ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

KIMMTRAK 100 microgramas/0,5 ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de 0,5 ml contém 100 microgramas de tebentafusp, correspondendo a uma concentração antes da diluição de 200 µg/ml.

Tebentafusp é uma proteína de fusão, produzida por tecnologia de ADN recombinante em células de *Escherichia coli*.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada num frasco para injetáveis de dose única.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

KIMMTRAK é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos positivos para o antigénio leucocitário humano (HLA)-A*02:01 com melanoma uveal irressecável ou metastático.

4.2 Posologia e modo de administração

KIMMTRAK deve ser administrado sob a direção e a supervisão de um médico com experiência na utilização de agentes antineoplásicos e que esteja preparado para tratar a síndrome de libertação de citocinas num ambiente com acesso imediato a meios de reanimação completos. Recomenda-se a hospitalização durante, pelo menos, as três primeiras perfusões de KIMMTRAK (ver secção 4.4).

Os doentes tratados com KIMMTRAK têm de ter um genótipo HLA-A*02:01 determinado por qualquer ensaio de genotipagem de HLA validado.

Posologia

A dose recomendada de KIMMTRAK é de 20 microgramas no Dia 1, 30 microgramas no Dia 8, 68 microgramas no Dia 15 e 68 microgramas uma vez por semana, daí em diante (ver secção 6.6). O tratamento com KIMMTRAK deve prosseguir enquanto o doente estiver a obter benefício clínico e na ausência de toxicidades inaceitáveis (ver secção 5.1).

Pré-medicação

Para minimizar o risco de hipotensão associada à síndrome de libertação de citocinas (SLC), devem ser administrados fluidos intravenosos antes de iniciar a perfusão de KIMMTRAK, com base na avaliação clínica e no estado de volume do doente.
Para doentes com insuficiência suprarrenal preexistente a tomar corticosteroides sistémicos de manutenção, deve considerar-se ajustar a dose de corticosteroides para controlar o risco de hipotensão.

Ajustes posológicos

Não são recomendadas reduções da dose de KIMMTRAK. KIMMTRAK deve ser suspenso ou descontinuado para controlar reações adversas, tal como descrito na Tabela 1 e na Tabela 2.

Caso se suspeite de SLC, os sintomas devem ser identificados e controlados de imediato, de acordo com as recomendações da Tabela 1. Consultar a Tabela 2 para diretrizes de controlo de reações cutâneas agudas.

Tabela 1: Classificação da SLC e orientações para controlo

Grau da SLC*	Controlo
Grau 1 Temperatura ≥ 38°C Sem hipotensão ou hipoxia	• Prosseguir com o tratamento e fornecer suporte sintomático. Monitorizar quanto a aumento da gravidade da SLC.
Grau 2 Temperatura ≥ 38°C Hipotensão que responde a fluidos e não necessita de vasopressores A necessidade de oxigénio inclui cânula nasal de baixo fluxo (administração de oxigénio ≤ 6 l/min) ou respiração de apoio ("*blow-by*")	• Prosseguir com o tratamento e administrar fluidos por bólus intravenoso ou oxigénio através de cânula nasal de baixo fluxo ou oxigénio "*blow-by*", conforme necessário. • Se a hipotensão e a hipoxia não melhorarem no prazo de 3 horas ou a SLC piorar, administrar doses elevadas de corticosteroides intravenosos (p. ex., 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). • Para SLC de Grau 2 persistente (duração de 2-3 horas) ou recorrente (ocorrência de SLC de Grau ≥ 2 com mais do que uma dose), administrar pré-medicação com corticosteroides (p. ex., 4 mg de dexametasona ou equivalente), pelo menos 30 minutos antes da próxima dose.

Grau da SLC*	Controlo
Grau 3 Temperatura ≥ 38°C Necessita de um vasopressor com ou sem vasopressina Necessita de cânula nasal de alto fluxo (administração de oxigénio > 6 l/min), máscara facial ou máscara sem reinalação ou máscara de Venturi	• Suspender KIMMTRAK até a SLC e as sequelas se resolverem. • Administrar doses elevadas de corticosteroides intravenosos (p. ex., 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). • Administrar tocilizumab conforme necessário - Peso do doente ≤ 30 kg: 12 mg/kg por via intravenosa ao longo de 1 hora - Peso do doente ≥ 30 kg: 8 mg/kg por via intravenosa ao longo de 1 hora (dose máxima de 800 mg) • Retomar KIMMTRAK com o mesmo nível posológico (ou seja, não proceder ao aumento escalonado se tiver ocorrido SLC de Grau 3 durante o aumento de dose inicial; retomar o aumento escalonado da dose assim que a dosagem seja tolerada) • Para SLC de Grau 3, administrar pré-medicação com corticosteroides (p. ex., 4 mg de dexametasona ou equivalente), pelo menos 30 minutos antes da próxima dose.
Grau 4 Temperatura ≥ 38°C Necessita de múltiplos vasopressores (excluindo a vasopressina) Necessita de pressão positiva (p. ex., CPAP, BiPAP, intubação e ventilação mecânica).	• Descontinuar KIMMTRAK permanentemente • Administrar corticosteroides intravenosos (p. ex., 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente)

***** Com base no consenso sobre os critérios de classificação da SLC da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) (Lee *et. al* 2019).

Tabela 2: Controlo e modificações posológicas recomendados para reações cutâneas agudas

Reações adversas	Gravidade[a]	Controlo
Reações cutâneas agudas (ver secção 4.4)	Grau 2	• Suspender KIMMTRAK até regressar ao Grau ≤ 1 ou ao valor basal. • Administrar um regime antipruriginoso (p. ex., anti-histamínico de longa duração de ação não sedativo). • Administrar tratamento com corticosteroides tópicos para erupção cutânea sintomática que não responde a um regime antipruriginoso. • Para sintomas persistentes, administrar esteroides sistémicos. • Retomar o aumento escalonado de KIMMTRAK se a dose atual for inferior a 68 μg ou retomar com o mesmo nível posológico se o aumento escalonado estiver concluído
	Grau 3	• Suspender KIMMTRAK até regressar ao Grau ≤ 1 ou o valor basal. • Administrar corticosteroides tópicos e corticosteroides orais • Para reações persistentes que não respondem a esteroides orais, considerar administrar corticosteroides intravenosos (p. ex., 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) • Retomar KIMMTRAK com o mesmo nível posológico (ou seja, não proceder ao aumento escalonado se tiverem ocorrido reações cutâneas de Grau 3 durante o aumento de dose inicial; retomar o aumento escalonado da dose assim que a dosagem seja tolerada)
	Grau 4	• Descontinuar KIMMTRAK de forma permanente • Administrar corticosteroides intravenosos (p. ex., 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente)

[a] Com base nos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE) do *National Cancer Institute*, versão 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de KIMMTRAK em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos para doentes idosos (≥ 65 anos de idade).

Compromisso renal

Com base em análises de segurança e eficácia, não são necessários ajustes posológicos em doentes com disfunção renal ligeira a moderada. Não podem ser feitas recomendações posológicas para doentes com compromisso renal grave devido à falta de dados farmacocinéticos; por conseguinte, a administração em doentes com compromisso renal grave deve ser efetuada com precaução e uma monitorização cuidadosa (ver secção 5.2).

Doentes com antecedentes de doença cardíaca

KIMMTRAK não foi estudado em doentes com antecedentes de doença cardíaca significativa. Os doentes com doença cardíaca, prolongamento do intervalo QT e fatores de risco para insuficiência cardíaca devem ser monitorizados cuidadosamente (ver secção 4.4).

Modo de administração

KIMMTRAK destina-se a via intravenosa. O período de perfusão recomendado é de 15 a 20 minutos.

KIMMTRAK requer diluição com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) contendo albumina humana para perfusão intravenosa. Cada frasco para injetáveis de KIMMTRAK destina-se a ser utilizado exclusivamente como dose única. Não agitar o frasco para injetáveis de KIMMTRAK.

Para instruções acerca da diluição e da administração do medicamento, ver secção 6.6.

Primeiras três doses do tratamento

As primeiras três doses de KIMMTRAK devem ser administradas num ambiente hospitalar, com monitorização durante a noite quanto a sinais e sintomas de SLC durante, pelo menos, 16 horas. Os sinais vitais devem ser monitorizados antes da dose e, no mínimo, a cada 4 horas até à resolução dos sintomas. Se clinicamente indicado, deve ser efetuada uma monitorização mais frequente ou prolongar a hospitalização.

