

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett 0,5 ml hetteglass inneholder 100 mikrogram tebentafusp tilsvarende en konsentrasjon på 200 mikrog/ml før fortykning.

Tebentafusp er et fusjonsprotein som produseres ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i *Escherichia coli*-celler.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar, fargeløs til lett gulaktig oppløsning i et hetteglass med én dose.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

KIMMTRAK er indisert som monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

KIMMTRAK skal administreres under ledelse og tilsyn av en lege med erfaring i bruken av legemidler mot kreft, og som er forberedt på å håndtere cytokinfrigjøringssyndrom i et miljø hvor fasiliteter for full gjenopplivning er umiddelbart tilgjengelig. Det anbefales sykehusinnleggelse for minimum de tre første infusjonene av KIMMTRAK (se pkt. 4.4).

Pasienter behandlet med KIMMTRAK skal ha HLA-A*02:01-genotype fastslått ved hjelp av en hvilken som helst validert HLA-genotypinganalyse.

Dosering

Den anbefalte dosen av KIMMTRAK er 20 mikrogram på dag 1, 30 mikrogram på dag 8, 68 mikrogram på dag 15 og deretter 68 mikrogram én gang i uken (se pkt. 6.6). Behandling med KIMMTRAK bør fortsette så lenge det er klinisk gunstig for pasienten og det er fravær av uakseptable toksisiteter (se pkt. 5.1).

Premedisinering

For å minimere risikoen for hypotensjon knyttet til cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) skal intravenøs væske administreres før oppstart av KIMMTRAK-infusjon, basert på klinisk vurdering og pasientens volumstatus.

For pasienter med allerede eksisterende binyrebarksvikt på vedlikeholdsdose av systemiske kortikosteroider, bør det vurderes å justere kortikosteroiddosen for å håndtere risikoen for hypotensjon.

Dosejusteringer

Ingen dosereduksjoner av KIMMTRAK anbefales. KIMMTRAK skal holdes tilbake eller seponeres for å håndtere bivirkninger som beskrevet i tabell 1 og tabell 2.

Hvis CRS mistenkes, skal symptomene identifiseres og raskt håndteres i henhold til anbefalingene i tabell 1. Se tabell 2 for retningslinjer for håndtering av akutte hudreaksjoner.

Tabell 1: Veiledning for CRS-gradering og håndtering

CRS-grad*	Håndtering
Grad 1 Temperatur ≥ 38 °C Ingen hypotensjon eller hypoksi	<ul style="list-style-type: none">• Fortsett behandling og gi symptomatisk støtte. Overvåk for eskalering i CRS-alvorlighetsgrad.
Grad 2 Temperatur ≥ 38 °C Hypotensjon som responderer på væsker og ikke krever vasopressorer Oksygenkrav omfatter nesekateter med lav strømning (tilførsel av oksygen ≤ 6 l/min) eller oksygen med maske et lite stykke fra ansiktet (blow-by)	<ul style="list-style-type: none">• Fortsett behandling og administrer bolusdoser av intravenøse væsker og oksygen via nesekateter med lav flow eller oksygen med maske et lite stykke fra ansiktet (blow-by) ved behov.• Hvis hypotensjon og hypoksi ikke forbedres innen 3 timer eller CRS forverres, skal høydose intravenøs kortikosteroid administreres (f.eks. 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller tilsvarende).• Ved vedvarende CRS av grad 2 (varer 2–3 timer) eller tilbakevendende CRS (forekomst av CRS av \geq grad 2 med mer enn én dose), skal det premedisineres med kortikosteroid (f.eks. deksametason 4 mg eller tilsvarende) minst 30 minutter før neste dose

CRS-grad*	Håndtering
<p>Grad 3 Temperatur ≥ 38 °C</p> <p>Krever en vasopressor med eller uten vasopressin</p> <p>Krever nesekateter med høy flow (oksygentilførsel > 6 l/min), ansiktsmaske eller ikke-rebreathermaske eller Venturi-maske</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hold KIMMTRAK tilbake til CRS og følgesykdom har gått tilbake • Administrer høydose intravenøs kortikosteroid (f.eks. 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller tilsvarende). • Administrer tocilizumab etter behov <ul style="list-style-type: none"> - Pasientvekt ≤ 30 kg: 12 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time - Pasientvekt ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (maksimal dose 800 mg) • Gjenoppta KIMMTRAK ved samme dosenivå (dvs. ikke eskaler dersom det oppsto CRS av grad 3 under første doseeskalering. Gjenoppta eskalering når dosen tolereres) • Ved CRS av grad 3 skal det premedisineres med kortikosteroid (f.eks. deksametason 4 mg eller tilsvarende) minst 30 minutter før neste dose
<p>Grad 4 Temperatur ≥ 38 °C</p> <p>Krever flere vasopressorer (unntatt vasopressin) Krever overtrykk (f.eks. CPAP, BiPAP, intubering og mekanisk ventilering).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer KIMMTRAK permanent • Administrer intravenøs kortikosteroid (f.eks. 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller tilsvarende)

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

Tabell 2: Anbefalt håndtering og dosemodifikasjoner for akutte hudreaksjoner

Bivirkninger	Alvorlighetsgrad^a	Håndtering
Akutte hudreaksjoner (se pkt. 4.4)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Hold KIMMTRAK tilbake inntil grad ≤ 1 eller baseline. • Administrer anti-pruritisk regime (f.eks. ikke-beroligende, langtidsvirkende antihistamin) • Administrer topisk kortikosteroidbehandling for symptomatisk utslett som ikke responderer på anti-pruritisk regime. • Administrer systemiske steroider ved vedvarende symptomer • Gjenoppta eskalering av KIMMTRAK hvis nåværende dosenivå er mindre enn 68 mikrog, eller gjenoppta ved samme dosenivå hvis doseeskalering er fullført
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Hold KIMMTRAK tilbake inntil grad ≤ 1 eller baseline. • Administrer topisk kortikosteroid og orale kortikosteroider • Vurder intravenøst kortikosteroid (f.eks. metylprednisolon 2 mg/kg/dag eller tilsvarende) ved vedvarende symptomer som ikke responderer på orale steroider • Gjenoppta KIMMTRAK ved samme dosenivå (dvs. ikke eskaler dersom det oppsto hudreaksjoner av grad 3 under første doseeskalering. Gjenoppta eskalering når dosen tolereres)
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer KIMMTRAK permanent • Administrer intravenøs kortikosteroid (f.eks. metylprednisolon 2 mg/kg/dag eller tilsvarende)

^a Basert på CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versjon 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av KIMMTRAK hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (≥ 65 år).

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på analyser av sikkerhet og effekt er ikke dosejustering nødvendig hos pasienter med mild til moderat nyredysfunksjon. Det kan ikke gis doseanbefalinger for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av mangel på farmakokinetiske data. Det skal derfor utvises forsiktighet, og det skal overvåkes nøye, ved dosering hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pasienter med tidligere hjertesykdom

KIMMTRAK har ikke blitt studert hos pasienter med tidligere alvorlig hjertesykdom. Pasienter med hjertesykdom, QT-forlengelse og risiko for hjertesvikt bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

KIMMTRAK er til intravenøs bruk. Den anbefalte infusjonsperioden er 15 til 20 minutter.

KIMMTRAK skal fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som inneholder humant albumin for intravenøs infusjon. Hvert hetteglass med KIMMTRAK er kun tiltenkt for bruk som én dose. KIMMTRAK-hetteglasset skal ikke ristes.

For instruksjoner om fortynning og administrering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Tre første behandlingsdoser

De tre første dosene av KIMMTRAK skal administreres på et sykehus hvor tegn og symptomer på CRS skal overvåkes over natten i minst 16 timer. Vitale tegn skal overvåkes før dosering og minst hver 4. time inntil symptomene er borte. Hvis det er klinisk indisert, skal det overvåkes hyppigere eller sykehusinnleggelsen forlenges.

