händelser och 0,8 % grad 3-händelser. De symtom som oftast sågs vid CRS var frossa, illamående, kräkning, trötthet,

hypotoni och huvudvärk. Grad 3-händelser som kan ses i samband med CRS inkluderar takykardi, hypoxi, angina pectoris, förmaksfladder och vänsterkammardysfunktion.

Flertalet (84 %) av CRS-händelserna uppstod på infusionsdagen. Mediantiden till resolution av CRS 2 dagar. CRS ledde sällan (1,2 %) till att behandlingen sattes ut. Alla CRS-symtom var reversibla och behandlades främst med intravenösa vätskor, antipyretika eller en enkeldos kortikosteroider. Två patienter (0,8 %) fick tocilizumab.

Kliniska åtgärder vid CRS beskrivs i avsnitt 4.2, tabell 1.

Akuta hudreaktioner

I studie IMCgp100-202 uppstod akuta hudreaktioner hos 91 % av patienterna behandlade med KIMMTRAK, däribland någon grad av hudutslag (83 %), klåda (69 %), erytem (25 %) och kutant ödem (27 %). De flesta hudreaktioner var av grad 1 (28 %) eller 2 (44 %) och några KIMMTRAK-behandlade patienter drabbades av händelser av grad 3 (21 %). Vanligast bland patienterna med observerat hudutslag var hudutslag (55 %), makulopapulöst utslag (31 %) och hudfjällning (21 %). Grad 3-biverkningar i form av hudutslag rapporterades hos 5 % av patienterna och inkluderade hudutslag (2,4 %) och makulopapulöst utslag (1,6 %).

Akuta hudreaktioner uppstod typiskt efter var och en av de tre första KIMMTRAK-infusionerna med minskande frekvens av $\geq$ grad 3-reaktioner (dos 1; 17 %, dos 2; 10 %, dos 3; 8 %, dos 4; 3 %). Mediantiden till debut av akuta hudreaktioner var 1 dag hos KIMMTRAK-behandlade patienter och mediantiden till förbättring till $\leq$ grad 1 var 6 dagar.

Kliniska åtgärder vid akuta hudreaktioner beskrivs i avsnitt 4.2, tabell 2.

Förhöjda leverenzym

I studie IMCgp100-202, i vilken 95 % av patienterna hade befintliga levermetastaser, observerades ALAT-/ASAT-ökningar till $\geq$ grad 1 hos 65 % av patienterna behandlade med KIMMTRAK. Förhöjt bilirubin har rapporterats hos 27 % av patienterna och var främst associerat med ökad storlek på levermetastaser. Flertalet ALAT-/ASAT-ökningar av grad 3 eller 4 uppstod i allmänhet i samband med de första tre infusionerna av KIMMTRAK. De flesta patienter som drabbades av ALAT-/ASAT-ökningar av grad 3 eller 4 förbättrades till $\leq$ grad 1 inom 7 dagar.

Immunogenicitet

Behandlingsrelaterade anti-läkemedelsantikroppar (ADA) mot tebentafusp påvisades hos 33 % och 29 % av patienterna som fick tebentafusp i någon dos i studie IMCgp100-102 respektive studie IMCgp100-202. Mediantid till debut av ADA-bildning var 6 till 9 veckor efter start av tebentafuspbehandling.

Det framkom inga belägg för att ADA påverkar säkerhet eller effekt för tebentafusp, även om det begränsade antalet patienter som utvecklade högtiter-ADA utesluter entydiga slutsatser beträffande deras kliniska betydelse.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen information om överdosering av tebentafusp. I händelse av överdosering ska patienten övervakas noga med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symptomatisk behandling ska omedelbart sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX75

Verkningsmekanism

Tebentafusp är ett bispecifikt fusionsprotein, bestående av en T-cellsreceptor (TCR; målsökande domän) fusionerad till ett antikroppsfragment riktat mot CD3 (differentieringskluster 3; effektordomän). TCR-änden binder med hög affinitet till en gp100-peptid som presenteras av humant leukocytagentigen – A*02:01 (HLA-A*02:01) på cellytan av uveamelanomtumörceller och effektordomänen binder till CD3-receptorn på den polyklonala T-cellen.

En immunsynaps bildas när tebentafusps målsökande TCR-domän binder till uveamelanomceller och CD3-effektordomänen binder till polyklonala T-celler. Denna immunsynaps resulterar i omdirigering och aktivering av polyklonala T-celler oavsett deras nativa TCR-specifitet. Tebentafuspaktiverade polyklonala T-celler frisätter inflammatoriska cytokiner och cytolytiska proteiner, vilket leder till direkt lyses av uveamelanomtumörceller.

Farmakodynamisk effekt

Övergående och kliniskt icke-signifikant minskning av lymfocytantalet i blodet observerades efter behandling med tebentafusp. Lymfocytantalet minskade dagen efter de första tre doserna och återgick till baslinjen före efterföljande doser.

Efter behandling med tebentafusp observerades övergående öknings av serumnivåerna av proinflammatoriska cytokiner och kemokiner i prover tagna efter de första tre doserna. Maximala nivåer observerades mellan 8 och 24 timmar efter behandling med tebentafusp och nivåerna återgick till baslinjen före efterföljande doser.