Se os doentes tiverem hipotensão de Grau 3 ou 4 durante qualquer uma das três primeiras perfusões de KIMMTRAK, os doentes devem ser monitorizados de hora a hora durante, pelo menos, 4 horas em ambiente de ambulatório durante as três perfusões seguintes.

Doses subsequentes do tratamento

Assim que o nível posológico de 68 μg seja tolerado (ou seja, ausência de hipotensão de Grau ≥ 2 com necessidade de intervenção médica), as doses subsequentes podem ser administradas num ambiente de cuidados ambulatórios apropriado. Os doentes devem ser observados durante um mínimo de 60 minutos após cada perfusão. Para os doentes que têm recebido tratamento com KIMMTRAK em ambulatório durante, pelo menos, 3 meses e que não tiveram quaisquer interrupções superiores a

2 semanas, a monitorização em ambulatório após a perfusão pode ser reduzida para um mínimo de 30 minutos para as doses subsequentes.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

A maioria dos doentes teve SLC após as perfusões de tebentafusp. O diagnóstico de SLC baseou-se com maior frequência em pirexia seguida de hipotensão e com pouca frequência em hipoxia. Outros sintomas observados com frequência com a SLC incluíram calafrios, náuseas, vómitos, fadiga e cefaleia. A SLC tem sido associada a disfunção de órgãos, incluindo disfunção hepática, renal, pancreática, cardíaca e pulmonar.

Na maioria dos casos, a SLC começou no dia da perfusão, com uma mediana do tempo até à resolução de 2 dias. Foi observada pirexia em quase todos os casos de SLC e, nestes doentes, ocorreu uma aumento da temperatura corporal normalmente nas primeiras 8 horas após a perfusão de tebentafusp. A SLC raramente (1,2%) levou à descontinuação do tratamento.

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de SLC durante, pelo menos, 16 horas após as três primeiras perfusões de tebentafusp em ambiente hospitalar com acesso imediato a medicamentos e equipamento de reanimação para controlar a SLC. Se for observada SLC, deve ser iniciado tratamento imediato com cuidados de suporte, incluindo antipiréticos, fluidos intravenosos, tocilizumab ou corticosteroides para evitar o agravamento para acontecimentos graves ou potencialmente fatais, devendo a monitorização prosseguir até à resolução.

Nas doses subsequentes, os doentes devem ser monitorizados de perto após o tratamento para a identificação precoce de sinais e sintomas de SLC (ver secção 4.2, Modo de administração). Os doentes com comorbilidades, incluindo distúrbios cardiovasculares, podem ter um risco acrescido de sequelas associadas à SLC.

O tratamento com tebentafusp não foi estudado em doentes com doença cardíaca clinicamente significativa (ver secção 5.1). Dependendo da persistência e da gravidade da SLC, o tratamento com tebentafusp deve ser suspenso ou descontinuado (ver secção 4.2, Tabela 1).

Reações cutâneas agudas

Foram notificadas reações cutâneas agudas com a perfusão de tebentafusp, que podem estar baseadas no seu mecanismo de ação e na expressão de gp100 nos melanócitos normais na pele. As reações cutâneas agudas incluíram maioritariamente erupção cutânea, prurido, eritema e edema cutâneo (ver secção 4.8).

Habitualmente, as reações cutâneas agudas ocorreram após cada uma das três primeiras perfusões de tebentafusp e diminuíram de gravidade e frequência ao longo do tempo. A maioria dos sintomas resolveu-se sem qualquer corticosteroide sistémico ou quaisquer sequelas a longo prazo.

As reações cutâneas agudas podem ser controladas com anti-histamínicos e corticosteroides tópicos. Para sintomas persistentes ou graves deve considerar-se a administração de esteroides sistémicos. O

controlo dos sinais e sintomas de reações cutâneas poderá implicar atrasos temporários nos tratamentos subsequentes com tebentafusp (ver secção 4.2, Tabela 2).

Doença cardíaca

Foram observados acontecimentos cardíacos, tais como taquicardia e arritmia sinusal, em doentes que receberam tratamento com tebentafusp (ver secção 4.8). Os doentes com distúrbios cardiovasculares preexistentes poderão estar em risco acrescido de sequelas associadas à SLC e devem ser monitorizados cuidadosamente. Qualquer doente com sinais ou sintomas consistentes com acontecimentos cardíacos deve ser avaliado e tratado de imediato. Além disso, deve ser administrado tratamento apropriado para qualquer SLC subjacente como fator precipitante.

Foram comunicados casos de prolongamento do intervalo QT após tratamento com tebentafusp (ver secção 4.8). O tratamento com tebentafusp deve ser administrado com precaução a doentes com antecedentes ou predisposição para o prolongamento do intervalo QT e a doentes que estejam a tomar medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT.

Deve ser efetuado um eletrocardiograma (ECG) a todos os doentes antes e depois do tratamento com tebentafusp, durante as primeiras 3 semanas de tratamento e, posteriormente, conforme clinicamente indicado. Se o QTcF exceder 500 ms ou aumentar ≥ 60 ms em relação ao valor basal, deve suspender-se o tratamento com tebentafusp e os doentes devem ser tratados para quaisquer fatores precipitantes subjacentes, incluindo anomalias eletrolíticas. O tratamento com tebentafusp deve ser retomado assim que o intervalo QTcF melhorar para < 500 ms ou for < 60 ms em relação ao valor basal. Dependendo da persistência e da gravidade do acontecimento cardíaco e de qualquer SLC associada, o tratamento com tebentafusp deve ser suspenso ou descontinuado (ver secção 4.2, Tabela 1).

Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e, pelo menos, 1 semana após a última dose do tratamento com tebentafusp (ver secção 4.6).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação formais com tebentafusp.

O início do tratamento com tebentafusp causa a libertação temporária de citocinas que podem suprimir as enzimas do CYP450. O risco mais elevado de interação fármaco-fármaco ocorre nas primeiras 24 horas das primeiras três doses de tebentafusp em doentes que estão a receber concomitantemente substratos do CYP450, em particular, aqueles com um índice terapêutico estreito. Estes doentes devem ser monitorizados quanto a toxicidade (p. ex., varfarina) ou concentrações do fármaco (p. ex., ciclosporina). A dose dos medicamentos concomitantes deve ser ajustada conforme necessário.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com tebentafusp e, pelo menos, até 1 semana após a última dose de tebentafusp.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de tebentafusp em mulheres grávidas é inexistente. Não foram realizados estudos de reprodução animal com tebentafusp (ver secção 5.3).

Tebentafusp não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contracetivos. A existência de uma gravidez em mulheres com potencial reprodutivo deve ser verificada antes de iniciar o tratamento com tebentafusp.

Amamentação

Existe informação insuficiente sobre a excreção de tebentafusp/metabolitos no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com tebentafusp.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com tebentafusp (ver secção 5.3). O efeito do tebentafusp na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de tebentafusp sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas mais frequentes em doentes tratados com KIMMTRAK foram síndrome de libertação de citocinas (88%), erupção cutânea (85%), pirexia (79%), prurido (72%), fadiga (66%), náuseas (56%), calafrios (55%), dor abdominal (49%), edema (49%), hipo/hiperpigmentação (48%), hipotensão (43%), pele seca (35%), cefaleias (32%) e vómitos (34%). As reações adversas levaram à descontinuação permanente em 4% dos doentes tratados com KIMMTRAK. A reação adversa mais frequente que resultou em descontinuação do KIMMTRAK foi a síndrome de libertação de citocinas.

Ocorreram reações adversas que resultaram em, pelo menos, uma interrupção da dose em 26% dos doentes tratados com KIMMTRAK (dose semanal) e resultaram numa mediana de uma dose omitida. As reações adversas com necessidade de interrupção da administração em ≥ 2% dos doentes incluíram fadiga (3%; Grau 1-3), pirexia (2,7%; Grau 1-3), aumento da alanina aminotransferase (2,4%; Grau 1-4), aumento da aspartato aminotransferase (2,4%; Grau 1-3), dor abdominal (2,1%; Grau 1-3) e aumento da lipase (2,1%; Grau 1-3).