Hvis pasienter opplever hypotensjon av grad 3 eller 4 under noen av de tre første KIMMTRAK-infusjonene, skal pasientene overvåkes hver time i minst 4 timer i poliklinisk setting for de neste tre infusjonene.

Etterfølgende behandlingsdoser

Etter at et dosenivå på 68 mikrog tolereres (dvs. fravær av hypotensjon av grad ≥ 2 som krever medisinsk intervensjon), kan etterfølgende doser administreres i egnede polikliniske miljøer. Pasienter skal observeres i minst 60 minutter etter hver infusjon. For pasienter som har fått poliklinisk behandling med KIMMTRAK i minst 3 måneder, og ikke har opplevd noen avbrudd i mer enn 2 uker, kan poliklinisk overvåking etter infusjon reduseres til minimum 30 minutter for etterfølgende doser.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

De fleste pasienter opplevde CRS etter infusjoner av tebentafusp. CRS-diagnosen var oftest basert på pyreksi etterfulgt av hypotensjon og sjeldnere hypoksi. Andre vanlige observerte symptomer med CRS omfattet frysninger, kvalme, oppkast, fatigue og hodepine.

I de fleste tilfellene startet CRS på infusjonsdagen med median tid til bedring på 2 dager. Pyreksi ble registrert i nesten alle tilfeller av CRS, og hos disse pasientene forekom det som regel en økning i kroppstemperatur innen de første 8 timene etter infusjon av tebentafusp. CRS førte sjelden (1,2 %) til seponering av behandling.

Pasienter skal overvåkes for tegn eller symptomer på CRS i minst 16 timer etter de tre første infusjonene av tebentafusp på sykehus med umiddelbar tilgang til legemidler og gjenopplivningsutstyr for å håndtere CRS. Hvis CRS observeres, skal behandling med støttende pleie, inkludert antipyretika, intravenøse væsker, tocilizumab eller kortikosteroider, raskt settes i gang for å unngå eskalering til alvorlige eller livstruende hendelser, og overvåkingen skal fortsette inntil bedring.

Ved etterfølgende doser skal pasienter overvåkes nøye etter behandling for tidlig identifisering av tegn og symptomer på CRS (se pkt. 4.2, Administrasjonsmåte). Pasienter med komorbiditeter, inkludert kardiovaskulære sykdommer, kan ha økt risiko for følgesykdommer assosiert med CRS.

Behandling med tebentafusp har ikke blitt studert hos pasienter med klinisk signifikant hjertesykdom (se pkt. 5.1). Avhengig av hvor vedvarende og alvorlig CRS er, skal behandlingen med tebentafusp holdes tilbake eller seponeres (se pkt. 4.2, tabell 1).

Akutte hudreaksjoner

Akutte hudreaksjoner har blitt rapportert med infusjon av tebentafusp, noe som kan være basert på virkningsmekanismen og gp100-ekspressjon i normale melanocytter i huden. Akutte hudreaksjoner innebærer hovedsakelig utslett, pruritus, erytem og kutant ødem (se pkt. 4.8).

Akutte hudreaksjoner oppsto som regel etter hver av de tre første infusjonene av tebentafusp og fikk lavere alvorlighetsgrad og hyppighet over tid. De fleste symptomene løste seg uten noe systemisk kortikosteroid eller langsiktig følgesykdom.

Akutte hudreaksjoner kan behandles med antihistaminer og topiske kortikosteroider. Ved vedvarende eller alvorlige symptomer skal systemiske steroider vurderes. Håndtering av tegn og symptomer på hudreaksjoner kan kreve midlertidige forsinkelser av etterfølgende behandling med tebentafusp (se pkt. 4.2, tabell 2).

Hjertesykdom

Hjarterelaterte hendelser, som sinustakykardi og arytmier, er observert hos pasienter som har fått tebentafusp-behandling (se pkt. 4.8). Pasienter med allerede eksisterende kardiovaskulære lidelser kan ha økt risiko for følgesykdommer forbundet med CRS, og bør overvåkes nøye. Alle pasienter med tegn eller symptomer som stemmer overens med hjarterelaterte hendelser, bør evalueres og behandles umiddelbart. I tillegg bør passende behandling gis for underliggende CRS som en utløsende faktor.

Tilfeller av forlengelse av QT-intervall ble rapportert etter tebentafusp-behandling (se pkt. 4.8). Tebentafusp-behandling bør administreres med forsiktighet hos pasienter som har en historie med, eller er disponert for, forlengelse av QT-intervallet, og hos pasienter som tar legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet.

Det bør tas et elektrokardiogram (EKG) av alle pasienter før og etter tebentafusp-behandling i løpet av de første 3 ukene av behandlingen, og deretter som klinisk indisert. Hvis QTcF overstiger 500 msek eller øker med ≥ 60 msek fra baseline-verdien, skal tebentafusp-behandlingen holdes tilbake, og pasienten skal behandles for eventuelle underliggende utløsende faktorer, inkludert elektrolyttavvik. Behandlingen med tebentafusp skal gjenopptas når QTcF-intervallet forbedres til < 500 msek, eller er < 60 msek fra baseline-verdien. Avhengig av vedvarenhet og alvorlighetsgrad av hjerterelatert hendelse og eventuell assosiert CRS, skal behandlingen med tebentafusp holdes tilbake eller seponeres (se pkt. 4.2, tabell 1).

Prevensjonsmiddel

Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under og i minst 1 uke etter siste dose av tebentafusp-behandlingen (se pkt. 4.6)

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml og er så godt som «natriumfritt»

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det har ikke blitt utført noen formelle legemiddelinteraksjonsstudier med tebentafusp.

Initiering av tebentafusp-behandling forårsaker forbigående frigjøring av cytokiner som kan undertrykke CYP450-enzymet. Den høyeste risikoen for legemiddelinteraksjoner er i løpet av de første 24 timene av de tre første dosene av tebentafusp hos pasienter som får CYP450-substrater samtidig, spesielt dem med et smalt terapeutisk vindu. Disse pasientene skal overvåkes for toksisitet (f.eks. warfarin) eller legemiddelkonsentrasjoner (f.eks. ciklosporin). Dosen med legemidler som gis samtidig, skal justeres etter behov.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjonsmiddel

Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling med tebentafusp og i minst 1 uke etter siste dose med tebentafusp.

Graviditet

Det finnes ingen data på bruk av tebentafusp hos gravide kvinner. Reproduksjonsstudier med dyr har ikke blitt utført med tebentafusp (se pkt. 5.3).

Tebentafusp er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Graviditetsstatusen hos fertile kvinner skal kontrolleres før behandling med tebentafusp igangsettes.

Amming

Det er ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av tebentafusp/metabolitter i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med tebentafusp.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier har blitt utført med tebentafusp (se pkt. 5.3). Virkningen av tebentafusp på fertiliteten til menn og kvinner er ikke kjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tebentafusp har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste negative legemiddelreaksjonene hos pasienter som ble behandlet med KIMMTRAK, var cytokinfrigjøringsyndrom (88 %), utslett (85 %), pyreksi (79 %), pruritus (72 %), fatigue (66 %), kvalme (56 %), frysninger (55 %), abdominalsmerte (49 %), ødem (49 %), hypo-/hyperpigmentering (48 %), hypotensjon (43 %), tørr hud (35 %), hodepine (32 %) og oppkast (34 %).

Bivirkninger førte til permanent seponering hos 4 % av pasientene som fikk KIMMTRAK. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av KIMMTRAK, var cytokinfrigjøringsyndrom.

Bivirkninger som førte til minst ett doseavbrudd, forekom hos 26 % av pasientene behandlet med KIMMTRAK (dosert ukentlig) og førte til en median av én dose som ble hoppet over. Bivirkninger som krevde doseavbrudd hos ≥ 2 % av pasientene, omfattet fatigue (3 %, grad 1-3), pyreksi (2,7 %, grad 1-3), økt alaninaminotransferase (2,4 %, grad 1-4), økt aspartataminotransferase (2,4 %, grad 1-3), abdominalsmerte (2,1 %, grad 1-3) og økt lipase (2,1 %, grad 1-3).

