

**KIMMTRAK ▼ 100 micrograme/0,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
(tebentafusp)**

Ghid de tratament pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Informații importante despre KIMMTRAK ▼ (tebentafusp)

**Acest ghid conține informații pentru asistența profesioniștilor din domeniul
sănătății cu privire la:**

- Descrierea simptomelor sindromului de eliberare de citokine (SEC), inclusiv severitatea, frecvența, timpul până la debut, tratamentul și rezoluția la pacienții tratați cu KIMMTRAK.
- Cum se gestionează SEC pe baza gradului de severitate, inclusiv recomandarea de administrare a pre-medicației cu corticosteroizi pentru SEC de gradul 2 persistent sau recurent sau orice SEC de gradul 3.
- Cum se monitorizează pacienții la primele trei perfuzii și la perfuziile ulterioare.
- Cum se reduce la minimum riscul de hipotensiune asociat cu SEC.
- Descrierea programului de electrocardiogramă (ECG) și a cerințelor de abordare terapeutică pe baza rezultatelor ECG.
- Recomandarea de a monitoriza cu atenție pacienții cu boală cardiacă, prelungirea QT și cu factori de risc pentru insuficiență cardiacă.
- Informațiile despre importanța informării pacienților cu privire la riscul de SEC și la necesitatea de a contacta imediat medicul sau asistenta medicală dacă dezvoltă simptome de SEC.
- Informațiile despre importanța raportării reacțiilor adverse, cu detalii privind modul de raportare.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi secțiunea **Apel la raportarea reacțiilor adverse, pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.**

Materialul educațional cu privire la reducerea la minimum a riscurilor este furnizat de Immunocore (Ireland) Limited ca o condiție a autorizației de punere pe piață a KIMMTRAK.

Cuprins

Despre acest ghid.....	3
Indicații terapeutice ale KIMMTRAK	3
Sindromul de eliberare de citokine (SEC)	3
Simptomele SEC	3
Manifestările clinice ale SEC (severitate, frecvență, timp de debut, opțiuni de tratament)	3
KIMMTRAK - Monitorizarea pacientului și doze	4
Ghid pentru abordarea terapeutică a SEC.....	6
Cum se reduce la minimum riscul de hipotensiune arterială asociat cu SEC	7
Programul de ECG și cerințele de abordare terapeutică pe baza rezultatelor ECG	8
Monitorizarea pacienților cu boală cardiacă, prelungirea QT și cu factori de risc pentru insuficiența cardiacă.....	8
Informații importante pentru pacienți	8
Raportarea reacțiilor sau a evenimentelor adverse suspectate.....	9
Informații suplimentare	10

Despre acest ghid

Acest ghid are ca scop prezentarea pe scurt a informațiilor importante de siguranță despre KIMMTRAK, cu monitorizarea pacientului, abordarea terapeutică a sindromului de eliberare a citokinelor (SEC), gestionarea programului de ECG și a pacienților cu factori de risc cardiac.

Aceste informații au ca scop asistarea profesioniștilor din domeniul sănătății în comunicarea mesajelor cheie de siguranță pacienților care primesc tratament cu KIMMTRAK și în îngrijirea pacienților care primesc tratament cu KIMMTRAK.

Acest ghid nu conține toate informațiile despre acest produs. Consultați întotdeauna Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) înainte de a prescrie, pregăti sau administra KIMMTRAK.

Indicații terapeutice ale Kimmtrak

KIMMTRAK este indicat în:

Tratamentul pacienților adulți cu rezultat pozitiv la antigenul leucocitar uman (HLA)-A*02:01 cu melanom uveal nerezecabil sau metastatic. Substanța activă, tebentafusp este o proteină de fuziune bispecifică, alcătuită dintr-un receptor de celule T (TCR; domeniu de țintire) fuzionat cu un fragment de anticorp care vizează CD3 (cluster de diferențiere 3; domeniu efector). Capătul TCR se leagă cu afinitate mare la o peptidă gp100 prezentată de antigenul leucocitar uman – A*02:01 (HLA-A*02:01) pe suprafața celulelor tumorale de melanom uveal, iar domeniul efector se leagă de receptorul CD3 din celula T policlonală.

Sindromul de eliberare de citokine (SEC)

În studiile clinice, în urma perfuziei cu KIMMTRAK, a debutat SEC, care poate fi grav sau poate pune viața în pericol. SEC a scăzut ca frecvență și severitate în urma fiecărei perfuzii ulterioare cu KIMMTRAK. Monitorizați pacientul timp de cel puțin 16 ore după primele trei perfuzii și apoi conform indicațiilor clinice.