Ocorreram reações adversas que levaram a, pelo menos, uma modificação da dose em 4,2% dos doentes do grupo tratado com KIMMTRAK. As reações adversas que exigiram uma modificação da dose em ≥ 1% dos doentes foram síndrome de libertação de citocinas (1,9%; Grau 1-3) e hipotensão (1,1%; Grau 2-4).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 3 resume as reações adversas que ocorreram em 378 doentes com melanoma uveal metastático de dois ensaios clínicos (IMCgp100-102 e IMCgp100-202) que receberam o regime posológico recomendado de KIMMTRAK de 20 microgramas no Dia 1, 30 microgramas no Dia 8, 68 microgramas no Dia 15 e 68 microgramas uma vez por semana, daí em diante.

A frequência das reações adversas medicamentosas encontra-se listada por classe de sistemas de órgãos (SOC) MedDRA ao nível do termo preferido. As frequências de ocorrência de reações adversas são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes

(≥ 1/1 000, < 1/100), raras (≥ 1/10 000, < 1/1 000), muito raras (< 1/10 000). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela **3: Reações adversas em doentes tratados com KIMMTRAK em monoterapia**

	Reações adversas
Infeções e infestações	
Frequentes	Nasofaringite
Doenças do sistema imunitário	
Muito frequentes	Síndrome de libertação de citocinas[1]
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Diminuição do apetite, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipocaliemia
Pouco frequentes	Síndrome de lise tumoral
Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes	Insónia
Frequentes	Ansiedade
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Cefaleia[2], tonturas, parestesia
Frequentes	Perturbações do paladar
Cardiopatias	
Muito frequentes	Taquicardia[2]
Frequentes	Arritmia[2], fibrilhação auricular[2]
Pouco frequentes	Angina de peito[2], insuficiência cardíaca[2]
Vasculopatias	
Muito frequentes	Hipotensão[2], afrontamento, hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes	Tosse, dispneia
Frequentes	Dor orofaríngea, hipoxia[2]
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas[2], vómitos[2], diarreia, dor abdominal, obstipação, dispepsia
Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Erupção cutânea, prurido, pele seca, hipo/hiperpigmentação[4], eritema
Frequentes	Alopecia, suores noturnos
Doenças musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	Artralgia, lombalgia, mialgia, dor nas extremidades
Frequentes	Espasmos musculares
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Pirexia[2], fadiga[3], calafrios[2], edema[5], estado gripal
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes	Aumento da aspartato aminotransferase, aumento da alanina aminotransferase, aumento da bilirrubina sérica, aumento da lipase, anemia, diminuição da contagem de linfócitos, diminuição dos fosfatos séricos, aumento da creatinina sérica
Frequentes	Aumento da amilase, aumento da gamaglutamiltransferase, aumento da contagem de leucócitos, aumento da fosfatase alcalina sérica, aumento da glicose sérica
Pouco frequentes	QT prolongado no eletrocardiograma

[1] A SLC foi adjudicada utilizando o consenso sobre os critérios de classificação da SLC da ASTCT (Lee *et.al* 2019). A SLC adjudicada é fornecida em substituição da SLC notificada pelo investigador.
[2] Alguns dos acontecimentos poderão estar associados a SLC ou poderão ser acontecimentos isolados notificados.
[3] Inclui fadiga e astenia.
[4] Inclui acromotriquia adquirida, efélides, descoloração das pestanas, hipopigmentação das pestanas, alterações da cor do cabelo, lentigo, distúrbio da pigmentação, despigmentação da retina, despigmentação cutânea, descoloração cutânea, hiperpigmentação cutânea, hipopigmentação cutânea, lentigo solar, vitiligo.
[5] Inclui edema ocular, tumefação ocular, edema das pálpebras, tumefação periorbital, edema periorbital, tumefação das pálpebras, edema faríngeo, edema labial, tumefação labial, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, tumefação periférica, tumefação, tumefação facial.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

No estudo clínico IMCgp100-202, ocorreu síndrome de libertação de citocinas (adjudicada com base no consenso sobre classificação da ASTCT de 2019) em 89% dos doentes tratados com KIMMTRAK. A incidência global de SLC incluiu 12% de acontecimentos de Grau 1, 76% de Grau 2 e 0,8% de Grau 3. Os sintomas observados com mais frequência com a SLC incluíram calafrios, náuseas, vómitos, fadiga, hipotensão e cefaleia. Os acontecimentos de Grau 3 que podem ser observados em associação com SLC incluem taquicardia, hipoxia, angina de peito, *flutter* auricular e disfunção ventricular esquerda.

A maioria (84%) dos episódios de SLC começou no dia da perfusão. A mediana do tempo até à resolução da SLC foi de 2 dias. A SLC raramente (1,2%) levou à descontinuação do tratamento. Todos os sintomas de SLC foram reversíveis e, na sua maioria, controláveis com fluidos intravenosos, antipiréticos ou uma dose única de corticosteroides. Dois doentes (0,8%) receberam tocilizumab.

Para o controlo clínico da SLC, ver secção 4.2, Tabela 1.

Reações cutâneas agudas

No estudo IMCgp100-202, ocorreram reações cutâneas agudas em 91% dos doentes tratados com KIMMTRAK, incluindo erupção cutânea (83%), prurido (69%), eritema (25%) e edema cutâneo (27%) de qualquer grau. A maioria das reações cutâneas eram de Grau 1 (28%) ou 2 (44%) e alguns dos doentes tratados com KIMMTRAK tiveram acontecimentos de Grau 3 (21%). Entre os doentes com erupção cutânea observada, constaram-se casos frequentes de erupção cutânea (55%), erupção cutânea maculopapular (31%) e exfoliação cutânea (21%). Foram notificadas reações adversas de erupção cutânea de Grau 3 em 5% dos doentes e incluíram erupção cutânea (2,4%) e erupção cutânea maculopapular (1,6%).

Habitualmente, as reações cutâneas agudas ocorreram após cada uma das primeiras três perfusões de KIMMTRAK, com frequência decrescente de reações ≥ Grau 3 (dose 1, 17%; dose 2, 10%; dose 3, 8%; dose 4, 3%). A mediana do tempo até ao aparecimento de reações cutâneas agudas foi de 1 dia nos doentes tratados com KIMMTRAK e a mediana do tempo até à melhoria para ≤ Grau 1 foi de 6 dias.

Para o controlo clínico de reações cutâneas agudas, ver secção 4.2, Tabela 2.

Enzimas hepáticas elevadas

No estudo IMCgp100-202, em que 95% dos doentes tinham metástases hepáticas preexistentes, foi observado uma aumento da ALT/AST para ≥ Grau 1 em 65% dos doentes tratados com KIMMTRAK. Foram notificadas elevações da bilirrubina em 27% dos doentes, que estavam principalmente associadas ao aumento do tamanho das metástases hepáticas. A maioria das elevações da ALT/AST de Grau 3 ou 4 ocorreram, em geral, durante as primeiras 3 perfusões de KIMMTRAK. A maioria dos doentes que teve elevações da ALT/AST de Grau 3 ou 4 melhoraram para ≤ Grau 1 no prazo de 7 dias.

Imunogenicidade

Foram detetados anticorpos antifármaco (AAF) emergentes do tratamento contra o tebentafusp em 33% e 29% dos doentes a receber tebentafusp em todas as doses no estudo IMCgp100-102 e no estudo IMCgp100-202, respetivamente. A mediana do tempo até ao aparecimento da formação de AAF foi de 6 a 9 semanas após o início do tratamento com tebentafusp.

Não existem evidências de impacto dos AAF na segurança ou na eficácia do tebentafusp, embora o pequeno número de doentes que desenvolveram títulos elevados de AAF impeça a retirada de conclusões sólidas relativamente ao seu impacto clínico.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre sobredosagem com tebentafusp. No caso de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados de perto quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e deve ser imediatamente instituído um tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: ainda não atribuído

Mecanismo de ação

O tebentafusp é uma proteína de fusão biespecífica, composta por um recetor das células T (TCR; domínio de direcionamento) fundido com um fragmento de anticorpo direcionado para o CD3 (*cluster* de diferenciação 3: domínio efetor). A extremidade do TCR liga-se com elevada afinidade a um péptido gp100 apresentado pelo antigénio leucocitário humano – A*02:01 (HLA-A*02:01) – na superfície celular das células do melanoma uveal, e o domínio efetor liga-se ao recetor do CD3 nas células T policlonais.