Bivirkninger som førte til minst én doseendring, forekom hos 4,2 % av pasientene i gruppen behandlet med KIMMTRAK. Bivirkninger som krevde doseendring hos ≥ 1 % av pasientene, var cytokinfrigjøringsyndrom (1,9 %; grad 1-3) og hypotensjon (1,1 %; grad 2-4).

Bivirkningstabell

Tabell 3 oppsummerer bivirkninger som oppsto hos 378 pasienter med metastatisk uvealt melanom fra to kliniske studier (IMCgp100-102 og IMCgp100-202) som fikk det anbefalte doseregimet for KIMMTRAK på 20 mikrogram på dag 1, 30 mikrogram på dag 8 og 68 mikrogram på dag 15 og deretter 68 mikrogram ukentlig.

Frekvensen av bivirkningene er oppført etter MedDRA-organklasser i henhold til de foretrukne begrepene. Frekvensen av forekomsten av bivirkninger er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Bivirkningene presenteres i en rekkefølge med synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

Tabell 3: Bivirkninger hos pasienter behandlet med monoterapi av KIMMTRAK

	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	Nasofaryngitt
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært vanlige	Cytokinfrigjøringsyndrom ¹
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Nedsatt appetitt, hypomagnesemi, hyponatremi, hypokalsemi, hypokalemi
Mindre vanlige	Tumorlysesyndrom
Psykiatriske lidelser	
Svært vanlige	Insomni
Vanlige	Angst
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine ² , svimmelhet, parestesi
Vanlige	Smaksforstyrrelse
Hjertesykdommer	
Svært vanlige	Takykardi ²
Vanlige	Arytmi ² , atrieflimmer ²

Mindre vanlige	Angina pectoris ² , hjertesvikt ²
Karsykdommer	
Svært vanlige	Hypotensjon ² , rødming, hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Hoste, dyspné
Vanlige	Orofaryngeal smerte, hypoksi ²
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme ² , oppkast ² , diaré, abdominalsmerter, forstoppelse, dyspepsi
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett, pruritus, tørr hud, hypo-/hyperpigmentering ⁴ , erytem
Vanlige	Alopesi, nattsvette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Artralgi, ryggsmarter, myalgi, smerter i ekstremiteter
Vanlige	Muskelspasme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Pyreksi ² , fatigue ³ , frysninger ² , ødem ⁵ , influensalignende sykdom
Undersøkelser	
Svært vanlige	Økning i aspartataminotransferase, økning i alaninaminotransferase, økning av bilirubin i blodet, økning av lipase, anemi, reduksjon i antall lymfocytter, reduksjon av fosfat i blodet, økning av kreatinin i blodet
Vanlige	Økt amylase, økning i gammaglutamyltransferase, økt antall hvite blodceller, økning av alkalisk fosfatase i blodet, økt blodglukose
Mindre vanlige	QT-forlenget elektrokardiogram

¹ CRS ble bedømt ved hjelp av *ASTCT consensus grading of CRS criteria* (Lee et.al 2019). Bedømt CRS gis i stedet for utprøverrapportert CRS.

² Noen av hendelsene kan være assosiert med CRS eller kan være isolerte rapporterte hendelser.

³ Inkluderer fatigue og asteni.

⁴ Inkluderer ervervet achromotrichia, efelider, misfarging av øyevipper, hypopigmentering av øyevipper, endringer i hårfarge, lentigo, pigmenteringsforstyrrelse, retinal depigmentering, huddepigmentering, misfarging av huden, hudhyperpigmentering, hudhypopigmentering, solar lentigo, vitiligo.

⁵ Inkluderer øyeødem, øyehevelse, øyelokksødem, periorbital hevelse, periorbitalt ødem, hevelse i øyelokk, faryngealt ødem, leppeødem, leppehevelse, ansiktsødem, generalisert ødem, lokalisert ødem, ødem, perifert ødem, perifer hevelse, hevelse, ansiktshvelse.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

I den kliniske studien IMCgp100-202 oppsto cytokinfrigjøringsyndrom (bedømt basert på *ASTCT consensus grading* 2019) hos 89 % av KIMMTRAK-behandlede pasienter. Den totale forekomsten av CRS omfattet 12 % hendelser av grad 1, 76 % hendelser av grad 2 og 0,8 % hendelser av grad 3. De vanligste observerte symptomer med CRS omfattet frysninger, kvalme, oppkast, fatigue, hypotensjon og hodepine. Hendelser av grad 3 som kan observeres i forbindelse med CRS, omfatter takykardi, hypoksi, angina pectoris, atrieflutter og dysfunksjon i venstre ventrikkle.

De fleste (84 %) CRS-episodene startet på infusjonsdagen. Median tid til bedring fra CRS var 2 dager.

CRS førte sjelden (1,2 %) til seponering av behandling. Alle CRS-symptomer var reversible og ble for det meste håndtert med intravenøse væsker, antipyretika eller en enkel dose med et kortikosteroid. To pasienter (0,8 %) mottok tocilizumab.

Se pkt. 4.2, tabell 1 for klinisk håndtering av CRS.

Akutte hudreaksjoner

I studien IMCgp100-202 oppsto akutte hudreaksjoner hos 91 % av pasientene som ble behandlet med KIMMTRAK, inkludert utslett av en hvilken som helst grad (83 %), pruritis (69 %), erytem (25 %) og kutant ødem (27 %). De fleste hudreaksjonene var av grad 1 (28 %) eller 2 (44 %) og noen pasienter behandlet med KIMMTRAK opplevde hendelser av grad 3 (21 %). Blant pasienter med observert utslett, opplevde pasienter ofte utslett (55 %), makulopapuløst utslett (31 %) og hudeksfoliasjon (21 %). Bivirkninger i form av utslett av grad 3 ble rapportert hos 5 % av pasientene og omfattet utslett (2,4 %) og makulopapuløst utslett (1,6 %).

Akutte hudreaksjoner oppsto som regel etter hver av de tre første KIMMTRAK-infusjonene med en synkende frekvens av reaksjon av \geq grad 3 (dose 1; 17 %, dose 2; 10 %, dose 3; 8 %, dose 4; 3 %). Median tid til debut av akutte hudreaksjoner var 1 dag hos pasienter behandlet med KIMMTRAK, og median tid til forbedring til \leq grad 1 var 6 dager.

Se pkt. 4.2, tabell 2 for klinisk håndtering av akutte hudreaksjoner.

Forhøyet nivå av leverenzymmer

I studien IMCgp100-202 der 95 % av pasientene hadde allerede eksisterende levermetastaser, ble økning i ALAT/ASAT til \geq grad 1 observert hos 65 % av pasienter behandlet med KIMMTRAK. Forhøyede nivåer av bilirubin har blitt rapportert hos 27 % av pasienter, og det ble primært forbundet med økning i størrelsen av levermetastasen. De fleste ALAT-/ASAT-forhøyelsene av grad 3 eller 4 oppsto som regel innen de første 3 KIMMTRAK-infusjonene. De fleste pasientene som opplevde ALAT-/ASAT-forhøyelsene, opplevde forbedring til \leq grad 1 innen 7 dager.

Immunogenisitet

Anti-legemiddel-antistoffer (ADA) mot tebentafusp som har oppstått som følge av behandling, ble registrert hos 33 % og 29 % av pasientene som fikk tebentafusp på tvers av henholdsvis studie IMCgp100-102 og studie IMCgp100-202. Median debuttid til ADA-dannelse var 6 til 9 uker etter oppstart av tebentafuspbehandling.