Simptomele SEC:

- Pirexie
- Hipotensiune
- Hipoxie
- Frison
- Greață
- Vărsături
- Oboseală
- Cefalee

Manifestările clinice ale SEC (severitate, frecvență, timp de debut, opțiuni de tratament):

- S-a observat în studiile clinice că KIMMTRAK cauzează, frecvent, SEC ușor până la moderat, care, dacă nu este identificat și tratat corespunzător, poate pune viața în pericol sau poate fi letal.

- Majoritatea pacienților au experimentat SEC după fiecare dintre primele 3 perfuzii cu KIMMTRAK, cu severitate și frecvență în scădere.
 - Majoritatea episoadelor de SEC au debutat în ziua perfuziei.
 - SEC a dus la oprirea tratamentului la 1,2% dintre pacienți.
 - Toate simptomele SEC au fost reversibile și au fost în mare parte tratate cu lichide intravenoase, antipiretice sau o singură doză de corticosteroid sistemic.
 - Pirexia a fost observată în aproape toate cazurile de SEC.

Creșterea temperaturii s-a produs, în general, în primele 8 ore de la perfuzia cu KIMMTRAK.

KIMMTRAK - Monitorizarea pacientului și doze:

Fiecare doză este administrată timp de 15-20 minute

	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3	Săptămâna 4 și după
Schema de administrare ¹	20 mcg	30 mcg ⁺	68 mcg ⁺	68 mcg [*]
Cerințe de monitorizare ale pacientului:	16 ore de la administrare.			Minimum 60 minute după administrare ¹ (poate scădea la 30 minute după 3 luni ^{**})
Monitorizați: temperatura, pulsul, frecvența respiratorie și tensiunea arterială.	Cel puțin o dată la 4 ore.			De două ori după perfuzie.

Doza inițială este de 20 mcg în săptămâna 1. Doza este crescută la 30 mcg în săptămâna 2 și 68 mcg în săptămâna 3 și după.

Un flacon KIMMTRAK de 0,5 ml conține 100 micrograme de tebentafusp, corespunzător concentrației înainte de diluare de 200 mcg/ml.

¹ Nu creșteți doza în cazul apariției SEC de Gradul 3 sau al erupțiilor cutanate; reluați creșterea dozelor, atunci când doza este tolerată. Tratamentul cu KIMMTRAK trebuie întrerupt definitiv dacă în orice moment în timpul tratamentului apar SEC de Gradul 4 sau reacții cutanate.

^{*} După ce nivelul dozei de 68 mcg este tolerat (adică este absentă hipotensiunea arterială de Gradul ≥ 2 care necesită intervenția medicală), dozele următoare pot fi administrate într-un cadru de îngrijire în ambulatoriu.

⁺ Dacă pacienții experimentează hipotensiune arterială de Gradul 3 sau 4 în timpul oricăreia dintre primele 3 perfuzii cu KIMMTRAK, aceștia trebuie monitorizați la fiecare oră timp de cel puțin 4 ore într-un cadru ambulatoriu pentru următoarele trei perfuzii.

^{**} În cazul pacienților care au primit tratament în ambulatoriu cu KIMMTRAK timp de cel puțin 3 luni și nu au experimentat întreruperi mai mari de 2 săptămâni, monitorizarea în ambulatoriu după perfuzie poate fi scăzută la un minimum de 30 minute pentru dozele următoare.

Ajustarea a ceea ce trebuie monitorizat și frecvența monitorizării ar trebui făcute folosind raționamentul clinic sau standardele instituționale.

Pentru cel puțin primele 3 perfuzii, pacienții trebuie monitorizați, în timpul perfuziei și cel puțin timp de 16 ore după finalizarea perfuziei, într-un cadru spitalicesc, cu monitorizare peste noapte.

- Pe baza studiilor clinice, 16 ore este intervalul de timp probabil pentru apariția SEC.
- Asigurați-vă că furnizorii de asistență medicală care administrează KIMMTRAK au acces imediat la medicamente și echipamente de resuscitare pentru a gestiona SEC.
- După perfuzia 3 și odată ce pacientul tolerează cea mai recentă perfuzie fără apariția hipotensiunii arteriale care necesită intervenție medicală (de exemplu, administrarea de lichide intravenos), dozele ulterioare pot fi administrate într-un cadru adecvat de îngrijire ambulatorie a pacientului.

Primele 3 perfuzii de KIMMTRAK: în timpul perfuziilor și monitorizare timp de 16 ore după perfuzie

Înainte de administrare și la fiecare 4 ore (cel puțin) după aceea, verificați semnele vitale:

- temperatura
- pulsul
- frecvența respiratorie
- tensiunea arterială
- nivelul de oxigenare

Dacă este indicat clinic, trebuie să aibă loc o monitorizare mai frecventă sau prelungirea spitalizării.