Forma-se uma sinapse imunológica quando o domínio de direcionamento TCR do tebentafusp se liga às células do melanoma uveal e o domínio efetor CD3 se liga às células T policlonais. Esta sinapse imunológica resulta no redirecionamento e na ativação das células T policlonais, independentemente da especificidade do TCR nativo. As células T policlonais ativadas pelo tebentafusp libertam citocinas inflamatórias e proteínas citolíticas, o que resulta na lise direta das células tumorais do melanoma uveal.

Efeitos farmacodinâmicos

Foi observada uma redução temporária e clinicamente não significativa nas contagens de linfócitos no sangue após o tratamento com tebentafusp. Os linfócitos diminuíram no dia a seguir às primeiras 3 doses e regressaram aos valores basais antes das doses subsequentes.

Após o tratamento com tebentafusp, foram observados aumentos temporários dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas em amostras colhidas após as primeiras três doses. Os valores máximos foram observados entre 8 e 24 horas após o tratamento com tebentafusp e os níveis regressaram aos valores basais antes das doses subsequentes.

Eficácia e segurança clínicas

Estudo IMCgp100-202: Melanoma uveal metastático não tratado anteriormente

O estudo IMCgp100-202 foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, em regime aberto que incluiu doentes com melanoma uveal metastático positivos para HLA-A*02:01 sem experiência prévia de terapêutica sistémica. Os doentes não podiam ter recebido anteriormente tratamento sistémico ou terapêutica localizada (direcionada para o fígado) para o melanoma uveal metastático, exceto para ressecção cirúrgica anterior de doença oligometastática. Os doentes eram excluídos se tivessem metástases cerebrais sintomáticas ou não tratadas, insuficiência cardíaca congestiva sintomática, intervalo QT corrigido pela fórmula de Fridericia (QTcF) > 470 ms ou síndrome do QT longo congénita, enfarte agudo do miocárdio ou angina do peito instável menos de 6 meses antes do início do tratamento.

Os doentes foram aleatorizados (2:1) para receber tebentafusp semanalmente através de perfusão intravenosa, de acordo com o regime posológico intradoente recomendado na secção 4.2 ou com a opção de tratamento do investigador (pembrolizumab, ipilimumab ou dacarbazina) com as doses aprovadas desses agentes, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os doentes podiam receber tratamento com tebentafusp, pembrolizumab ou ipilimumab para além da progressão da doença se estivessem clinicamente estáveis, estivessem a obter benefício clínico e não apresentassem sinais de toxicidade inaceitável, tal como determinado pelo investigador. Eram permitidas pausas no tratamento durante um máximo de 2 semanas consecutivas. A aleatorização foi estratificada pelo estado da lactato desidrogenase (LDH), um conhecido fator de prognóstico para melanoma uveal irressecável ou metastático.

O resultado primário de eficácia era a sobrevida global (SG) em todos os doentes aleatorizados no estudo. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 12 semanas. Os resultados de eficácia adicionais eram a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador. Foi aleatorizado um total de 378 doentes; 252 para o grupo de tratamento com tebentafusp e 126 para o grupo de tratamento com a opção do investigador (pembrolizumab: 82%; ipilimumab: 12%; ou dacarbazina: 6%). A mediana etária era de 64 anos (intervalo de 23 a 92 anos); 49,5% dos doentes tinham ≥ 65 anos de idade, 87% eram caucasianos e 50% eram do sexo feminino. O estado de desempenho ECOG no início do estudo era de 0 (72%) ou 1 (20,4%) ou 2 (0,3%), 36% tinham um nível de LDH elevado e 95% tinham metástases hepáticas.

Neste estudo IMCgp100-202, 43% dos doentes receberam tratamento com tebentafusp para além da progressão, sem que tenham sido identificados novos sinais de segurança. A mediana da duração do tratamento com tebentafusp para além da progressão foi de 8 semanas. Do total de perfusões de tebentafusp durante o estudo, 21,5% foram administrados após a progressão.

Após a conclusão da análise de eficácia primária, foi permitido a doentes do braço de tratamento com a opção do investigador mudarem para o tratamento com tebentafusp. Com uma mediana da duração do seguimento de 22,4 meses, a SG atualizada continuava a favorecer o braço do tebentafusp (RR = 0,58; IC de 95%: 0,44; 0,77). No momento da análise, 16 doentes tinham mudado para o tratamento com tebentafusp.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 4 e na Figura 1. A Figura 1 representa uma análise com 3 anos de seguimento. No momento desta análise, 16 doentes do grupo de controlo transitaram para o tratamento com tebentafusp.

Tabela 4: Resultados de eficácia no estudo IMCgp100-202

Parâmetros de avaliação primários e secundários	**KIMMTRAK (N = 252)**	**Opção terapêutica do investigador (N = 126)**
Sobrevida global (SG) [1]		
Número de mortes	87 (34,5%)	63 (50%)
Mediana dos meses (IC de 95%)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
RR (IC de 95%)[2, 4]	0,51 (0,37; 0,71)	
Valor p do teste de *log-rank* estratificado[2]	p = < 0,0001	
Sobrevida livre de progressão (SLP)[3, 4]		
Número (%) de doentes com acontecimento	198 (78,6%)	97 (77%)
Mediana em meses (IC de 95%)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
RR (IC de 95%)[4]	0,73 (0,58; 0,94)	
Valor p do teste de *log-rank* estratificado[2]	p = 0,0139	
Taxa de resposta objetiva (TRO)[6]		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
IC de 95%	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Resposta completa (RC)	1 (0,4)	0
Resposta parcial (RP)	25 (9,9)	6 (4,8)
Doença estável (DE)[5]	52 (20,6)	16 (12,7)
Mediana da duração da resposta		
Meses (IC de 95%)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7;--)

IC = Intervalo de confiança, RR = Razão de risco

[1] Numa análise interina pré-especificada, foram observados 150 acontecimentos de SG e foi determinado um limite de valor p para declarar eficácia (0,006) através de uma função de gasto alfa de Lan-Demets com um limite do tipo O'Brien Fleming.

[2] Valor p bilateral baseado no teste de *log-rank* estratificado pela LDH.

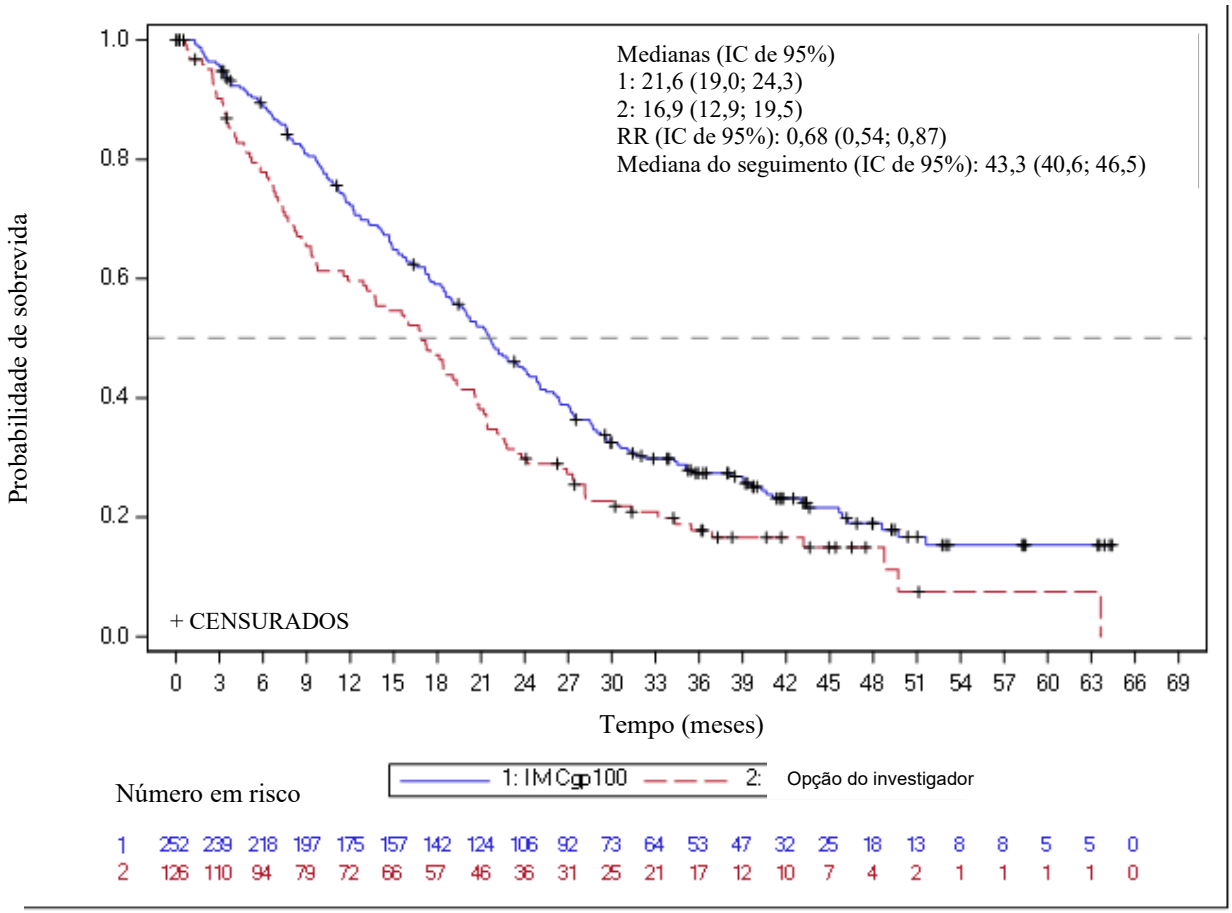
[3] Conforme avaliado pelo investigador utilizando os critérios RECIST v1.1.