Det var ingen bevis for at ADA påvirket sikkerhet eller effekt av tebentafusp, selv om det lille antallet pasienter som utviklet ADA med høyt titer, utelukker at man kan trekke en sikker konklusjon om den kliniske effekten.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen informasjon om overdosering med tebentafusp. Ved overdosering skal pasienter overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: ennå ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Tebentafusp er et bispesifikt fusjonsprotein som består av en T-cellereseptor (TCR; målrettende domene) sammensmeltet på et CD3 (klynge av differensiering 3-effektordomene) målrettet mot antistoffragmenter. TCR-enden bindes med høy affinitet til et gp100-peptid som presenteres av humant leukocyttantigen – A*02:01 (HLA-A*02:01) på celleoverflaten til uveale melanom-tumorceller, og effektordomenet bindes til CD3-reseptoren på den polyklonale T-cellen.

En immunsynapse dannes når det TCR-målrettende domenet til tebentafusp bindes til uveale melanom-celler og CD3-effektordomenet bindes til polyklonale T-celler. Denne immunsynapsen resulterer i om dirigering og aktivering av polyklonale T-celler uavhengig av den opprinnelige TCR-spesifisiteten. Tebentafusp-aktiverte polyklonale T-celler frigjør inflammatoriske cytokiner og cytolytiske proteiner som fører til direkte lyses av uveale melanom-tumorceller.

Farmakodynamiske effekter

Forbigående og klinisk ikke-signifikant reduksjon i lymfocytantall i blodet ble observert etter behandling med tebentafusp. Lymfocytter ble redusert dagen etter de første 3 dosene og returnerte til baseline før etterfølgende doser.

Etter behandling med tebentafusp ble midlertidige økninger i serumnivåene av proinflammatoriske cytokiner og kjemokiner observert i prøver tatt etter de tre første dosene. Toppnivåer ble observert mellom 8 til 24 timer etter behandling med tebentafusp, og nivåene returnerte til baseline før etterfølgende doser.

Klinisk effekt og sikkerhet

Studie IMCgp100-202: Tidligere ubehandlet metastatisk uvealt melanom

IMCgp100-202-studien var en randomisert, åpen, multisenterstudie med HLA-A*02:01-positive pasienter med metastatisk uvealt melanom som ikke hadde fått systemisk behandling tidligere. Pasienter kunne ikke ha fått systemisk behandling tidligere eller lokalisert (leverrettet) behandling for metastatisk uvealt melanom, bortsett fra en tidligere kirurgisk reseksjon av oligometastatisk sykdom. Pasienter ble ekskludert for tilstedeværelse av symptomatiske eller ubehandlede hjernemetastaser, symptomatisk kongestiv hjertesvikt, QT-intervall korrigert av Fredericias formel (QTcF) > 470 msek eller medfødt langt QT-syndrom, hjerteinfarkt eller ustabil angina pectoris under 6 måneder før behandlingsoppstart.

Pasienter ble randomisert (2:1) til å motta tebentafusp ukentlig via intravenøs infusjon i henhold til det anbefalte intra-pasient-doseringsregime i pkt. 4.2 eller utprøverens foretrukne behandling (pembrolizumab, ipilimumab eller dacarbazin) ved de godkjente dosene for disse stoffene inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Pasienter kunne få behandling med tebentafusp, pembrolizumab eller ipilimumab utover sykdomsprogresjon hvis pasientene var klinisk stabile, får klinisk fordel av det og ikke viste noen tegn på uakseptabel toksisitet etter utprøverens skjønn. Det var tillatt med pauser i behandlingen på opptil 2 uker sammenhengende. Randomisering ble stratifisert av laktatdehydrogenasestatus (LDH), en kjent prognostisk faktor for ikke-resektabelt eller metastatisk UM.

Det primære effektutfallet var total overlevelse (OS) hos alle pasienter randomisert i studien. Tumorvurderinger ble utført hver 12. uke. Andre effektutfall var utprøver-vurdert progresjonsfri overlevelse (PFS). Totalt 378 pasienter ble randomisert; 252 til den tebentafusp-behandlede gruppen og 126 til gruppen som fikk utprøverens foretrukne behandling (pembrolizumab: 82 %; ipilimumab: 12 %; eller dacarbazin: 6 %). Median alder var 64 år (område 23 til 92 år); der 49,5 % av pasientene \geq 65 år, 87 % var hvite, 50 % var kvinner. Baseline ECOG-ytelsesstatus var 0 (72 %) eller 1 (20,4 %) eller 2 (0,3 %), 36 % hadde forhøyet LDH-nivå og 95 % hadde levermetastaser.

I denne studien, IMCgp100-202, mottok 43 % av pasientene behandling utover progresjon med tebentafusp uten noen nye sikkerhetssignaler identifisert. Median varighet av tebentafusp-behandling utover progresjon, var 8 uker. Av det totale antallet tebentafusp-infusjoner ble 21,5 % administrert etter progresjon.

Etter at den primære effektanalysen var fullført, fikk pasienter fra utprøverens foretrukne arm mulighet til å bytte til tebentafusp-behandlingen. Med en median oppfølgingsvarighet på 22,4 måneder fortsatte den oppdaterte OS å være i favør av tebentafusp-armen (HR = 0,58; 95 % KI: 0,44, 0,77). På analysetidspunktet hadde 16 pasienter gått over til tebentafusp-behandling.

Effektresultatene er oppsummert i tabell 4 og figur 1.

Tabell 4: Effektresultater i studie IMCgp100-202

Primære og sekundære endepunkter	KIMMTRAK (N = 252)	Utprøverens foretrukne behandling (N = 126)
Total overlevelse (OS)¹		
Antall dødsfall	87 (34,5 %)	63 (50 %)
Median måneder (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)	
Stratifisert log-rank p-verdi ²	p = < 0,0001	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)^{3,4}		
Antall (%) pasienter med hendelse	198 (78,6 %)	97 (77 %)
Median i måneder (95 % KI)	3,3 (3,0, 5,0)	2,9 (2,8, 3,0)
HR (95 % KI) ⁴	0,73 (0,58, 0,94)	
Stratifisert log-rank p-verdi ²	p = 0,0139	
Objektiv responsrate (ORR)⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95 % KI	6,9, 14,8	1,8, 10,1
Fullstendig respons (CR)	1 (0,4)	0
Partiell respons (PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Stabil sykdom (SD) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Median varighet av respons		
Måneder (95 % KI)	9,9 (5,6, 22,1)	9,7 (2,7, --)

KI = Konfidensintervall, HR = Hazard ratio

¹ I en forhåndsdefinert interimanalyse ble det observert 150 OS-hendelser og en p-verdigrense for erklæring av effekt (0,006) ble fastslått ved hjelp av en Lan-Demets-alfaforbruksfunksjon med O'Brien Fleming-type grense.

² Tosidig p-verdi basert på log-rank-test stratifisert av LDH.

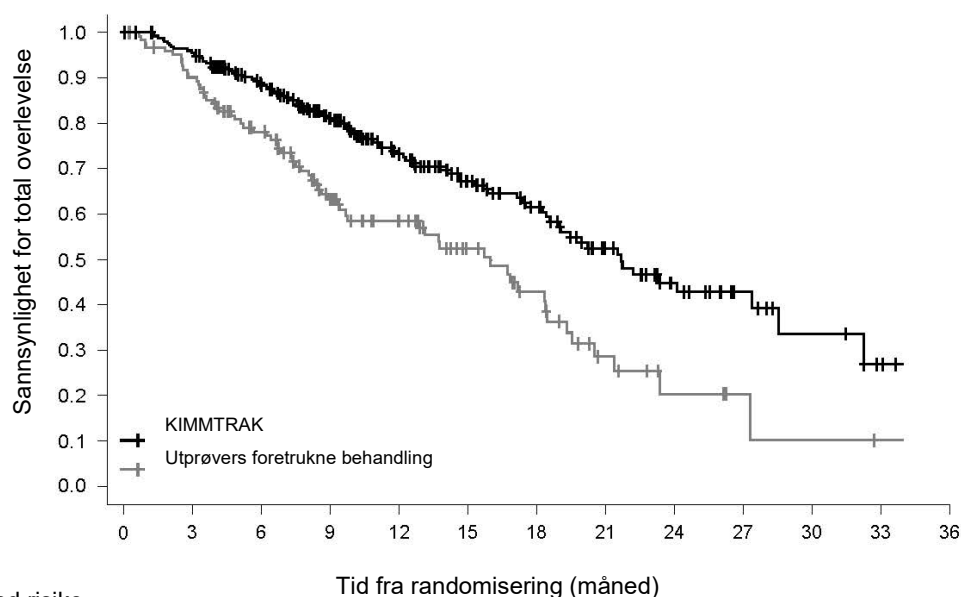
³ Som vurdert av utprøver ved hjelp av kriteriene i RECIST v1.1.