Klinisk effekt och säkerhet

Studie IMCgp100-202: Tidigare obehandlat metastaserat uvealt melanom

Studie IMCgp100-202 var en randomiserad, öppen, multicenterstudie som rekryterade HLA-A*02:01-positiva patienter med metastaserat uvealt melanom som var naiva för systemisk behandling. Patienterna kunde inte delta om de hade fått tidigare systemisk behandling eller lokaliserad (leverriktad) behandling för metastaserat uvealt melanom, med undantag av tidigare kirurgisk resektion av oligometastaserad sjukdom. Patienter kunde inte heller delta om de hade symptomatisk eller obehandlad hjärnmetastas, symptomatisk, kongestiv hjärtsvikt, QT-intervall korrigerat enligt Fridericias formel (QTcF) > 470 msec eller medfött långt QT-syndrom, akut hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris mindre än 6 månader före behandlingsstart.

Patienterna randomiserades (2:1) till att få tebentafusp varje vecka som intravenös infusion enligt den rekommenderade doseringsregimen för patienten, se avsnitt 4.2, eller provarens behandlingsval (pembrolizumab, ipilimumab eller dakarbazin) vid godkänd dos av dessa läkemedel fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Patienterna kunde få behandling med tebentafusp, pembrolizumab eller ipilimumab efter sjukdomsprogression om de var kliniskt stabila, hade klinisk nytta av behandlingen och inte visade några tecken på oacceptabel toxicitet enligt prövarens bedömning. Behandlingsavbrott i upp till 2 veckor i rad tilläts. Randomiseringen fördelades efter laktatdehydrogenasstatus (LDH), en känd prognostisk faktor för inoperabelt eller metastaserat UM.

Det primära effektmåttet var total överlevnad (OS) hos alla patienter som randomiserades i studien. Tumörbedömning utfördes var 12:e vecka. Ytterligare effektmått var prövarbedömd progressionsfri överlevnad (PFS). Totalt 378 patienter randomiserades; 252 till tebentafuspgruppen och 126 till gruppen som fick prövarens behandlingsval (pembrolizumab: 82 %; ipilimumab: 12 % eller dakarbazin: 6 %). Medianåldern var 64 år (intervall 23 till 92 år) och 49,5 % av patienterna var ≥ 65 år, 87 % var vita och 50 % var kvinnor. ECOG-funktionsstatus vid baslinjen var 0 (72 %) eller 1 (20,4 %) eller 2 (0,3 %), 36 % hade förhöjd LDH-nivå och 95 % hade levermetastaser.

I denna studie, IMCgp100-202, fick 43 % av patienterna behandling med tebentafusp efter progression utan att några nya säkerhetssignaler identifierades. Medianduration av tebentafuspbehandling efter progression var 8 veckor. Av det totala antalet tebentafuspinfusioner under studien administrerades 21,5 % efter initial progression.

När den primära effektanalysen avslutats tilläts patienter gå över från prövarvalda behandlingsgruppen till tebentafuspbehandlingen. Med en medianuppföljningstid på 22,4 månader var den uppdaterade totala överlevnaden fortsatt bättre för gruppen som fick tebentafusp (HR = 0,58; 95 % KI: 0,44; 0,77). Vid analystillfället hade 16 patienter gått över till tebentafuspbehandling.

Effektresultaten sammanfattas i tabell 4 och figur 1. Figur 1 visar en analys efter 3 års uppföljning. Vid tidpunkten för denna analys hade 16 patienter från kontrollgruppen gått över till tebentafuspbehandling.

Tabell 4: Effektresultat i studie IMCgp100-202

Primära och sekundära effektmått	KIMMTRAK (N = 252)	Prövarens behandlingsval (N = 126)
Total överlevnad (OS) ¹		
Antal dödsfall	87 (34,5 %)	63 (50 %)
Median i månader (95 % KI)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
HR (95 % KI) ^{2, 4}	0,51 (0,37; 0,71)	
P-värde för stratifierat log-rank ²	p = < 0,0001	
Progressionsfri överlevnad (PFS) ^{3, 4}		
Antal (%) patienter med händelse	198 (78,6 %)	97 (77 %)
Median i månader (95 % KI)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (95 % KI) ⁴	0,73 (0,58; 0,94)	
P-värde för stratifierat log-rank ²	p = 0,0139	
Objektiv responsfrekvens (ORR) ⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95 % KI	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Komplett respons (CR)	1 (0,4)	0
Partiell respons (PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Stabil sjukdom (SD) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Responsens medianduration		
Månader (95 % KI)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7; --)

KI = konfidensintervall, HR = riskkvot

¹ Vid en förspecifierad interimanalys observerades 150 OS-händelser och en p-värdesgräns för att deklarerat effekt (0,006) fastställdes med en Lan-Demets alpha spending-funktion med stoppgräns enligt O'Brien Fleming.

² Tvåsidigt p-värde baserat på log-ranktest stratifierat efter LDH.