[4] A razão de risco deriva de um modelo de riscos proporcionais estratificado pelo estado de LDH

[5] Baseado em ≥ 24 semanas.

[6] Atualizado com base em todos os doentes que tiveram a oportunidade de, pelo menos, 3 avaliações radiológicas

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global no estudo IMCgp100-202 (análise de um seguimento de 3 anos) – População ITT



IC = intervalo de confiança; RR = razão de risco: IMCgp100 = tebentafusp; ITT = intenção de tratar.

Após 3 anos de seguimento, o tebentafusp continua a proporcionar um benefício substancial em termos de sobrevida comparado com a opção do investigador.

Estudo IMCgp100-102: Melanoma uveal metastático tratado anteriormente

O estudo IMCgp100-102 foi um estudo de Fase 2, multicêntrico, em regime aberto realizado em 127 doentes que foram tratados com o esquema posológico recomendado na secção 4.2. Os doentes tinham de ser positivos para HLA-A*02:01. Os doentes eram elegíveis se tivessem apresentado progressão da doença após, pelo menos, 1 ou mais linhas anteriores de terapêutica direcionada para o fígado ou de terapêutica sistémica, incluindo inibidores dos *checkpoints* imunitários em contexto metastático. Os doentes eram excluídos se tivessem doença cardíaca clinicamente significativa e presença de metástases cerebrais sintomáticas ou não tratadas.

As principais medidas dos resultados de eficácia incluíam TRO confirmada conforme avaliada por revisão central independente (ICR) utilizando os critérios de avaliação da resposta em tumores sólidos (RECIST) v1.1. Os resultados de eficácia secundários incluíam SLP, DRC, DRO e SG.

A mediana etária era de 61 anos, 50% eram do sexo feminino, 99% eram caucasianos, a pontuação do estado de desempenho ECOG era de 0 (70%) ou 1 (30%) e 96% dos doentes tinham metástases hepáticas. Os tratamentos anteriores incluíam imunoterapia (73% dos doentes), incluindo inibidores dos *checkpoints* imunitários (PD-1/PD-L1, 65%; CTLA-4, 31%) e terapêutica direcionada para o fígado (45%). Os resultados de eficácia no estudo IMCgp100-102 estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de eficácia no estudo IMCgp100-102

Parâmetros de avaliação primários e secundários	KIMMTRAK (N = 127)
Taxa de resposta objetiva confirmada[1]	6 (4,7%)
(IC de 95%)	(1,8%; 10%)
Resposta completa (RC)	0
Resposta parcial (RP)	6 (4,7%)
Doença estável (DE)[2]	23 (18,1%)
Mediana da duração da resposta	
Meses (IC de 95%)	8,7 (5,6; 24,5)

[1] Conforme avaliado por revisão central independente utilizando os critérios RECIST v1.1.
[2] Baseado em ≥ 24 semanas

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com KIMMTRAK em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do melanoma ocular (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética do tebentafusp parece ser linear e proporcional à dose ao longo de um intervalo posológico de 20 µg a 68 µg. Após perfusão intravenosa semanal em doentes com melanoma uveal metastático, as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) alcançaram 4,2 ng/ml - 13,7 ng/ml imediatamente no fim da perfusão (T = 0,5 horas). Não foi observada acumulação com um regime posológico semanal com as doses terapêuticas alvo.

Distribuição

O tebentafusp não se distribuiu extensamente e apresentou um volume de distribuição comparável ao volume sanguíneo (5,25 l).

Biotransformação

A via metabólica do tebentafusp não foi caracterizada. Tal como outras proteínas terapêuticas, é de esperar que o tebentafusp seja degradado em pequenos péptidos e em aminoácido através das vias catabólicas.

Eliminação

A excreção do tebentafusp não está totalmente caracterizada. Com base no seu tamanho molecular que é semelhante ao limiar de exclusão de tamanho de filtração glomerular, poderão ser excretadas pequenas quantidades de tebentafusp na urina.

Após a administração de tebentafusp a doentes com melanoma uveal metastático, a depuração sistémica estimada foi de 4,29 l/d, com uma semivida terminal de 6 a 8 horas.

Populações especiais

Uma análise de farmacocinética populacional indicou que não existia um efeito significativo do peso (43 kg a 163 kg), sexo, raça e idade (23 a 91 anos) na depuração do tebentafusp.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais de farmacocinética em doentes com compromisso renal.

Não foi identificado qualquer impacto nos parâmetros de segurança e de eficácia em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina [CrCl] entre 60 ml/min e 89 ml/min) a moderado (CrCl entre 30 ml/min e 59 ml/min) e não se recomendam quaisquer ajustes posológicos. Existem dados limitados de doentes (< 5%) com compromisso renal moderado e não existe informação disponível de doentes com compromisso renal grave (CrCl < 30 ml/min).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais de farmacocinética em doentes com compromisso hepático. Análises de FC populacional demonstraram que as elevações da ALT/AST no início do estudo e durante o tratamento não tiveram impacto na farmacocinética do tebentafusp. Não se recomenda qualquer ajuste posológico com base nos níveis de ALT/AST.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O tebentafusp é uma proteína específica do ser humano e não existem espécies animais relevantes nas quais a toxicologia não clínica do tebentafusp possa ser testada.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade, genotoxicidade ou toxicidade reprodutiva e desenvolvimento com tebentafusp.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico mono-hidratado (E330)
Hidrogenofosfato dissódico (E339)
Manitol (E421)
Trealose
Polissorbato 20 (E432)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

3 anos.

Após a abertura

Do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o medicamento deve ser diluído e perfundido imediatamente.

Após preparação da solução para perfusão

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada para 24 horas entre 2°C e 8°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação e as condições em utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C).
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I com rolha de borracha bromobutílica e um selo "flip-off" de alumínio/plástico, contendo 0,5 ml de concentrado.

Apresentação de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Precauções gerais

A solução para perfusão deve ser preparada por um profissional de saúde utilizando uma técnica assética apropriada durante todo o manuseamento deste medicamento.

Utilizar uma técnica assética para a diluição e a preparação das soluções para administração.

Não podem ser utilizados dispositivos de transferência de sistema fechado (CSTD – *Closed system transfer devices*) para a preparação de KIMMTRAK solução para perfusão.

Os medicamentos parentéricos e os sacos de perfusão devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam.

Preparação

KIMMTRAK tem de ser diluído antes da administração intravenosa.