⁴ Hazard ratio er fra en proporsjonal hazards-modell stratifisert av LDH-status.

⁵ Basert på \geq 24 uker.

⁶ Oppdatert basert på at alle pasienter har en mulighet for minst 3 radiologiske vurderinger

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse i studien IMCgp100-202



Antall pasienter med risiko	Tid fra randomisering (måned)																	
KIMMTRAK	252	242	221	197	167	132	109	90	71	59	44	33	22	17	9	6	5	0
Utprøvers foretrukne behandling	126	116	100	86	69	48	43	34	27	20	12	7	4	4	1	1	1	0

Studie IMCgp100-102: Tidligere behandlet metastatisk uvealt melanom

Studien IMCgp100-102 var en åpen fase 2 multisenterstudie utført med 127 pasienter som ble behandlet med doseplanen som er anbefalt i pkt. 4.2. Det var krav om at pasienter var HLA-A*02:01-positive. Pasienter var kvalifisert hvis de hadde opplevd sykdomsprogresjon etter minst 1 eller flere linjer av leverrettet behandling eller systemisk behandling, inkludert immunsjekkpunkthemmere i den metastatiske settingen. Pasienter ble ekskludert for klinisk signifikant hjertesykdom med tilstedeværelse av symptomatisk eller ubehandlet hjernemetastase.

Viktige effektutfallstiltak, inkluderte bekreftet ORR, som vurdert ved uavhengig sentral gjennomgang (ICR) ved hjelp av RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1. Sekundære effektutfall inkluderte PFS, DCR, DOR og OS.

Median alder var 61 år, 50 % var kvinner, 99 % var hvite, ECOG-ytelsesskår var 0 (70 %) eller 1 (30 %) og 96 % av pasientene hadde levermetastaser. Tidligere behandlinger omfattet immunterapi (73 % av pasientene) inkludert immunsjekkpunkthemmere (PD-1/PD-L1; 65 %; CTLA-4; 31 %) og leverrettet behandling 45 %. Effekteresultater fra studie IMCgp100-102 er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5: Effekteresultater i studie IMCgp100-102

Primære og sekundære endepunkter	KIMMTRAK (N = 127)
Bekreftet objektiv responsrate	6 (4,7 %)
(95 % KI)	(1,8 %, 10 %)
Fullstendig respons (CR)	0
Partiell respons (PR)	6 (4,7 %)
Stabil sykdom (SD) ²	23 (18,1 %)
Median varighet av respons	
Måneder (95 % KI)	8,7 (5,6, 24,5)

¹ Som vurdert ved uavhengig sentral gjennomgang ved hjelp av kriteriene i RECIST v1.1.

² Basert på ≥ 24 uker

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med KIMMTRAK i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av okulært melanom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikken til tebentafusp ser ut til å være lineær og doseproporsjonal over et doseområde på 20 mikrogram til 68 mikrogram. Etter ukentlig intravenøs infusjon hos pasienter med metastatisk uvealt melanom, nådde de maksimale plasmakonsentrasjonene (C_{max}) 4,2–13,7 ng/ml umiddelbart ved slutten av infusjonen ($T = 0,5$ time). Ingen akkumulasjon ble observert med et ukentlig doseringsregime ved de terapeutiske måldosene.

Distribusjon

Tebentafusp ble ikke distribuert i et stort omfang og viste et distribusjonsvolum som kunne sammenlignes med blodvolum (5,25 l).

Biotransformasjon

Den metabolske banen til tebentafusp har ikke blitt karakterisert. Som med andre proteinbehandlingstilstander forventes det at tebentafusp brytes ned til små peptider og aminosyrer via katabolske baner.

Eliminasjon

Utskillelsen av tebentafusp er ikke fullt ut karakterisert. Basert på dens molekylære størrelse, som er nær opptil størrelsesgrensen for eksklusjon i forbindelse med glomerulær filtrasjon, kan små mengder av tebentafusp utskilles i urinen.

Etter administrasjon av tebentafusp til pasienter med metastatisk uvealt melanom, var estimert systemisk clearance 4,29 l/d med en terminal halveringstid på 6 til 8 timer.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetisk populasjonsanalyse indiserte at tebentafuspclearance ikke ble signifikant påvirket av vekt (43 til 163 kg), kjønn, rase og alder (23 til 91 år).

Nedsatt nyrefunksjon

Det har ikke blitt utført noen formelle farmakokinetiske studier av tebentafusp hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Det ble ikke identifisert noen innvirkning på sikkerhets- eller effektparametre hos pasienter med mild (kreatininclearance [CrCL] i området 60 til 89 ml/min) til moderat (CrCL i området 30 til 59 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, og ingen dosejusteringer er anbefalt. Det er begrensede data fra pasienter (< 5 %) med moderat nedsatt nyrefunksjon, og det er ingen informasjon tilgjengelig fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

Det har ikke blitt utført noen formelle farmakokinetiske studier av tebentafusp hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. PK-analyser av populasjonen viste at ALAT-/ASAT-forhøyelser ved baseline og under behandling hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken til tebentafusp. Ingen dosejusteringer er anbefalt basert på ALAT-/ASAT-nivåer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Tebentafusp er et protein som bare finnes hos mennesker, og det finnes ingen relevante dyrearter som ikke-klinisk toksikologi av tebentafusp kunne testes på.

Det har ikke blitt utført noen studier av karsinogenitet, gentoksisitet eller reproduksjons- eller utviklingstoksisitet med tebentafusp.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sitronsyremonohydrat (E 330)
Dinatriumhydrogenfosfat (E 339)
Mannitol (E 421)
Trehalose
Polysorbat 20 (E 432)
Vann til injeksjoner

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Etter åpning

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet fortynnes og infunderes umiddelbart etter åpning.

Etter klargjøring av infusjonsvæske, oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert i 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og -betingelsene ansvaret til brukeren.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2–8 °C).
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I hetteglass med en brombutylgummipropp og et «flip-off» aluminium-/plastlokk som inneholder 0,5 ml konsentrat.

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Generelle forholdsregler

Infusjonsvæske, oppløsning skal klargjøres av helsepersonell som bruker riktig aseptisk teknikk under hele håndteringen av legemidlet

Bruk aseptisk teknikk for fortynning og klargjøring av oppløsninger som skal doseres.

Overføringsenheter i lukket system skal ikke brukes til doseklargjøring av KIMMTRAK infusjonsvæske, oppløsning.

Parenterale legemidler og infusjonsposer skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon når oppløsningen og beholderen tillater det.

Klargjøring

KIMMTRAK skal fortynnes før intravenøs administrasjon.

Sørg for at det følgende utstyret er tilgjengelig før klargjøring av KIMMTRAK for administrasjon:

- 1 ml sterile sprøyter med graderinger på 2 desimalplasser.
- Sterile kanyler.
- Humant albumin; bruk konsentrasjonen i henhold til lokal tilgjengelighet. Lokale konsentrasjoner omfatter, men er ikke begrenset til 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- En infusjonspose på 100 ml som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning:
 - Infusjonsposen skal være laget av polyolefiner (PO) [som polyetylen (PE) og polypropylen (PP)] eller polyvinylklorid (PVC).
- Et sterilt, ikke-pyrogen infusjonssett med 0,2 mikron inline-filter med lav proteinbinding for administrering av den endelige infusjonsposen.