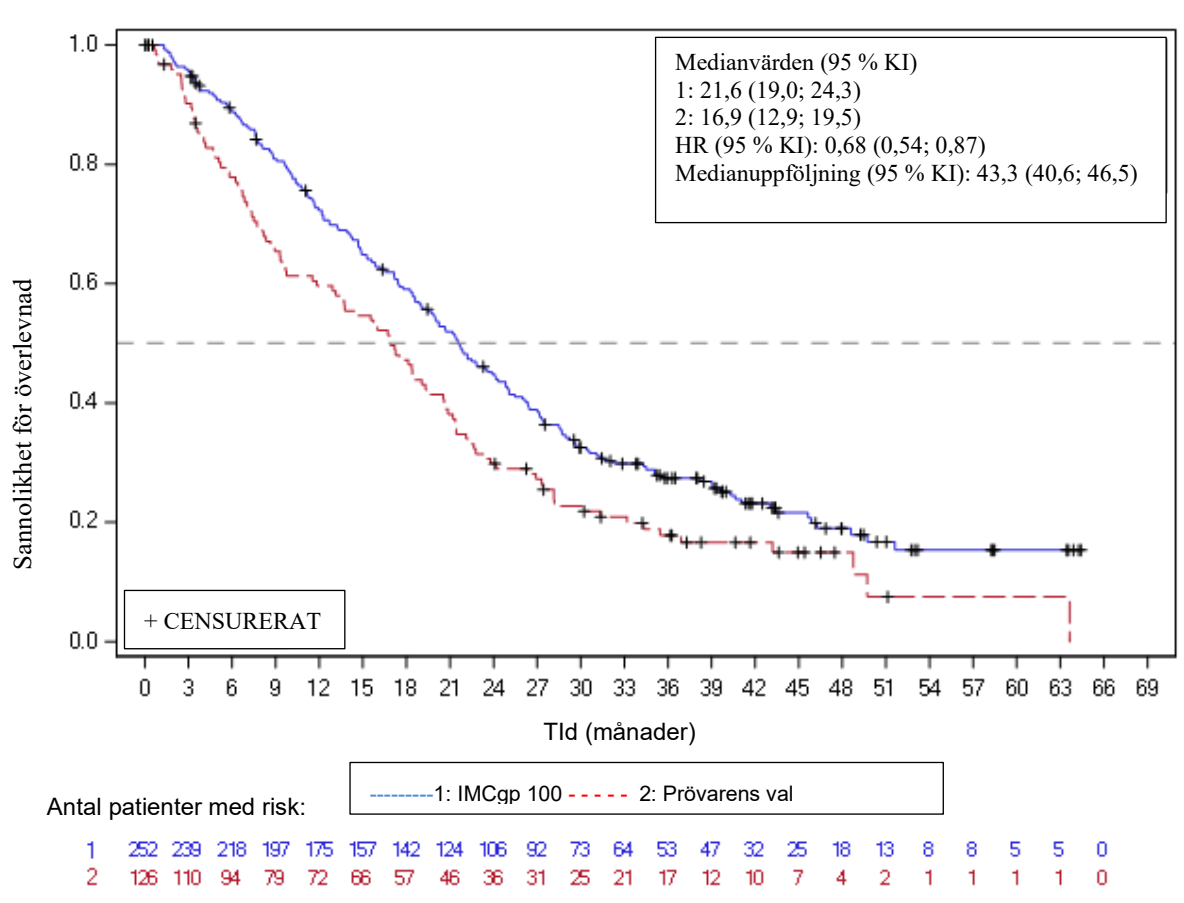
³ Enligt prövarens bedömning med användning av kriterierna RECIST v1.1.

⁴ Riskkvot från en proportionell riskmodell stratifierad efter LDH-status.

⁵ Baserat på ≥ 24 veckor.

⁶ Uppdaterat baserat på alla patienter med möjlighet till minst tre radiologiska bedömningar.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor över total överlevnad i studie IMCgp100-202 (analys efter 3 års uppföljning) – ITT-population



KI = konfidensintervall; HR = riskkvot; IMCgp100 = tebentafusp; ITT = Intent-to-treat.

Efter 3 års uppföljning fortsätter tebentafusp att ge betydande överlevnadsfördel jämfört med prövarens val.

Studie IMCgp100-102: Tidigare behandlat metastaserat uvealt melanom

Studie IMCgp100-102 var en öppen multicenterstudie i fas 2 som utfördes på 127 patienter som behandlades med det rekommenderade doseringsschemat i avsnitt 4.2. Patienterna måste vara HLA-A*02:01-positiva. Patienter kunde delta om de hade haft sjukdomsprogression efter minst 1 eller flera tidigare linjer med leverriktad behandling eller systemisk behandling inklusive immuncheckpointhämmare efter metastasering. Patienter kunde inte delta om de hade kliniskt signifikant hjärtsjukdom eller symtomatisk eller obehandlad hjärnmetastas.

De viktigaste effektmåten var bekräftad ORR enligt bedömning genom oberoende central granskning (ICR) med användning av RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1. Sekundära effektmått inkluderade PFS, DCR, DOR och OS.

Medianåldern var 61 år, 50 % var kvinnor, 99 % var vita, ECOG-funktionsstatus var 0 (70 %) eller 1 (30 %) och 96 % av patienterna hade levermetastaser. Tidigare behandlingar inkluderade immunterapi

(73 % av patienterna) inklusive immuncheckpointhämmare (PD-1/PD-L1; 65 %; CTLA-4; 31 %) och leverriktad behandling 45 %. Effekterresultaten från studie IMCgp100-102 sammanfattas i tabell 5.

Tabell 5: Effekterresultat i studie IMCgp100-102

Primära och sekundära effektmått	KIMMTRAK (N = 127)
Bekräftad objektiv responsfrekvens¹	6 (4,7 %)
(95 % KI)	(1,8 %, 10 %)
Komplett respons (CR)	0
Partiell respons (PR)	6 (4,7 %)
Stabil sjukdom (SD) ²	23 (18,1 %)
Responsens medianduration	
Månader (95 % KI)	8,7 (5,6; 24,5)

¹ Enligt bedömning genom oberoende central granskning med användning av kriterierna RECIST v1.1.