Garanta que os seguintes consumíveis estão disponíveis antes de preparar KIMMTRAK para administração:
- Seringas estéreis de 1 ml com graduações de 2 casas decimais.
- Agulhas estéreis.
- Albumina humana; utilizar a concentração de acordo com a disponibilidade local. As concentrações locais incluem, entre outras, 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l).
- Um saco de perfusão de 100 ml contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%):
    - O material do saco de perfusão deve ser de poliolefinas (PO) [tais como polietileno (PE) e polipropileno (PP)] ou cloreto de polivinilo (PVC).
- Um sistema de perfusão com filtro em linha de 0,2 mícrones estéril, apirogénico, de baixa ligação às proteínas para a administração do saco de perfusão final.

Diluição e administração

É necessário um processo com 2 etapas para a preparação da dose final de KIMMTRAK:

Etapa 1: Prepare o saco de perfusão

Utilizando uma técnica assética, prepare o saco de perfusão da seguinte forma:

a. Utilizando uma seringa de 1 ml e uma agulha estéril, extraia o volume calculado de albumina humana para dentro da seringa (ver Tabela 6 abaixo) e adicione-o ao saco de perfusão de 100 ml contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), perfazendo uma concentração final de albumina humana entre 225 µg/ml e 275 µg/ml.

Tabela 6: Exemplos de concentração de albumina humana e volumes extraídos aceitáveis

Concentração de albumina humana	Intervalo de volumes aceitáveis para a adição ao saco de perfusão de 100 ml para uma concentração de albumina humana entre 225 µg/ml e 275 µg/ml
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml a 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml a 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml a 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml a 0,11 ml)

b. Homogeneizar suavemente a solução diluída completando as etapas seguintes:
   i. Inverta o saco de perfusão de modo a que o orifício de entrada fique posicionado no topo do saco e bata na lateral do tubo do orifício para garantir que toda a solução residual é libertada para a solução padrão.
   ii. Misture rodando suavemente o saco 360 graus no sentido do comprimento a partir da posição invertida, pelo menos, 5 vezes. NÃO agite o saco de perfusão.
   iii. Repita (i) e (ii) mais três vezes.

Etapa 2: Preparação de KIMMTRAK solução para perfusão

c. Utilizando uma seringa de 1 ml e uma agulha estéril, extraia o volume necessário de KIMMTRAK 100 microgramas/0,5 ml de acordo com a dose necessária (indicada na Tabela 7 abaixo) e adicione ao saco de perfusão de 100 ml preparado que contém solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) mais albumina humana.

d. NÃO irrigue a seringa e a agulha durante a transferência. Elimine o frasco para injetáveis que contém a porção não utilizada de KIMMTRAK de acordo com as exigências locais. Não prepare mais do que uma dose com cada frasco para injetáveis.

Tabela 7: Volumes de KIMMTRAK necessários para adicionar ao saco de perfusão

Dia do tratamento	Dose (µg) de KIMMTRAK	Volume (ml) de KIMMTRAK
Dia 1	20	0,10
Dia 8	30	0,15
Dia 15 e semanalmente, daí em diante	68	0,34

e. Misture o saco de perfusão seguindo o mesmo procedimento descrito na Etapa 1b.

Administração

- Administre KIMMTRAK apenas sob a forma de perfusão intravenosa.
- Administre a perfusão imediatamente ao longo de 15 a 20 minutos através de uma linha intravenosa específica. Deve ser utilizado um sistema de perfusão com filtro em linha de 0,2 mícrones estéril, apirogénico, de baixa ligação às proteínas. Administre todo o conteúdo do saco de perfusão de KIMMTRAK ao doente.
- Após a conclusão da perfusão de KIMMTRAK, irrigue a linha de perfusão com um volume adequado de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para garantir que todo o conteúdo do saco de perfusão é administrado. Não administre KIMMTRAK sob a forma de perfusão intravenosa direta ou em bólus. Não misture KIMMTRAK com outros medicamentos nem administre outros medicamentos através da mesma linha intravenosa.

Conservação do saco de perfusão preparado

- KIMMTRAK não contém conservantes. O saco de perfusão preparado deve ser administrado nas 4 horas a seguir à hora da preparação, o que inclui a duração da perfusão. Durante essa janela de 4 horas, o saco de perfusão de KIMMTRAK deve permanecer a uma temperatura inferior a 30°C.
- Se não for utilizado imediatamente, conserve o saco de perfusão de KIMMTRAK no frigorífico entre 2°C e 8°C durante um máximo de 24 horas a partir da hora da preparação, o que inclui o tempo necessário para equilibrar o saco à temperatura ambiente e a duração da perfusão.
- Assim que for retirado do frigorífico, o saco de perfusão de KIMMTRAK não pode voltar a ser refrigerado. Elimine a solução de KIMMTRAK não utilizada assim que seja ultrapassado o tempo de conservação recomendado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1630/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 01 de abril de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA E ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA E ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

AGC Biologics A/S
Vandtaarnsvej 83B,
DK-2860 Soeborg, Copenhagen
Dinamarca

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de KIMMTRAK em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de chegar a acordo com a Autoridade Nacional Competente sobre o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O programa educacional tem como objetivo salientar o processo de monitorização e facilitar o diagnóstico e o tratamento rápidos da síndrome de libertação de citocinas (SLC) para reduzir a sua gravidade.

O Titular da AIM deverá garantir que, em cada Estado-Membro onde KIMMTRAK é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes que venham a prescrever ou utilizar KIMMTRAK tenham acesso a/recebam os seguintes materiais educacionais:

- Material educacional para médicos
- Pacote informativo para doentes

Material educacional para médicos:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia de tratamento para profissionais de saúde

Guia de tratamento para profissionais de saúde:

- Pormenores sobre como monitorizar os doentes durante as primeiras três perfusões e durante as perfusões subsequentes.
- Pormenores sobre como minimizar o risco de hipotensão associado à SLC.
- Descrição dos sintomas de SLC, incluindo a gravidade, a frequência, o tempo até ao aparecimento, tratamento e resolução em doentes tratados com KIMMTRAK.
- Pormenores sobre como controlar a SLC com base nos graus de gravidade, incluindo a. recomendação para administrar pré-medicação com corticosteroides para SLC de Grau 2 persistente ou recorrente ou para qualquer SLC de Grau 3.
- Descrição da cronologia e dos requisitos de controlo do ECG com base nos resultados do ECG.
- Recomendação para monitorizar cuidadosamente os doentes com doença cardíaca, prolongamento do intervalo QT e fatores de risco para insuficiência cardíaca.
- Informação sobre a importância de informar os doentes acerca do risco de SLC e da necessidade de contactar o médico ou enfermeiro imediatamente, caso desenvolvam sintomas de SLC.
- Informação sobre a importância de notificar reações adversas, detalhando como se notifica.

Pacote informativo para doentes:

- Folheto informativo
- Guia do doente

Guia do doente:

- Informação sobre o risco de SLC associado a KIMMTRAK, com uma descrição dos sintomas.
- Informação sobre a importância de contactar um médico ou enfermeiro imediatamente, caso o doente desenvolva sintomas de SLC.
- Pormenores sobre o que o doente deve esperar em relação ao calendário de monitorização.
- Informação sobre a importância de notificar efeitos indesejáveis, detalhando como se notifica.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

KIMMTRAK 100 microgramas/0,5 ml concentrado para solução para perfusão
tebentafusp

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 0,5 ml contém 100 microgramas de tebentafusp

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido cítrico mono-hidratado (E 330), hidrogenofosfato dissódico (E339), manitol (E421), trealose, polissorbato 20 (E432) e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C).
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1630/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

KIMMTRAK 100 µg/0,5 ml concentrado estéril
tebentafusp
IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

KIMMTRAK 100 microgramas/0,5 ml concentrado para solução para perfusão
tebentafusp

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a receber este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é KIMMTRAK e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado KIMMTRAK
3. Como KIMMTRAK é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar KIMMTRAK
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é KIMMTRAK e para que é utilizado

KIMMTRAK contém a substância ativa **tebentafusp**. O tebentafusp é um medicamento anticancerígeno fabricado através da fusão de duas proteínas diferentes. Uma destas proteínas reconhece e liga-se a um antigénio (uma proteína-alvo) chamado "gp100". O gp100 encontra-se com níveis elevados nas células cancerígenas do melanoma uveal. A outra proteína reconhece e liga-se a uma proteína chamada "CD3". O CD3 pode ser encontrado em determinadas células do sistema imunitário do organismo. Ao ligar-se ao gp100 e ao CD3, KIMMTRAK ativa o sistema imunitário para que este reconheça e destrua as células cancerígenas.