Fortynning og administrasjon

En tottrinnsprosess er nødvendig for klargjøring av den endelige KIMMTRAK-dosen:

Trinn 1: Klargjør infusjonsposen

Klargjør infusjonsposen med aseptisk teknikk, på følgende måte:

- a. Trekk ut det beregnede volumet med humant albumin i sprøyten ved hjelp av en sprøyte på 1 ml og en steril kanyle (se tabell 6 under), og tilsett til infusjonsposen på 100 ml som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å lage en endelig konsentrasjon av humant albumin på mellom 225 mikrogram/ml og 275 mikrogram/ml.

Tabell 6: Eksempler på konsentrasjon av humant albumin og akseptable volumer for uttrekking

Konsentrasjon av humant albumin	Akseptabelt volumområde for tilsetning til infusjonspose på 100 ml for konsentrasjon av humant albumin på mellom 225 mikrogram/ml til 275 mikrogram/ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml til 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml til 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml til 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml til 0,11 ml)

- b. Homogeniser den fortynnede oppløsningen skånsomt ved å utføre følgende trinn:
 - i. Snu infusjonsposen på hodet slik at tilførselsporten befinner seg på toppen av posen, og bank på portslangen for å være sikker på at all gjenværende oppløsning renner ned i resten av oppløsningen.

- ii. Bland ved å rotere posen forsiktig lengdevis 360 grader fra den inverterte posisjonen minst 5 ganger. Infusjonsposen skal IKKE ristes.
- iii. Gjenta (i) og (ii) tre ganger til.

Trinn 2: Klargjøring av KIMMTRAK infusjonsvæske, oppløsning

- c. Trekk ut det nødvendige volumet av KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml ved hjelp av en sprøyte på 1 ml og en steril kanyle i henhold til dosen som er nødvendig (oppført i tabell 7 under), og tilsett til den klargjorte infusjonsposen på 100 ml som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, pluss humant albumin.
- d. Kanylen og sprøyten skal IKKE spyles under overføring. Kast hetteglasset som inneholder den ubrukte delen av KIMMTRAK, i henhold til lokale krav. Ikke klargjør mer enn én dose fra hetteglasset.

Tabell 7: Nødvendige KIMMTRAK-volumer for tilsetning til infusjonspose

Behandlingsdag	Dose (mikrogram) med KIMMTRAK	Volum (ml) med KIMMTRAK
Dag 1	20	0,10
Dag 8	30	0,15
Dag 15 og deretter ukentlig	68	0,34

- e. Bland infusjonsposen ved å følge samme prosedyre som beskrevet i trinn 1b.

Administrasjon

- KIMMTRAK skal kun administreres som intravenøs infusjon.
- Administrer infusjonen umiddelbart i løpet av 15 til 20 minutter gjennom en egen intravenøs slange. Det skal brukes et sterilt, ikke-pyrogent infusjonssett med 0,2 mikron inline-filter med lav proteinbinding. Administrer hele innholdet i KIMMTRAK-infusjonsposen til pasienten.
- Når KIMMTRAK-infusjonen er ferdig, skal infusjonsslangen skylles med et passende volum steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre at hele innholdet av infusjonsposen har blitt administrert. Ikke administrer KIMMTRAK som intravenøs støt- eller bolusdose. Ikke bland KIMMTRAK med andre legemidler eller administrer andre legemidler gjennom den samme intravenøse slangen.

Oppbevaring av klargjort infusjonspose

- KIMMTRAK inneholder ikke konserveringsmiddel. Den klargjorte infusjonsposen bør administreres innen 4 timer fra tidspunktet for klargjøringen, inkludert varigheten av infusjonen. Under 4-timersvinduet bør KIMMTRAK-infusjonsposen bli værende under 30 °C.
- Hvis den ikke skal brukes umiddelbart, skal KIMMTRAK-infusjonsposen oppbevares i et kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i inntil 24 timer fra tidspunktet for klargjøringen, som inkluderer tiden det tok for infusjonsposen å nå romtemperatur og varigheten av infusjonen.
- Når den er tatt ut av kjøleskapet, skal KIMMTRAK-infusjonsposen ikke kjøles ned igjen. Kast ubrukt KIMMTRAK-oppløsning etter den anbefalte oppbevaringstiden.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1630/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av KIMMTRAK i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen være enige med fagmyndighetene i landet om innholdet og formatet av opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedia, distribusjonsmåter og alle andre aspekter av programmet.

Opplæringsprogrammet tar sikte på å fremheve overvåkingsprosessen og legge til rette for rask diagnose og behandling av cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) for å redusere alvorlighetsgraden.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at alt helsepersonell og alle pasienter som forventes å forskrive eller bruke KIMMTRAK i hvert medlemsland der KIMMTRAK markedsføres, har tilgang til / blir gitt følgende opplæringsmateriale:

- Opplæringsmaterialer for leger
- Informasjonspakke for pasienter

Opplæringsmaterialer for leger:

- Preparatomtale
- Behandlingsveiledning for helsepersonell

Behandlingsveiledning for helsepersonell:

- Detaljert informasjon om hvordan man overvåker pasienter i forbindelse med de tre første infusjonene og etterfølgende infusjoner.
- Detaljert informasjon om hvordan man minimerer risikoen for hypotensjon assosiert med CRS.
- Beskrivelse av symptomene på CRS, inkludert alvorlighetsgrad, frekvens, tid til debut, behandling og bedring, hos pasienter som behandles med KIMMTRAK
- Detaljert informasjon om hvordan CRS kan håndteres basert på alvorlighetsgrad, inkludert anbefaling om å administrere premedisinering med kortikosteroider for CRS av \geq grad 2 som vedvarer eller er tilbakevendende, eller noen form for CRS av \geq grad 3.
- Beskrivelse av EKG-planen og behandlingskrav basert på EKG-resultatene.
- Anbefaling om nøye overvåking av pasienter med hjertesykdom, QT-forlengelse og risiko for hjertesvikt.
- Informasjon om viktigheten av å informere pasienter om risikoene for CRS og viktigheten av å kontakte lege eller sykepleier umiddelbart hvis de utvikler symptomer på CRS
- Informasjon om viktigheten av å rapportere bivirkninger med informasjon om hvordan man rapporterer.

Informasjonspakken for pasienter:

- Pakningsvedlegg
- Pasientveiledning

Pasientveiledning:

- Informasjon om risikoen for CRS assosiert med KIMMTRAK med beskrivelse av symptomene.
- Informasjon om viktigheten av å kontakte lege eller sykepleier umiddelbart hvis pasienten utvikler symptomer på CRS.
- Detaljert informasjon om hva pasienten kan forvente med hensyn til overvåkningsplanen.
- Informasjon om viktigheten av å rapportere bivirkninger med informasjon om hvordan man rapporterer.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tebentafusp

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med 0,5 ml inneholder 100 mikrogram tebentafusp

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Sitronsyremonohydrat (E 330), dinatriumhydrogenfosfat (E 339), mannitol (E 421), trehalose, polysorbat 20 (E 432) og vann til injeksjoner. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1630/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml sterilt konsentrat
tebentafusp
i.v. etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning tebentafusp

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva KIMMTRAK er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får KIMMTRAK
3. Hvordan KIMMTRAK gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer KIMMTRAK
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva KIMMTRAK er og hva det brukes mot

KIMMTRAK inneholder virkestoffet **tebentafusp**.