² Baserat på ≥ 24 veckor.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för KIMMTRAK för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av okulärt melanom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiken för tebentafusp förefaller vara linjär och dosproportionell över dosintervallet 20 mikrogram till 68 mikrogram. Efter veckovis intravenös infusion hos patienter med metastaserat uvealt melanom uppnåddes maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) på 4,2-13,7 ng/ml omedelbart efter avslutad infusion ($T = 0,5$ timmar). Ingen ackumulering observerades vid veckovis dosering av terapeutiska måldoser.

Distribution

Tebentafusp distribuerades inte i omfattande grad och uppvisade en distributionsvolym som var jämförbar med blodvolymen (5,25 l).

Metabolism

Tebentafusps metabola väg har inte beskrivits. Liksom andra proteinläkemedel förväntas att tebentafusp bryts ned till små peptider och aminosyror via katabola vägar.

Eliminering

Utsöndringen av tebentafusp har inte beskrivits fullt ut. Baserat på dess molekylstorlek, som ligger nära storleksgränsen för glomerulär filtration, kan små mängder tebentafusp utsöndras i urinen.

Efter administrering av tebentafusp till patienter med metastaserat uvealt melanom var beräknad systemisk clearance 4,29 l/d med en terminal halveringstid på 6 till 8 timmar.

Särskilda populationer

Populationsfarmakokinetisk analys visade att vikt (43 till 163 kg), kön, etnisk tillhörighet eller ålder (23 till 91 år) inte har någon signifikant effekt på clearance av tebentafusp.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella farmakokinetiska studier med tebentafusp har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion.

Ingen påverkan på säkerhets- eller effektparametrar identifierades hos patienter med lindrigt (kreatininclearance [CrCL] mellan 60 och 89 ml/min till måttligt (CrCL mellan 30 och 59 ml/min) nedsatt njurfunktion och ingen dosjustering rekommenderas. Det finns begränsade data från patienter (< 5 %) med måttligt nedsatt njurfunktion och det finns ingen information tillgänglig från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (CrCL < 30 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Inga formella farmakokinetiska studier med tebentafusp har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Populationsfarmakokinetiska analyser visade att förhöjt ASAT/ALAT vid baslinjen och under behandling påverkade inte tebentafusps farmakokinetik. Ingen dosjustering baserad på ALAT-/ASAT-nivåer rekommenderas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Tebentafusp är ett humanspecifikt protein och det finns inga relevanta djurarter i vilka icke-klinisk toxikologi av tebentafusp kan testas.

Inga studier av karcinogenicitet, gentoxicitet eller utvecklings- och reproduktionstoxicitet har utförts med tebentafusp.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat (E330)
Dinatriumvätefosfat (E339)
Mannitol (E421)
Trehalos
Polysorbat 20 (E432)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Efter öppnande

Av mikrobiologiska skäl ska läkemedlet efter öppnandet spädas och infunderas omedelbart.

Efter beredning av infusionsvätska, lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats i 24 timmar vid 2-8 °C.

Av mikrobiologiska skäl ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 °C-8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I-glas med brombutylgummipropp och snäpplock av aluminium/plast innehållande 0,5 ml koncentrat.

Förpackningsstorlek å 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Allmänna försiktighetsåtgärder

Infusionsvätskan, lösningen, ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med användning av lämplig aseptisk teknik under all hantering av detta läkemedel.

Använd aseptisk teknik vid spädning och beredning av lösningen för dosering.

Slutna system för läkemedelsöverföring (CSTD) får inte användas vid dosberedning av KIMMTRAK infusionsvätska, lösning.

Parenterala läkemedel och infusionspåsar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering i den mån lösningen och behållaren medger det.

Beredning

KIMMTRAK måste spädas före intravenös administrering. Varje injektionsflaska med KIMMTRAK är endast avsedd för engångsbruk. Skaka INTE injektionsflaskan med KIMMTRAK.

Se till att följande material finns till hands när KIMMTRAK ska beredas för administrering:

- 1 ml sterila sprutor med 2 decimalers gradering.
- Sterila nålar.
- Humant albumin; använd en koncentration som finns tillgänglig lokalt. Lokala koncentrationer inkluderar men är inte begränsade till 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- En 100 ml-infusionspåse innehållande 9 mg/l (0,9 %) natriumklorid, injektionsvätska, lösning.
 - Infusionspåsen ska vara tillverkad av polyolefiner (PO) ([t.ex. polyetylen (PE) och polypropylen (PP)] eller polyvinylklorid (PVC).
- Ett sterilt infusionsaggregat med inbyggt icke-pyrogent lågproteinbindande 0,2-mikrometersfilter för administrering av den färdiga infusionspåsen.

Spädning och administrering

En 2-stegsprocess krävs för beredningen av den färdiga KIMMTRAK-dosen:

Steg 1: Förbered infusionspåsen

Förbered infusionspåsen med aseptisk teknik enligt följande:

- a. Använd en 1 ml-spruta med steril nål till att dra upp beräknad volym av humant albumin (se tabell 6 nedan) och tillsätt volymen till 100 ml-infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)

injektionsvätska, lösning för att få en slutlig koncentration av humant albumin på mellan 225 och 275 mikrogram/ml.

Tabell 6: Exempel på koncentration av humant albumin och acceptabla uppdragningsvolymer

Koncentration av humant albumin	Acceptabelt volymintervall för tillsättning till 100 ml-infusionspåse för att få en koncentration av humant albumin på mellan 225 och 275 mikrogram/ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (0,57-0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (0,45-0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (0,12-0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (0,09-0,11 ml)

- b. Homogenisera den spädda lösningen varsamt på följande sätt:
- Vänd infusionspåsen upp och ned så att ingångsporten är placerad uppåt och knacka på portslangens sida för att säkerställa att all kvarvarande lösning rinner ned i bulklösningen.
 - Blanda varsamt genom att minst 5 gånger rotera den upp- och nedvända påsen 360 grader horisontellt. Skaka INTE infusionspåsen.
 - Upprepa (i) och (ii) ytterligare tre gånger.