KIMMTRAK é utilizado para tratar adultos com um cancro raro dos olhos chamado "**melanoma uveal**". O medicamento é utilizado quando o melanoma uveal cresceu apesar de tratamento local ou se espalhou para outras partes do corpo.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado KIMMTRAK

Não utilize KIMMTRAK se tem **alergia** ao tebentafusp ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se não tem a certeza se é alérgico a qualquer um dos componentes, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado KIMMTRAK.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado KIMMTRAK sobre todos os seus problemas de saúde, em especial se tiver o seguinte:
- problemas de coração, incluindo uma alteração da atividade elétrica do coração (prolongamento do intervalo QT)

.

O seu médico poderá pedir uma análise ao sangue chamada genotipagem dos HLA antes do tratamento para determinar se KIMMTRAK é apropriado para si.

Informe o seu médico antes de lhe ser administrado KIMMTRAK se estiver a tomar medicamentos corticosteroides para tratar a insuficiência suprarrenal (também conhecida como "doença de Addison"). O seu médico poderá ter de ajustar a sua dose de corticosteroides enquanto estiver a ser tratado com KIMMTRAK.

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente ou procure assistência médica urgente se tiver alguns dos seguintes efeitos indesejáveis durante ou após o tratamento:

- febre, tonturas, sensação de desmaio iminente. Estes podem ser sintomas de um problema de saúde grave chamado **síndrome de libertação de citocinas**. Outros sintomas da síndrome de libertação de citocinas são dificuldade em respirar, náuseas, vómitos, fadiga, dor muscular, dor articular, inchaço, tensão arterial baixa, batimento cardíaco rápido ou dor de cabeça.
- comichão na pele, erupção cutânea, urticária (inchaços com comichão por baixo da pele) grave, exfoliação ou descamação da pele, ou inchaço do corpo e/ou da pele em redor dos olhos que podem ser sintomas de **reações na pele**.
- problemas de coração, tais como batimento cardíaco rápido ou irregular ou uma alteração na atividade elétrica do coração, a qual pode causar ritmos cardíacos irregulares graves, que se podem manifestar sob a forma de palpitações, falta de ar, sensação de desmaio iminente ou tonturas ou dor no peito.

O seu médico ou enfermeiro irá monitorizá-lo quanto a sinais e sintomas destas reações durante e após cada dose. Se tiver quaisquer problemas graves, o seu tratamento poderá ser interrompido temporariamente e reiniciado quando se sentir melhor.

Crianças e adolescentes
Não administre este medicamento a crianças com idade inferior a 18 anos. Isto porque existe informação limitada sobre quão bem este medicamento funciona neste grupo etário.

Outros medicamentos e KIMMTRAK
Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez
KIMMTRAK não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que você e o seu médico concordem que o benefício de tomar este medicamento ultrapassa quaisquer possíveis riscos. Se é uma mulher que pode engravidar, o seu médico ou enfermeiro irá pedir-lhe um teste de gravidez antes de começar o tratamento com KIMMTRAK. Se engravidar durante o tratamento com KIMMTRAK, informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente.

Contraceção
Se é uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar métodos contracetivos (contraceção) eficazes para evitar engravidar durante o tratamento com KIMMTRAK e durante, pelo menos, 1 semana após a última dose. Fale com o seu médico sobre os métodos de contraceção mais apropriados.

Amamentação
Não deve amamentar durante o tratamento com KIMMTRAK. Desconhece-se se KIMMTRAK passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas
É improvável que KIMMTRAK afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas Caso não se sinta bem enquanto está a ser tratado com este medicamento, não deve conduzir ou utilizar maquinaria até voltar a sentir-se bem.

KIMMTRAK contém sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como KIMMTRAK é administrado

Este medicamento será administrado por um médico ou enfermeiro num hospital ou em ambiente de ambulatório.

Poderão ser-lhe administrados fluidos por perfusão (gota a gota) antes de cada perfusão de KIMMTRAK para ajudar a prevenir a ocorrência de tensão arterial baixa devido a síndrome de libertação de citocinas (ver secções 2 e 4).

O seu médico ou enfermeiro vai administrar-lhe KIMMTRAK através de uma perfusão (gota a gota) numa veia (intravenosa) durante 15 a 20 minutos. KIMMTRAK irá ser-lhe administrado **uma vez por semana**, enquanto o seu médico considerar que está a beneficiar do tratamento.
A dose recomendada de KIMMTRAK é:
- Dia 1: 20 microgramas
- Dia 8: 30 microgramas
- Dia 15: 68 microgramas

Uma vez por semana, daí em diante: 68 microgramas

As primeiras três doses serão administradas no hospital. Será monitorizado quanto a quaisquer efeitos indesejáveis durante o tratamento e durante, **pelo menos, 16 horas** após cada dose.

Se as primeiras três doses não causarem quaisquer efeitos indesejáveis graves ou não controláveis, as próximas doses serão administradas em ambiente de ambulatório. Será monitorizado quanto a quaisquer efeitos indesejáveis durante o tratamento e durante, pelo menos, 60 minutos após cada dose. Se tem recebido o tratamento com KIMMTRAK em ambiente de ambulatório durante, pelo menos. 3 meses sem qualquer pausa superior a 2 semanas, então a monitorização pode ser reduzida para, pelo menos, 30 minutos após cada dose.

Caso não compareça a uma marcação para a sua dose seguinte de KIMMTRAK, contacte o seu médico ou enfermeiro o mais rápido possível para remarcar.

Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente ou procure assistência médica urgente se tiver quaisquer dos seguintes efeitos indesejáveis muito frequentes durante ou após o tratamento:
- febre, tonturas, sensação de desmaio iminente. Estes podem ser sintomas de um problema de saúde grave chamado síndrome de libertação de citocinas. Outros sintomas da síndrome de libertação de citocinas são dificuldade em respirar, náuseas, vómitos, fadiga, dor muscular, dor articular, inchaço, tensão arterial baixa, batimento cardíaco rápido ou dor de cabeça. Estes sintomas ocorrem maioritariamente após as primeiras três perfusões.
- comichão na pele, erupção cutânea, urticária (inchaços com comichão por baixo da pele) grave, exfoliação ou descamação da pele ou inchaço do corpo e/ou da pele em redor dos olhos podem ser sintomas de reações na pele. Estes sintomas ocorrem maioritariamente após as primeiras três perfusões.
- problemas de coração, tais como batimento cardíaco rápido ou irregular ou uma alteração na atividade elétrica do coração, a qual pode causar ritmos cardíacos irregulares graves, que se

podem manifestar sob a forma de palpitações, falta de ar, sensação de desmaio iminente ou tonturas ou dor no peito.

Outros efeitos indesejáveis
Informe o seu médico se notar quaisquer dos seguintes efeitos indesejáveis:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)
- Diminuição do apetite
- Sensação de picadas, formigueiro ou dormência em qualquer parte do corpo
- Tosse
- Diarreia
- Prisão de ventre
- Indigestão
- Dor de barriga
- Arrepios
- Dificuldade em adormecer (insónia)
- Sintomas semelhantes a gripe
- Incapacidade de dormir
- Rubor da pele
- Tensão arterial alta
- Pele seca
- Alterações da cor da pele
- Vermelhidão da pele
- Nível baixo de fosfatos no sangue
- Nível baixo de magnésio no sangue
- Nível baixo de sódio no sangue
- Nível baixo de cálcio no sangue
- Nível baixo de potássio no sangue
- Diminuição da hemoglobina no sangue
- Níveis aumentados de enzimas do fígado no sangue, o que pode ser um sinal de problemas de fígado
- Níveis s aumentados de bilirrubina no sangue, o que pode ser um sinal de problemas de fígado
- Níveis aumentados da lipase, uma enzima pancreática, no sangue, o que pode ser um sinal de problemas de pâncreas
- Níveis diminuídos de glóbulos brancos no sangue
- Dor nas costas, braços ou nas pernas