În cazuri de hipotensiune arterială (Gradul 3 sau 4), luați în considerare monitorizarea semnelor vitale cel puțin la fiecare oră timp de cel puțin 4 ore pentru următoarele trei perfuzii.

Începând cu a 4-a perfuzie: Monitorizare de minimum 60 de minute după fiecare perfuzie

Dacă a treia perfuzie a fost bine tolerată (adică, a fost absentă hipotensiunea arterială de Grad ≥ 2 , care necesită intervenție medicală):

- Țineți pacientul sub observație timp de cel puțin 60 de minute după fiecare perfuzie, timp de 3 luni.

Dacă a treia perfuzie nu a fost bine tolerată (a apărut hipotensiune arterială de Grad ≥ 2 , care necesită intervenție medicală):

- Urmați ghidul de monitorizare ca și în cazul primelor 3 perfuzii
- Verificați semnele vitale înainte de administrare și la fiecare 4 ore sau conform indicațiilor clinice

- Monitorizați timp de 16 ore după perfuzie, într-un cadru spitalicesc, cu monitorizare peste noapte

Dacă perfuziile au fost administrate în ambulatoriu timp de cel puțin 3 luni și pacientul nu a experimentat întreruperi mai mari de 2 săptămâni:

- Monitorizarea ambulatorie după perfuzie poate fi redusă la minimum 30 de minute pentru dozele ulterioare.

Ghid de abordare terapeutică a SEC:

Nu se recomandă reducerea dozei pentru KIMMTRAK. Modificările dozelor KIMMTRAK în cazul apariției SEC sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Clasificarea SEC și recomandări privind abordarea terapeutică

Gradul SEC*	Abordare terapeutică
<p>Gradul 1 Temperatură ≥ 38 °C</p> <p>Fără hipotensiune arterială sau hipoxie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se continuă tratamentul și se asigură susținere simptomatică. Se monitorizează pentru depistarea escaladării severității SEC.
<p>Gradul 2 Temperatură ≥ 38 °C</p> <p>Hipotensiune arterială care răspunde la lichide și nu necesită vasopresoare.</p> <p>Necesarul de oxigen include canulă nazală cu debit scăzut (administrare de oxigen ≤ 6 l/minut) sau oxigen prin suflare.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se continuă tratamentul și se administrează lichide intravenos în bolus și oxigen prin canulă nazală cu debit scăzut sau oxigen prin suflare, după cum este necesar. • Dacă hipotensiunea arterială și hipoxia nu se ameliorează în decurs de 3 ore sau SEC se agravează, se administrează doze crescute de corticosteroid intravenos (de exemplu 2 mg/kg/zi de metilprednisolon sau echivalent). • Pentru SEC de grad 2 care este persistent (durează 2-3 ore) sau recidivant (apariția SEC de grad ≥ 2 cu mai mult de o doză), se administrează premedicație cu corticosteroidi (de exemplu dexametazonă 4 mg sau echivalent) cu cel puțin 30 minute înainte de doza următoare.
Gradul SEC*	Abordare terapeutică

Gradul SEC*	Abordare terapeutică
<p>Gradul 3 Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$</p> <p>Necesită un vasopresor cu sau fără vasopresină.</p> <p>Necesită canulă nazală cu debit crescut (administrare de oxigen >6 l/minut), mască facială, mască cu rezervor, fără reinhalare sau mască Venturi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se amână administrarea KIMMTRAK până când SEC și sechelele s-au remis. • Se administrează doze crescute de corticosteroid intravenos (de exemplu 2 mg/kg/zi de metilprednisolon sau echivalent). • Se administrează tocilizumab după cum este necesar. <ul style="list-style-type: none"> - Greutatea pacientului ≤ 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră - Greutatea pacientului ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doza maximă 800 mg) • Se reia administrarea KIMMTRAK la același nivel al dozei (adică doza nu trebuie crescută dacă SEC de gradul 3 a apărut în timpul creșterii inițiale a dozei; se reia creșterea dozei în momentul în care aceasta este tolerată). • Pentru SEC de gradul 3, se administrează premedicație cu corticosteroizi (de exemplu dexametazonă 4 mg sau echivalent) cu cel puțin 30 minute înainte de doza următoare.
<p>Gradul 4 Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$</p> <p>Necesită administrarea mai multor vasopresoare (excluzând vasopresina) Necesită presiune pozitivă (de exemplu CPAP, BiPAP, intubație și ventilație mecanică)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea KIMMTRAK se oprește definitiv. <p>Se administrează corticosteroid intravenos (de exemplu 2 mg/kg/zi de metilprednisolon sau echivalent).</p>

* Pe baza consensului de clasificare al criteriilor SEC (Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. Consensul Societății Americane de Transplant și Terapie Celulară (ASTCT) pentru Sindromul de eliberare de citokine și toxicitatea neurologică asociată celulelor imune efectoare. Biol Blood Marrow Transplant 2019 Apr;25(4):625-638.)