Steg 2: Beredning av KIMMTRAK infusionsvätska, lösning

- c. Använd en 1 ml-spruta med steril nål till att dra upp erforderlig volym av KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml beroende på den dos som ska ges (visas i tabell 7 nedan) och tillsätt volymen till den beredda 100 ml-infusionspåsen innehållande 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, injektionsvätska, lösning plus humant albumin.
- d. Spola INTE nålen och sprutan vid överföringen. Kassera injektionsflaskan med ej använt KIMMTRAK i enlighet med gällande anvisningar. Bered inte fler än en dos från injektionsflaskan.

Tabell 7: Erforderlig volym KIMMTRAK som ska tillsättas infusionspåsen

Behandlingsdag	Dos (mikrogram) KIMMTRAK	Volym (ml) KIMMTRAK
Dag 1	20	0,10
Dag 8	30	0,15
Dag 15 och därefter varje vecka	68	0,34

- e. Blanda innehållet i infusionspåsen enligt det tillvägagångssätt som beskrivs i steg 1b.

Administrering

- Administrera KIMMTRAK endast som intravenös infusion.
- Administrera infusionen omedelbart över 15 till 20 minuter genom en därför avsedd intravenös slang. Ett sterilt infusionsaggregat med inbyggt icke-pyrogen lågproteinbindande 0,2-mikrometersfilter ska användas. Administrera allt innehåll i infusionspåsen med KIMMTRAK till patienten.
- Efter att infusionen av KIMMTRAK har slutförts ska infusionsslangen spolas med en adekvat volym steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, injektionsvätska, lösning, för att säkerställa att allt innehåll i infusionspåsen tillförs. Administrera inte KIMMTRAK som en intravenös stöddos eller bolus. Blanda inte KIMMTRAK med andra läkemedel och administrera inte andra läkemedel via samma intravenösa slang.

Förvaring av beredd infusionspåse

- KIMMTRAK innehåller inget konserveringsmedel. Den beredda infusionspåsen ska administreras inom 4 timmar från beredningen, infusionstiden inräknad. Under 4-timmarsfönstret ska infusionspåsen med KIMMTRAK hålla en temperatur under 30 °C.
- Om den inte administreras omedelbart ska infusionspåsen med KIMMTRAK förvaras i kylskåp vid 2 °C-8 °C i upp till 24 timmar från beredningen, inräknat tiden som krävs för att infusionspåsen ska uppnå rumstemperatur och administreras.
- Efter att infusionspåsen med KIMMTRAK har tagits ut ur kylskåpet får den inte kylas på nytt. Kassera oanvänd KIMMTRAK-lösning efter den rekommenderade förvaringstiden.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1630/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 01 april 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

AGC Biologics A/S
Vandtaarnsvej 83B,
DK-2860 Soeborg, Köpenhamn
Danmark

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan KIMMTRAK lanseras i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionsmetoder och övriga aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammet syftar till att lyfta fram övervakningsåtgärderna och underlätta snabb diagnos och behandling av cytokinfrisättningssyndrom (CRS) för att minska dess svårighetsgrad.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter som förväntas förskriva eller använda KIMMTRAK i varje medlemsstat där KIMMTRAK marknadsförs har tillgång till/förses med följande utbildningsmaterial:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Patientinformationspaket

Utbildningsmaterial för läkare:

- Produktresumén
- Behandlingsguide för hälso- och sjukvårdspersonal

Behandlingsguide för hälso- och sjukvårdspersonal:

- Närmare information om hur patienter ska övervakas vid de första tre infusionerna och efterföljande infusioner.
- Närmare information om hur risken för hypotoni associerad med CRS minimeras.
- Beskrivning av symtomen på CRS hos patienter som behandlas med KIMMTRAK, inklusive svårighetsgrad, frekvens, tid till debut, behandling och resolution.
- Närmare information om hur CRS ska behandlas baserat på svårighetsgrad, inklusive rekommendationen om administrering av premedicinering med kortikosteroider mot CRS av $\geq$ grad 2 som är ihållande eller återkommer eller CRS av grad 3.
- Beskrivning av EKG-schema och behandlingskrav baserat på EKG-resultaten.
- Rekommendation att noga övervaka patienter med hjärtsjukdom, förlängt QT-intervall och riskfaktorer för hjärtsvikt.
- Information om vikten av att informera patienterna om risken för CRS och att de omedelbart måste kontakta läkare eller sjuksköterska om de utvecklar symtom på CRS.
- Information om vikten av att rapportera biverkningar tillsammans med beskrivning av hur biverkningar rapporteras.