Tebentafusp er en kreftmedisin som består av to ulike proteiner som har blitt smeltet sammen. Ett av disse proteinene gjenkjenner og binder seg til et antigen (et målprotein) som heter «gp100». Det er høye nivåer av gp100 i kreftcellene til uvealt melanom. Det andre proteinet gjenkjenner og binder seg til proteinet CD3. CD3 finnes på visse celler i kroppens immunsystem. Ved å binde seg til gp100 og CD3 aktiverer KIMMTRAK immunsystemet til å gjenkjenne og ødelegge kreftcellene.

KIMMTRAK brukes til å behandle voksne med den sjeldne øyekreftypen «**uvealt melanom**». Legemidlet brukes når det uveale melanomet har vokst til tross for lokal behandling, eller har spredd seg til andre deler av kroppen.

2. Hva du må vite før du får KIMMTRAK

Bruk ikke KIMMTRAK dersom du er **allergisk** overfor tebentafusp eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Hvis du ikke er sikker på om du er allergisk mot noen av innholdsstoffene skal du snakke med lege eller sykepleier før du får KIMMTRAK.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du får KIMMTRAK om alle de medisinske tilstandene dine, spesielt hvis du har følgende:

- hjerteproblemer inkludert endring i hjertets elektriske aktivitet (forlengelse av QT-intervallet)

Det kan være at legen tar en blodprøve som heter HLA-genotyping før behandling for å avgjøre om KIMMTRAK passer for deg.

Informér legen før du får KIMMTRAK dersom du tar kortikosteroidmedisiner for å behandle binyrebarksvikt (også kjent som «Addisons sykdom»). Legen må kanskje justere kortikosteroiddosen mens du behandles med KIMMTRAK.

Informér legen eller sykepleier umiddelbart, eller søk øyeblikkelig legehjelp dersom du har noen av følgende bivirkninger under eller etter behandling:

- feber, svimmelhet, ørhet. Dette kan være symptomer på en alvorlig tilstand som heter **cytokinfrigjøringsyndrom**. Andre symptomer på cytokinfrigjøringsyndrom er pustevansker, kvalme, oppkast, tretthet (fatigue), muskelsmerter, leddsmerter, hevelser, lavt blodtrykk, rask hjerterytme eller hodepine.
- kløende hud, utslett, alvorlig elveblest (kløende hevelser under huden), hud som skaller eller flasser av eller hevelser på kroppen og/eller huden rundt øynene, som kan være symptomer på **hudreaksjoner**.
- hjerteproblemer som rask eller uregelmessig hjerterytme, eller endring i hjertets elektriske aktivitet, som kan forårsake alvorlig, uregelmessig hjerterytme som kan manifestere seg som hjertebank, kortpustethet, ørhet eller svimmelhet, eller brystmerter.

Legen eller sykepleier kommer til å overvåke deg for tegn og symptomer på disse reaksjonene under og etter hver dose. Hvis du får alvorlige problemer, kan behandlingen stoppes midlertidig og startes igjen når du føler deg bedre.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år. Dette er fordi det er begrenset informasjon om hvor godt det fungerer i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og KIMMTRAK

Snakk med legen dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

KIMMTRAK skal ikke brukes under graviditet med mindre du og legen er enige om at fordelene ved å ta dette legemidlet veier opp for potensiell risiko. Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, gir legen eller sykepleieren deg en graviditetstest før du starter behandling med KIMMTRAK. Informer lege eller sykepleier umiddelbart dersom du blir gravid under KIMMTRAK-behandling.

Prevensjonsmiddel

Dersom du er kvinne som kan bli gravid, skal du bruke effektiv prevensjon for å unngå å bli gravid under behandling med KIMMTRAK, og i minst 1 uke etter siste dose. Snakk med legen om hva som er beste prevensjonsmetoder.

Amming

Du skal ikke amme mens du behandles med KIMMTRAK. Det er ikke kjent om KIMMTRAK skilles ut i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er usannsynlig at KIMMTRAK har påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis du føler deg uvel mens du behandles med dette legemidlet, bør du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før du føler deg frisk igjen.

KIMMTRAK inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan KIMMTRAK gis

Dette legemidlet gis av en lege eller sykepleier på et sykehus eller i et poliklinisk miljø.

Det kan hende at du får væske ved infusjon (drypp) før hver KIMMTRAK-infusjon for å forhindre lavt blodtrykk på grunn av cytokinfrigjøringsyndrom (se avsnitt 2 og 4).

Legen eller sykepleieren gir deg KIMMTRAK ved en infusjon (drypp) i blodåren (intravenøst) i løpet av 15 til 20 minutter. Du får KIMMTRAK **én gang i uken**, så lenge legen mener behandlingen er til nytte for deg.

Den anbefalte dosen KIMMTRAK er:

- Dag 1: 20 mikrogram
- Dag 8: 30 mikrogram
- Dag 15: 68 mikrogram
- Deretter én gang i uken: 68 mikrogram

De tre første dosene gis på sykehus. Du kommer til å bli overvåket for eventuelle bivirkninger under behandlingen, og i **minst 16 timer** etter hver dose.

Hvis de tre første dosene ikke forårsaker noen alvorlige eller u håndterlige bivirkninger, kan de neste dosene gis i et poliklinisk miljø. Du kommer til å bli overvåket for eventuelle bivirkninger under behandlingen, og i minst 60 minutter etter hver dose. Hvis du har mottatt KIMMTRAK-behandling i et poliklinisk miljø i minst 3 måneder uten en pause på mer enn 2 uker, kan overvåkingen reduseres etter hver dose til minst 30 minutter.

Hvis du går glipp av timen for den neste KIMMTRAK-dosen skal du kontakte legen eller sykepleieren så snart som mulig for å bestille ny time.

Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål om bruk av legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér legen eller sykepleier umiddelbart, eller søk øyeblikkelig legehjelp dersom du har noen av de følgende, svært vanlige bivirkningene under eller etter behandling:

- Feber, svimmelhet, ørhet. Dette kan være symptomer på en alvorlig tilstand som heter «cytokinfrigjøringsyndrom». Andre symptomer på cytokinfrigjøringsyndrom er pustevansker, kvalme, oppkast, tretthet, muskelsmerter, leddsmerter, hevelser, lavt blodtrykk, rask hjerterytme eller hodepine. Disse symptomene oppstår vanligvis etter de tre første infusjonene.
- Kløende hud, utslett, kraftig elveblest (kløende hevelser under huden), hud som skaller eller flasser av, eller hevelser på kroppen og/eller huden rundt øynene som kan være symptomer på hudreaksjoner. Disse symptomene oppstår stort sett etter de tre første infusjonene.
- Hjerteproblemer som rask eller uregelmessig hjerterytme, eller en endring i hjertets elektriske aktivitet, som kan forårsake alvorlige uregelmessige hjerterytmer, som kan manifestere seg som hjertebank, kortpustethet, ørhet eller svimmelhet, eller brystmerter.

Andre bivirkninger:

Kontakt legen dersom du oppdager noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Nedsatt appetitt
- Prikking, kribling eller nummenhet i en hvilken som helst del av kroppen
- Hoste
- Diaré
- Forstoppelse
- Fordøyelsesproblemer

- Magesmerter
- Frysninger
- Problemer med å sove (insomni)
- Influensalignende symptomer
- Manglende evne til å sove
- Rødming i huden
- Høyt blodtrykk
- Tørr hud
- Forandringer i hudfarge
- Rødhhet i huden
- Redusert nivå av fosfat i blodet
- Redusert nivå av magnesium i blodet
- Redusert nivå av natrium i blodet
- Redusert nivå av kalsium i blodet
- Redusert nivå av kalium i blodet
- Redusert nivå av hemoglobin i blodet
- Økte nivåer av leverenzymmer i blodet, som kan være et tegn på leverproblemer
- Økte nivåer av bilirubin i blodet, som kan være et tegn på leverproblemer
- Økt nivå av bukspyttkjertelenzymet lipase i blodet, som kan være et tegn på problemer med bukspyttkjertelen
- Redusert nivå av hvite blodceller i blodet
- Smerter i rygg, armer eller ben