Cum se reduce la minimum riscul de hipotensiune asociat cu SEC

- Administrarea intravenoasă de lichide, înainte de începerea perfuziei cu KIMMTRAK, pe baza evaluării clinice și a statusului volemic al pacientului.

Pentru pacienții cu insuficiență suprarenală preexistentă, cu tratament de întreținere cu corticosteroizi sistemici:

- Ajustarea dozei de corticosteroizi pentru a aborda terapeutic riscul de hipotensiune arterială, după cum este necesar.

Programul de ECG și cerințele de abordare terapeutică pe baza rezultatelor ECG

- Efectuați ECG înainte și după tratamentul cu KIMMTRAK, în primele 3 săptămâni de tratament și, ulterior, conform indicațiilor clinice.
- Opriți perfuzia cu KIMMTRAK dacă intervalul QTcF depășește 500 ms sau crește cu ≥ 60 msec față de valoarea inițială și tratați orice factori precipitanți de fond, incluzând anomalii electrolitice.
- Reluați tratamentul odată ce intervalul QTcF se îmbunătățește la < 500 ms sau este < 60 msec față de valoarea inițială.
- Opriți sau întrerupeți tratamentul cu KIMMTRAK în funcție de persistența și severitatea evenimentului cardiac și de orice SEC asociat.

Monitorizarea pacienților cu boală cardiacă, prelungirea QT și cu factori de risc pentru insuficiența cardiacă

KIMMTRAK nu a fost studiat la pacienții cu boli cardiace semnificative clinic sau cu disfuncție cardiacă. Anumite evenimente cardiace (de ex. tahicardia sinusală și aritmia) și cazuri de prelungire a intervalului QT au fost observate la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu KIMMTRAK. Pacienții cu tulburări cardiovasculare preexistente pot prezenta un risc crescut de sechele asociate cu SEC. Deoarece SEC apare frecvent în timpul tratamentului cu KIMMTRAK, cu hipotensiune arterială asociată, este posibil ca hipotensiunea arterială să nu fie tolerată de unii pacienți cu boli cardiovasculare.

- Monitorizați cu atenție pacienții cu boală cardiacă, prelungirea QT și cu factori de risc pentru insuficiența cardiacă.
- Administrați cu atenție KIMMTRAK la:
 - pacienți cu antecedente sau predispoziție la prelungirea intervalului QT
 - pacienți care iau medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT.
- Orice pacient cu semne sau simptome în concordanță cu evenimente cardiace trebuie evaluat și tratat prompt.

Informații importante pentru pacienți

- Majoritatea pacienților tratați cu KIMMTRAK au dezvoltat sindromul de eliberare de citokine (SEC), care poate pune viața în pericol dacă nu este tratat prompt.
- Discutați cu pacienții despre frecvența și modul de monitorizare, precum și despre posibilele reacții adverse care pot apărea.
- **Amintiți-i pacientului să-și anunțe imediat medicul sau asistenta medicală dacă prezintă oricare dintre următoarele semne sau simptome care sugerează SEC:**
 - Febră

- Oboseală sau stare de slăbiciune
 - Vărsături
 - Frison
 - Greață
 - Tensiune arterială scăzută
 - Senzație de amețeală și ușoară confuzie
 - Cefalee
- Să raporteze orice reacții adverse medicului sau asistentei medicale.
 - Să citească Ghidul pacientului și prospectul medicamentului.

Raportarea evenimentelor sau a reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Ea permite monitorizarea continuă a raportului beneficii/riscuri pentru un medicament. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate (vezi detaliile de mai jos).

Atunci când este posibil, profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să raporteze evenimentele sau reacțiile adverse după numele medicamentului și numărul seriei de fabricație.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Kimmtrak, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

MEDISON PHARMA SRL

Bd. Corneliu Coposu nr. 6-8 , Clădirea Unirii View , cam. 219, etaj 2, sector 3, București

e-mail: safety.Romania@medisonpharma.com

www.medisonpharma.com

Versiune aprobată de ANDMMR în martie 2023

Immunocore (Ireland) Limited
Unit 1, Sky Business Centre
Dublin 17, D17 FY82
Irlanda
e-mail: medinfo.eu@immunocore.com
<http://www.immunocore.com>

Informații suplimentare

Pentru copii în format electronic ale Ghidului de tratament pentru profesioniștii din domeniul sănătății și al Ghidului pentru pacient, vizitați:

www.kimmtraksupport.eu

Pentru întrebări și anchete medicale

Pentru mai multe informații, contactați - Immunocore prin e-mail medinfo.eu@immunocore.com