Patientinformationspaket:

- Bipacksedel
- Patientguide

Patientguide:

- Information om risken för CRS associerat med KIMMTRAK med en beskrivning av symtomen.
- Information om vikten av att omedelbart kontakta läkare eller sjuksköterska om patienten utvecklar symtom på CRS.
- Närmare information om vad patienten ska förvänta sig vad gäller övervakningsschemat.
- Information om vikten av att rapportera biverkningar tillsammans med beskrivning av hur biverkningar rapporteras.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
tebentafusp

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,5 ml injektionsflaska innehåller 100 mikrogram tebentafusp.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Citronsyramonohydrat (E330), dinatriumvätefosfat (E339), mannitol (E421), trehalos, polysorbat 20 (E432) och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.
Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2 °C-8 °C).
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1630/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml sterilt koncentrat
tebentafusp
i.v. efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning tebentafusp

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad KIMMTRAK är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges KIMMTRAK
3. Hur du ges KIMMTRAK
4. Eventuella biverkningar
5. Hur KIMMTRAK ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad KIMMTRAK är och vad det används för

KIMMTRAK innehåller den aktiva substansen **tebentafusp**. Tebentafusp är ett cancerläkemedel framställt av två sammanfogade proteiner. Ett av dessa proteiner känner igen och binder till ett antigen (målprotein) som kallas gp100. Höga nivåer av Gp100 återfinns i uveamelanomcancerceller. Det andra proteinet känner igen och binder till ett protein som kallas CD3. CD3 återfinns på vissa celler i kroppens immunsystem. Genom att binda till gp100 och CD3 aktiverar KIMMTRAK immunsystemet så att det känner igen och förstör cancercellerna.

KIMMTRAK används för att behandla vuxna med en sällsynt form av cancer i ögat som kallas **uvealt melanom**. Detta läkemedel används när uvealt melanom har växt trots lokal behandling eller har spridits till andra delar av kroppen.

2. Vad du behöver veta innan du ges KIMMTRAK

Använd inte KIMMTRAK om du är **allergisk** mot tebentafusp eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du inte är säker på om du är allergisk mot något av innehållsämnen, tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges KIMMTRAK.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska om alla dina medicinska tillstånd innan du ges KIMMTRAK, särskilt om du har följande:

- hjärtproblem inklusive en förändring i hjärtats elektriska aktivitet (förlängt QT-intervall).

Läkaren kan göra ett så kallat HLA-genotypningstest på ditt blod för att ta reda på om KIMMTRAK är lämpligt för dig.

Om du tar kortikosteroider för att behandla binjurensufficiens (Addisons sjukdom) ska du tala om det för läkaren innan du ges KIMMTRAK. Läkaren kan behöva justera kortikosteroiddosen under behandlingen med KIMMTRAK.

Tala omedelbart om för läkaren eller sjuksköterskan eller sök omedelbart vård om du får någon av följande biverkningar under eller efter behandlingen:

- feber, yrsel, svimningskänsla. Dessa symtom kan tyda på det allvarliga tillståndet **cytokinfrisättningssyndrom**. Andra symtom på cytokinfrisättningssyndrom är andningssvårigheter, illamående, kräkning, trötthet, muskelsmär, ledvärk, svullnad, lågt blodtryck, snabb puls eller huvudvärk.
- kliande hud, hudutslag, svårt nässelutslag (kliande svullnader under huden), fjällande hud eller svullnad i kroppen och/eller huden runt ögonen som kan vara symtom på **hudreaktioner**.
- hjärtproblem såsom snabba eller oregelbundna hjärtslag eller förändrad elektrisk aktivitet i hjärtat som kan orsaka allvarliga hjärtrytmrubbningar vilket kan yttra sig som hjärtklappning, andfåddhet, ostadighetskänsla, yrsel eller bröstsmärtor.

Läkaren eller sjuksköterskan kommer att övervaka dig med avseende på tecken och symtom på dessa reaktioner under och efter varje dos. Om du får svåra biverkningar kan behandlingen stoppas tillfälligt och återupptas när du mår bättre.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 18 års ålder. Detta därför att det finns begränsad information om hur bra det fungerar i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och KIMMTRAK

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

KIMMTRAK ska inte användas under graviditet om inte du och läkaren kommer överens om att nyttan med att ta detta läkemedel uppväger eventuella risker. Om du är kvinna och kan bli gravid kommer läkaren eller sjuksköterskan att göra ett graviditetstest på dig innan du påbörjar behandlingen med KIMMTRAK. Om du blir gravid under behandlingen med KIMMTRAK ska du omedelbart informera läkaren eller sjuksköterskan.

Preventivmetod

Om du är en fertil kvinna måste du använda effektiv preventivmetod (preventivmedel) för att undvika att bli gravid under behandlingen med KIMMTRAK och i minst 1 vecka efter den sista dosen. Diskutera de lämpligaste preventivmedlen med läkaren.

Amning

Du ska inte amma under behandling med KIMMTRAK. Det är okänt om KIMMTRAK passerar över i bröstmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att KIMMTRAK påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om du mår dåligt under behandlingen med detta läkemedel ska du inte köra eller använda maskiner förrän du mår bra igen.

KIMMTRAK innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du ges KIMMTRAK

En läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig detta läkemedel på ett sjukhus eller en öppenvårdsmiljö.

Du kanske får en vätskeinfusion (dropp) före varje infusion av KIMMTRAK för att bidra till att förebygga lågt blodtryck på grund av cytokinfrisättningssyndrom (se avsnitt 2 och 4).

Läkaren eller sjuksköterskan kommer att ge dig KIMMTRAK som en infusion (dropp) i en ven (intravenöst) under 15 till 20 minuter. Du kommer att få KIMMTRAK **en gång i veckan** så länge som läkaren anser att du har nytta av behandlingen.

Rekommenderad dos av KIMMTRAK är:

- Dag 1: 20 mikrogram
- Dag 8: 30 mikrogram
- Dag 15: 68 mikrogram
- Därefter en gång i veckan: 68 mikrogram

De första tre doserna kommer att ges på sjukhus. Du kommer att övervakas med avseende på biverkningar under behandlingen och i **minst 16 timmar** efter varje dos.