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- Infeksjon i nese og hals
- Smerter i munn og hals
- Hårtap
- Overdreven svette om natten
- Angst
- Endringer i evnen til å smake
- Endret eller uregelmessig hjerterytme
- Kortpustethet
- Muskelspasmer
- Økt nivå av bukspyttkjertelenzymet amylase i blodet
- Økt nivå av kreatinin i blodet, som kan være et tegn på nyreproblemer
- Økt nivå av leverenzymet gammaglutamyltransferase i blodet
- Økt nivå av hvite blodceller i blodet
- Økt nivå av leverenzymmer i blodet
- Økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet
- Økt nivå av blodsukker i blodet

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- Økte nivåer av kalium, fosfat og urinsyre i blodet, som er et tegn på at kreftceller dør
- Ubehag eller smerter i brystet som kan være et tegn på hjerteproblemer
- Hjertesvikt (kortpustethet, ubehag i brystet, hevelser i ben og ankler)
- Endringer i hjertets elektriske aktivitet, som kan føre til alvorlig, uregelmessig hjerterytme.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer KIMMTRAK

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassets etikett og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnede hetteglass skal oppbevares ved 2 °C til 8 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Hvis den ikke brukes umiddelbart, kan den klargjorte infusjonen oppbevares under 30 °C i inntil 4 timer, eller ved 2 °C til 8 °C i 24 timer fra klargjøringstidspunktet/fortynning til slutten av administreringen.

Ikke bruk dette legemidlet hvis du merker synlige tegn på forringelse (dvs. partikler, misfarging).

Ikke oppbevar ubrukt legemiddel for gjenbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av KIMMTRAK

- Virkestoffet er tebentafusp. Ett hetteglass med 0,5 ml konsentrat inneholder 100 mikrogram tebentafusp.
- Andre innholdsstoffer er sitronsyremonohydrat (E 330), dinatriumhydrogenfosfat (E 339), mannitol (E 421), trehalose, polysorbat 20 (E 432) og vann til injeksjoner (se avsnitt 2).

Hvordan KIMMTRAK ser ut og innholdet i pakningen

KIMMTRAK konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) er en klar, fargeløs til lett gulaktig oppløsning i et hetteglass med én dose.

Pakningsstørrelsen er 1 hetteglass per eske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Immunocore Ireland Limited

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

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

EL:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Viktig: Les preparatomtalen før bruk.

Generelle forholdsregler

Infusjonsvæske, oppløsning skal klargjøres av helsepersonell som bruker riktig aseptisk teknikk under hele håndteringen av legemidlet.

Overføringsenheter i lukket system skal ikke brukes til doseklargjøring av KIMMTRAK-infusjonsvæske, oppløsning.

Parenterale legemidler og infusjonsposer skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon når oppløsningen og beholderen tillater det.

Klargjøring

KIMMTRAK skal fortynnes før intravenøs administrasjon. Hvert hetteglass med KIMMTRAK er kun beregnet på engangsbruk. KIMMTRAK-hetteglasset skal IKKE ristes.

Sørg for at det følgende utstyret er tilgjengelig før klargjøring av KIMMTRAK for administrasjon:

- 1 ml sterile sprøyter med graderinger på 2 desimalplasser.
- Sterile kanyler.
- Humant albumin; bruk konsentrasjonen i henhold til lokal tilgjengelighet. Lokale konsentrasjoner omfatter, men er ikke begrenset til 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- En infusjonspose på 100 ml som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

- Infusjonsposen skal være laget av polyolefiner (PO) [som polyetylen (PE) og polypropylen (PP)] eller polyvinylklorid (PVC).
- Et sterilt, ikke-pyrogen infusjonssett med 0,2 mikron inline-filter med lav proteinbinding for administrering av den endelige infusjonsposen.

Fortynning og administrasjon

En tottrinnsprosess er nødvendig for klargjøring av den endelige KIMMTRAK-dosen:

Trinn 1: Klargjør infusjonsposen

Klargjør infusjonsposen med aseptisk teknikk, på følgende måte:

- Trekk ut det beregnede volumet med humant albumin i sprøyten ved hjelp av en sprøyte på 1 ml og en steril kanyle (se tabell 1 under), og tilsett til infusjonsposen på 100 ml som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å lage en endelig konsentrasjon av humant albumin på mellom 225 mikrogram/ml og 275 mikrogram/ml.

Tabell 1: Eksempler på konsentrasjon av humant albumin og akseptable volumer for uttrekking

Konsentrasjon av humant albumin	Akseptabelt volumområde for tilsetning til infusjonspose på 100 ml for konsentrasjon av humant albumin på mellom 225 mikrogram/ml til 275 mikrogram/ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml til 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml til 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml til 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml til 0,11 ml)

- Homogeniser den fortynnede oppløsningen skånsomt ved å utføre følgende trinn:
 - Snu infusjonsposen på hodet slik at tilførselsporten befinner seg på toppen av posen, og bank på portslangen for å være sikker på at all gjenværende oppløsning renner ned i resten av oppløsningen.
 - Bland ved å rotere posen forsiktig lengdevis 360 grader fra den inverterte posisjonen minst 5 ganger. Infusjonsposen skal IKKE ristes.
 - Gjenta (i) og (ii) tre ganger til.

Trinn 2: Klargjøring av KIMMTRAK infusjonsvæske, oppløsning

- Trekk ut det nødvendige volumet av KIMMTRAK 100 mikrogram/0,5 ml ved hjelp av en sprøyte på 1 ml og en steril kanyle i henhold til dosen som er nødvendig (oppført i tabell 2 under), og tilsett til den klargjorte infusjonsposen på 100 ml som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, pluss humant albumin.
- Kanylen og sprøyten skal IKKE spyles under overføring. Kast hetteglasset som inneholder den ubrukte delen av KIMMTRAK, i henhold til lokale krav. Ikke klargjør mer enn én dose fra hetteglasset.

Tabell 2: Nødvendige KIMMTRAK-volumer for tilsetning til infusjonspose

Behandlingsdag	Dose (mikrogram) med KIMMTRAK	Volum (ml) med KIMMTRAK
Dag 1	20	0,10
Dag 8	30	0,15
Dag 15 og deretter ukentlig	68	0,34

- Bland infusjonsposen ved å følge samme prosedyre som beskrevet i trinn 1b.

Administrasjon

- KIMMTRAK skal kun administreres som intravenøs infusjon.
- Administrer infusjonen umiddelbart i løpet av 15 til 20 minutter gjennom en egen intravenøs slange. Det skal brukes et sterilt, ikke-pyrogen infusjonssett med 0,2 mikron inline-filter med lav proteinbinding. Administrer hele innholdet i KIMMTRAK-infusjonsposen til pasienten.
- Når KIMMTRAK-infusjonen er ferdig, skal infusjonsslangen skylles med et passende volum steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre at hele innholdet av infusjonsposen har blitt administrert. Ikke administrer KIMMTRAK som intravenøs støt- eller bolusdose. Ikke bland KIMMTRAK med andre legemidler eller administrer andre legemidler gjennom den samme intravenøse slangen.

Oppbevaring av klargjort infusjonspose

- KIMMTRAK inneholder ikke konserveringsmiddel. Den klargjorte infusjonsposen bør administreres innen 4 timer fra tidspunktet for klargjøringen, inkludert varigheten av infusjonen. Under 4-timersvinduet bør KIMMTRAK-infusjonsposen bli værende under 30 °C.
- Hvis den ikke skal brukes umiddelbart, skal KIMMTRAK-infusjonsposen oppbevares i et kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i inntil 24 timer fra tidspunktet for klargjøringen, som inkluderer tiden det tok for infusjonsposen å nå romtemperatur og varigheten av infusjonen.
- Når den er tatt ut av kjøleskapet, skal KIMMTRAK-infusjonsposen ikke kjøles ned igjen. Kast ubrukt KIMMTRAK-oppløsning etter den anbefalte oppbevaringstiden.