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- Infeção do nariz e da garganta
- Dor na boca e na garganta
- Perda de cabelo
- Transpiração excessiva durante a noite
- Ansiedade
- Alterações do paladar
- Batimento cardíaco alterado ou irregular
- Falta de ar
- Espasmos musculares
- Nível aumentado da amilase, uma enzima pancreática, no sangue
- Nível aumentado da creatinina no sangue, o que pode ser um sinal de problemas de rins
- Nível aumentado da gamaglutamiltransferase, uma enzima do fígado, no sangue
- Nível aumentado de glóbulos brancos no sangue
- Nível aumentado de enzimas do fígado no sangue
- Nível aumentado da fosfatase alcalina no sangue
- Nível aumentado da glicose no sangue

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Níveis aumentados de potássio, fosfato e ácido úrico no sangue, que são sinais de que há células cancerígenas a morrer
- Desconforto ou dor no peito, o que pode ser um sinal de problemas de coração
- Insuficiência cardíaca (falta de ar, desconforto no peito, inchaço das pernas e tornozelos)
- Alterações na atividade elétrica do coração, o que pode resultar em ritmos cardíacos irregulares graves

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar KIMMTRAK

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os frascos para injetáveis por abrir devem ser conservados entre 2°C e 8°C.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Se não for utilizada imediatamente, a perfusão preparada pode ser conservada a uma temperatura inferior a 30°C durante um máximo de 4 horas ou entre 2°C e 8°C durante 24 horas a partir da hora da preparação/diluição até ao fim da administração.

Não utilize este medicamento se verificar sinais visíveis de deterioração (ou seja, partículas, descoloração).

Não conserve qualquer medicamento não utilizado para reutilizar. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de KIMMTRAK
- A substância ativa é o tebentafusp. Um frasco para injetáveis de 0,5 ml de concentrado contém 100 microgramas de tebentafusp.
- Os outros componentes são ácido cítrico mono-hidratado (E 330), hidrogenofosfato dissódico (E339), manitol (E421), trealose, polissorbato 20 (E432) e água para preparações injetáveis (ver secção 2).

Qual o aspeto de KIMMTRAK e conteúdo da embalagem
KIMMTRAK concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada num frasco para injetáveis de dose única.

Apresentação de 1 frasco para injetáveis de vidro por embalagem exterior.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante
Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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/Irlande/Irska/Írország/Írland/Irlanda/Airija/Īrija/L-Irlanda/Ierland/Irlandia/Írsko/Irska Tél/Tel/Tel./Тел./Tlf/Τηλ/Sími/Puh: +3531 691 5450	EL: Medison Pharma Greece Μονοπροσωπη Ανωνυμη Εταιρεία Τηλ: +30 210 0100 188

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Importante: Consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes de utilizar.

Precauções gerais

A solução para perfusão deve ser preparada por um profissional de saúde utilizando uma técnica assética apropriada durante todo o manuseamento deste medicamento.

Não podem ser utilizados dispositivos de transferência de sistema fechado (CSTD – *Closed system transfer devices*) para a preparação de KIMMTRAK solução para perfusão.

Os medicamentos parentéricos e os sacos de perfusão devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam.

Preparação

KIMMTRAK tem de ser diluído antes da administração intravenosa. Cada frasco para injetáveis de KIMMTRAK destina-se a uma única utilização. NÃO agite o frasco para injetáveis de KIMMTRAK.

Garanta que os seguintes consumíveis estão disponíveis antes de preparar KIMMTRAK para administração:

- Seringas estéreis de 1 ml com graduações de 2 casas decimais.
- Agulhas estéreis.
- Albumina humana; utilizar a concentração de acordo com a disponibilidade local. As concentrações locais incluem, entre outras, 4% (40 g/l), 5% (50 g/l), 20% (200 g/l), 25% (250 g/l).
- Um saco de perfusão de 100 ml contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
    - O material do saco de perfusão deve ser de poliolefinas (PO) [tais como polietileno (PE) e polipropileno (PP)] ou cloreto de polivinilo (PVC).
- Um conjunto de perfusão com filtro em linha de 0,2 mícrones estéril, apirogénico, de baixa ligação às proteínas para a administração do saco de perfusão final.

Diluição e administração

É necessário um processo com 2 etapas para a preparação da dose final de KIMMTRAK:

Etapa 1: Prepare o saco de perfusão

Utilizando uma técnica assética, prepare o saco de perfusão da seguinte forma:

a. Utilizando uma seringa de 1 ml e uma agulha estéril, extraia o volume calculado de albumina humana para dentro da seringa (ver Tabela 1 abaixo) e adicione-o ao saco de perfusão de 100 ml contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), perfazendo uma concentração final de albumina humana entre 225 µg/ml e 275 µg/ml.

Tabela 1: Exemplos de concentração de albumina humana e volumes extraídos aceitáveis

Concentração de albumina humana	**Intervalo de volumes aceitáveis para a adição ao saco de perfusão de 100 ml para uma concentração de albumina humana entre 225 µg/ml e 275 µg/ml**
4% (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml a 0,69 ml)
5% (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml a 0,55 ml)
20% (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml a 0,14 ml)
25% (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml a 0,11 ml)

b. Homogeneizar suavemente a solução diluída completando as etapas seguintes:
    i. Inverta o saco de perfusão de modo a que o orifício de entrada fique posicionado no topo do saco e bata na lateral do tubo do orifício para garantir que toda a solução residual é libertada para a solução padrão.
    ii. Misture rodando suavemente o saco 360 graus no sentido do comprimento a partir da posição invertida, pelo menos, 5 vezes. NÃO agite o saco de perfusão.
    iii. Repita (i) e (ii) mais três vezes.

Etapa 2: Preparação de KIMMTRAK solução para perfusão

c. Utilizando uma seringa de 1 ml e uma agulha estéril, extraia o volume necessário de KIMMTRAK 100 microgramas/0,5 ml de acordo com a dose necessária (indicada na Tabela 2 abaixo) e adicione ao saco de perfusão de 100 ml preparado que contém solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) mais albumina humana.

d. NÃO irrigue a seringa e a agulha durante a transferência. Elimine o frasco para injetáveis que contém a porção não utilizada de KIMMTRAK de acordo com as exigências locais. Não prepare mais do que uma dose com cada frasco para injetáveis.

Tabela 2: Volumes de KIMMTRAK necessários para adicionar ao saco de perfusão

Dia do tratamento	Dose (µg) de KIMMTRAK	Volume (ml) de KIMMTRAK
Dia 1	20	0,10
Dia 8	30	0,15
Dia 15 e semanalmente, daí em diante	68	0,34

e. Misture o saco de perfusão seguindo o mesmo procedimento descrito na Etapa 1b.

Administração

- Administre KIMMTRAK apenas sob a forma de perfusão intravenosa.
- Administre a perfusão imediatamente ao longo de 15 a 20 minutos através de uma linha intravenosa específica. Deve ser utilizado um sistema de perfusão com filtro em linha de 0,2 mícrones estéril, apirogénico, de baixa ligação às proteínas. Administre todo o conteúdo do saco de perfusão de KIMMTRAK ao doente.
- Após a conclusão da perfusão de KIMMTRAK, irrigue a linha de perfusão com um volume adequado de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para garantir que todo o conteúdo do saco de perfusão é administrado. Não administre KIMMTRAK sob a forma de perfusão intravenosa direta ou em bólus. Não misture KIMMTRAK com outros medicamentos nem administre outros medicamentos através da mesma linha intravenosa.

Conservação do saco de perfusão preparado

- KIMMTRAK não contém conservantes. O saco de perfusão preparado deve ser administrado nas 4 horas a seguir à hora da preparação, o que inclui a duração da perfusão. Durante essa janela de 4 horas, o saco de perfusão de KIMMTRAK deve permanecer a uma temperatura inferior a 30°C.
- Se não for utilizado imediatamente, conserve o saco de perfusão de KIMMTRAK no frigorífico entre 2°C e 8°C durante um máximo de 24 horas a partir da hora da preparação, o que inclui o tempo necessário para equilibrar o saco à temperatura ambiente e a duração da perfusão.
- Assim que for retirado do frigorífico, o saco de perfusão de KIMMTRAK não pode voltar a ser refrigerado. Elimine a solução de KIMMTRAK não utilizada assim que seja ultrapassado o tempo de conservação recomendado.