Om de första tre doserna inte orsakar några allvarliga eller svårhanterliga biverkningar kan du få efterföljande doser på en öppenvårdsmiljö. Du kommer att övervakas med avseende på biverkningar under behandlingen och i minst 60 minuter efter varje dos. Om du har fått KIMMTRAK-behandling i öppenvårdsmiljö i minst 3 månader utan avbrott som varat längre än 2 veckor kan övervakningstiden efter varje dos förkortas till minst 30 minuter.

Om du har missat ett besök vid vilket du skulle få nästa dos av KIMMTRAK ska du snarast möjligt kontakta läkaren eller sjuksköterskan för att få en ny besökstid.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för läkaren eller sjuksköterskan eller sök omedelbart vård om du får någon av följande biverkningar under eller efter behandlingen:

- feber, yrsel, svimningskänsla. Dessa symtom kan tyda på det allvarliga tillståndet cytokinfrisättningssyndrom. Andra symtom på cytokinfrisättningssyndrom är andningssvårigheter, illamående, kräkning, trötthet, muskelsmärta, ledvärk, svullnad, lågt blodtryck, snabb puls eller huvudvärk. Dessa symtom är vanligast efter de första tre infusionerna.
- kliande hud, hudutslag, svårt nässelutslag (kliande svullnader under huden), fjällande hud eller svullnad i kroppen och/eller huden runt ögonen som kan vara symtom på hudreaktioner. Dessa symtom är vanligast efter de första tre infusionerna.
- hjärtproblem såsom snabba eller oregelbundna hjärtslag eller förändrad elektrisk aktivitet i hjärtat som kan orsaka allvarliga hjärtrytmrubbningar, vilket kan yttra sig som hjärklappning, andfåddhet, ostadighetskänsla, yrsel eller bröstsmärtor.

Andra biverkningar

Tala om för läkaren om du får någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Minskad aptit
- Myrkrypningar, stickningar eller domningar i någon kroppsdel
- Hosta
- Diarré

- Förstoppning
- Matsmältningsproblem
- Magsmärtor
- Frossa
- Sömnsvårigheter (insomni)
- Influensaliknande symtom
- Oförmåga att sova
- Värmevallningar i huden
- Högt blodtryck
- Torr hud
- Förändringar i hudfärgen
- Hudrodnad
- Minskad nivå av fosfat i blodet
- Minskad nivå av magnesium i blodet
- Minskad nivå av natrium i blodet
- Minskad nivå av kalcium i blodet
- Minskad nivå av kalium i blodet
- Minskad nivå av hemoglobin i blodet
- Ökade nivåer av leverenzymmer i blodet, vilket kan vara ett tecken på leverproblem
- Ökade nivåer av bilirubin i blodet, vilket kan vara ett tecken på leverproblem
- Ökade nivåer av bukspottkörtelenzymet lipase i blodet, vilket kan vara ett tecken på problem med bukspottkörteln
- Minskad nivå av vita blodkroppar i blodet
- Smärta i rygg, armar eller ben

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Infektion i näsa och hals
- Smärta i mun och hals
- Hårfall
- Kraftiga svettningar under natten
- Oro
- Förändringar av smakupplevelsen
- Förändrade eller oregelbundna hjärtslag
- Andfäddhet
- Muskelspasmer
- Ökad nivå av bukspottkörtelenzymet amylas i blodet
- Ökad nivå av kreatinin i blodet, vilket kan vara ett tecken på njurproblem
- Ökad nivå av leverenzymet gammaglutamyltransferas i blodet
- Ökad nivå av vita blodkroppar i blodet
- Ökad nivå av leverenzymmer i blodet
- Ökad nivå av alkaliskt fosfat i blodet
- Ökad nivå av glukos i blodet

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Ökade nivåer av kalium, fosfat och urinsyra i blodet, vilket är tecken på döende cancerceller
- Obehag eller smärta i bröstet, vilket kan vara ett tecken på hjärtproblem
- Hjärtsvikt (andfäddhet, obehag i bröstet, svullnad i ben och vristar)
- Förändrad elektrisk aktivitet i hjärtat som kan leda till allvarlig hjärtrytmrubbning.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur KIMMTRAK ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnad injektionsflaska ska förvaras vid 2 °C-8 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Om den beredda infusionen inte används omedelbart kan den förvaras vid under 30 °C i upp till 4 timmar eller vid 2 °C-8 °C i 24 timmar från tidpunkten för beredning/spädning till avslutad administrering.

Använd inte detta läkemedel om du märker synliga tecken på försämring (d.v.s. partiklar, missfärgning).

Spara inte oanvänt läkemedel för senare användning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tebentafusp. Varje 0,5 ml injektionsflaska innehåller 100 mikrogram tebentafusp.
- Övriga innehållsämnen är citronsyramonohydrat (E330), dinatriumvätefosfat (E339), mannitol (E421), trehalos, polysorbat 20 (E432) och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

KIMMTRAK koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat), är en klar, färglös till svagt gulaktig lösning i en endosinjektionsflaska.

Förpackningsstorleken är 1 injektionsflaska av glas per kartong.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Immunocore Ireland Limited

Ирландия/Irsko/Irland/Iρλανδία/Iirimaa/Irlanti/Irl-
ande/Irsko/Írország/Írland/Irlanda/Airija/Īrija/L-
Irlanda/Ierland/Irlandia/Írsko/Irsko

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

EL:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens
webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Viktigt: Läs produktresumén före användning.

Allmänna försiktighetsåtgärder

Infusionsvätskan, lösningen, ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med användning av lämplig
aseptisk teknik under all hantering av detta läkemedel.

Slutna system för läkemedelsöverföring (CSTD) får inte användas vid dosberedning av KIMMTRAK
infusionsvätska, lösning.

Parenterala läkemedel och infusionspåsar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och
missfärgning före administrering i den mån lösningen och behållaren medger det.

Beredning

KIMMTRAK måste spädas före intravenös administrering. Varje injektionsflaska med KIMMTRAK
är endast avsedd för engångsbruk. Skaka INTE injektionsflaskan med KIMMTRAK.

Se till att följande material finns till hands när KIMMTRAK ska beredas för administrering:

- 1 ml sterila sprutor med 2 decimalers gradering.
- Sterila nålar.
- Humant albumin; använd en koncentration som finns tillgänglig lokalt. Lokala koncentrationer
inkluderar men är inte begränsade till 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- En 100 ml-infusionspåse innehållande 9 mg/l (0,9 %) natriumklorid, injektionsvätska, lösning.
 - Infusionspåsen ska vara tillverkad av polyolefiner (PO) [t.ex. polyetylen (PE) och
polypropylen (PP)] eller polyvinylklorid (PVC).

- Ett sterilt infusionsaggregat med inbyggt icke-pyrogen lågproteinbindande 0,2-mikrometersfilter för administrering av den färdiga infusionspåsen.

Spädning och administrering

En 2-stepsprocess krävs för beredningen av den färdiga KIMMTRAK-dosen:

Steg 1: Förbered infusionspåsen

Förbered infusionspåsen med aseptisk teknik enligt följande:

- Använd en 1 ml-spruta med steril nål och dra upp den beräknade volymen av humant albumin i sprutan (se tabell 1 nedan) och tillsätt volymen till den 100 ml-infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att få en slutlig koncentration av humant albumin på mellan 225 och 275 mikrogram/ml.

Tabell 1: Exempel på koncentration av humant albumin och acceptabla uppdragningsvolym

Koncentration av humant albumin	Acceptabelt volymintervall för tillsättning till 100 ml-infusionspåse för att få en koncentration av humant albumin på mellan 225 och 275 mikrogram/ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (0,57-0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (0,45-0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (0,12-0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (0,09-0,11 ml)

- Homogenisera den spädda lösningen varsamt på följande sätt:
 - Vänd infusionspåsen upp och ned så att ingångsporten är placerad uppåt och knacka på portslangens sida för att säkerställa att all kvarvarande lösning rinner ned i bulklösningen.
 - Blanda varsamt genom att minst 5 gånger rotera den upp- och nedvända påsen 360 grader horisontellt. Skaka INTE infusionspåsen.
 - Upprepa (i) och (ii) ytterligare tre gånger.

Steg 2: Beredning av KIMMTRAK infusionsvätska, lösning

- Använd en 1 ml-spruta med steril nål till att dra upp erforderlig volym av KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml beroende på den dos som ska ges (visas i tabell 2 nedan) och tillsätt volymen till den beredda 100 ml-infusionspåsen innehållande 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, injektionsvätska, lösning, plus humant albumin.
- Spola INTE nålen och sprutan vid överföringen. Kassera injektionsflaskan med ej använt KIMMTRAK i enlighet med gällande anvisningar. Bered inte fler än en dos från injektionsflaskan.

Tabell 2: Erforderlig volym KIMMTRAK som ska tillsättas infusionspåsen

Behandlingsdag	Dos (mikrogram) KIMMTRAK	Volym (ml) KIMMTRAK
Dag 1	20	0,10
Dag 8	30	0,15
Dag 15 och därefter varje vecka	68	0,34

- Blanda innehållet i infusionspåsen enligt det tillvägagångssätt som beskrivs i steg 1b.

Administrering

- Administrera KIMMTRAK endast som intravenös infusion.

- Administrera infusionen omedelbart över 15 till 20 minuter genom en därför avsedd intravenös slang. Ett sterilt infusionsaggregat med inbyggt icke-pyrogen lågproteinbindande 0,2-mikrometersfilter ska användas. Administrera allt innehåll i infusionspåsen med KIMMTRAK till patienten.
- Efter att infusionen av KIMMTRAK har slutförts ska infusionsslangen spolas med en adekvat volym steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, injektionsvätska, lösning, för att säkerställa att allt innehåll i infusionspåsen tillförs. Administrera inte KIMMTRAK som en intravenös stöddos eller bolus. Blanda inte KIMMTRAK med andra läkemedel och administrera inte andra läkemedel via samma intravenösa slang.

Förvaring av beredd infusionspåse

- KIMMTRAK innehåller inget konserveringsmedel. Den beredda infusionspåsen ska administreras inom 4 timmar från beredningen, infusionstiden inräknad. Under 4-timmarsfönstret ska infusionspåsen med KIMMTRAK hålla en temperatur under 30 °C.
- Om den inte administreras omedelbart ska infusionspåsen med KIMMTRAK förvaras i kylskåp vid 2 °C-8 °C i upp till 24 timmar från beredningen, inräknat tiden som krävs för att infusionspåsen ska uppnå rumstemperatur och administreras.
- Efter att infusionspåsen med KIMMTRAK har tagits ut ur kylskåpet får den inte kylas på nytt. Kassera oanvänd KIMMTRAK-lösning efter den rekommenderade förvaringstiden.