

Vodič za zdravstvene radnike o rizicima kod primjene lijeka ▼KIMMTRAK 100 mikrograma/0.5 mL koncentrat za otopinu za infuziju (tebentafusp)

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Kimmtrak (tebentafusp) u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka KIMMTRAK. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr.

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

- Uz primjenu lijeka zabilježeni su slučajevi sindroma otpuštanja citokina (CRS-a), koji, ako se ne liječe, mogu biti ozbiljni ili opasni po život.
 - Većina epizoda CRS-a započela je na dan infuzije.
- Potrebno je imati neposredan pristup lijekovima i opremi za reanimaciju radi zbrinjavanja CRS-a.
- Podsjetite bolesnike da moraju odmah upozoriti liječnika ili medicinsku sestru ako primijete bilo koji od znakova ili simptoma koji upućuju na CRS.
- Bolesnika treba pratiti u bolničkim uvjetima najmanje 16 sati nakon prve tri infuzije, a zatim sukladno kliničkoj indikaciji.
- U slučaju CRS-a 2. stupnja koji perzistira (traje 2-3 sata) ili se ponavlja (pojava CRS-a \geq 2. stupnja kod više od jedne doze) primijeniti premedikaciju kortikosteroidima (npr. deksametazon u dozi od 4 mg ili ekvivalent) najmanje 30 minuta prije sljedeće doze.
- Ako se u bolesnika javi hipotenzija 3. ili 4. stupnja tijekom bilo koje od prve tri infuzije lijeka, potrebno ga je ambulantno pratiti svaki sat tijekom najmanje 4 sata nakon naredne tri infuzije.
- Nakon 3. infuzije i ako je bolesnik podnio posljednju infuziju bez hipotenzije koja bi zahtijevala medicinsku intervenciju, sljedeće se doze mogu primijeniti u odgovarajućim ambulantnim uvjetima.
- Od 4. infuzije: minimalno 60 minuta praćenja nakon svake infuzije. Nakon što je bolesnik primao Kimmtrak 3 mjeseca bez pojave hipotenzije \geq 2. stupnja, praćenje nakon infuzije može biti 30 minuta.
- Tijekom prva 3 tjedna liječenja EKG treba napraviti prije i nakon primjene tebentafuspa, a kasnije sukladno kliničkoj indikaciji.
- Infuziju treba privremeno prekinuti ako QTcF interval premaši 500 ms ili se poveća za \geq 60 ms u odnosu na početnu vrijednost te liječiti sve precipitirajuće faktore, uključujući poremećaje elektrolita.
- Dajte bolesniku Vodič za bolesnika i uputu o lijeku
- Naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

O ovom vodiču

Svrha vodiča je sažeto prikazati važne sigurnosne informacije o lijeku KIMMTRAK, uključujući praćenje bolesnika, farmakološko liječenje sindroma otpuštanja citokina (CRS), raspored provedbe EKG-a i zbrinjavanje bolesnika s faktorima srčanog rizika.

Ove informacije služe kao pomoć zdravstvenim radnicima pri prenošenju ključnih poruka o sigurnosti bolesnicima liječenima lijekom KIMMTRAK te pri liječenju tih bolesnika.

Ovdje nisu navedene sve informacije o ovom lijeku. Uvijek pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka prije propisivanja, pripreme ili primjene lijeka KIMMTRAK.

KIMMTRAK je indiciran za:

Liječenje odraslih bolesnika s neresektabilnim ili metastatskim uvealnim melanomom koji imaju humani leukocitni antigen (HLA)-A*02:01. KIMMTRAK je bispecifičan fuzijski protein koji se sastoji od T-staničnog receptora (engl. *T cell receptor*, TCR; ciljajuća domena) spojenog s fragmentom protutijela usmjerenim na CD3 (engl. *cluster of differentiation 3*; izvršna domena). Kraj ciljajuće domene (TCR) velikim se afinitetom veže za peptid gp100 predodčen humanim leukocitnim antigenom – A*02:01 (HLA-A*02:01) na staničnoj površini tumorskih stanica uvealnog melanoma, a izvršna se domena veže za CD3 receptor na poliklonskoj T-stanici.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS):

U kliničkim su ispitivanjima nakon infuzije lijeka KIMMTRAK zabilježeni slučajevi CRS-a, koji mogu biti ozbiljni ili opasni po život. Učestalost i težina CRS-a smanjivale su se nakon svake sljedeće infuzije lijeka KIMMTRAK. Bolesnika treba pratiti najmanje 16 sati nakon prve tri infuzije, a zatim sukladno kliničkoj indikaciji.

Simptomi CRS-a:

- pireksija
 - hipotenzija
 - hipoksija
 - zimica
 - mučnina
 - povraćanje
 - umor
 - glavobolja
-
- U kliničkim ispitivanjima opaženo je da **KIMMTRAK često uzrokuje blag do umjeren CRS, koji može postati opasan po život ili smrtonosan ako se ne prepozna i ne liječi na odgovarajući način.**
 - Većina bolesnika je iskusila CRS čija se težina i učestalost smanjivala nakon svake od prve 3 infuzije lijeka KIMMTRAK.
 - Većina epizoda CRS-a započela je na dan infuzije
 - CRS je doveo do trajnog prekida liječenja u 1,2% bolesnika

- Svi simptomi CRS-a bili su reverzibilni i najčešće su se mogli zbrinuti primjenom intravenskih tekućina, antipiretika ili pomoću jedne doze sistemskih kortikosteroida
- Pireksija je zabilježena u gotovo svim slučajevima CRS-a; ; povišenje tjelesne temperature u pravilu se javljalo unutar prvih 8 sati nakon infuzije lijeka KIMMTRAK.
-

Praćenje bolesnika i doziranje lijeka KIMMTRAK

Svaka doza primjenjuje se tijekom 15 - 20 minuta

Početna doza iznosi 20µg u 1. tjednu. Dozu se povećava na 30µg u 2. tjednu te na 68µg od 3. tjedna nadalje.

Jedna bočica lijeka KIMMTRAK od 0,5 ml sadrži 100 mikrograma tebentafuspa, što odgovara koncentraciji od 200 µg/ml prije razrjeđivanja.

Raspored primjene ¹	20 µg	30 µg [†]	68 µg [†]	68 µg [§]
	1. tjedan →	2. tjedan →	3. tjedan →	Od 4. tjedna nadalje
Zahtjevi za praćenje bolesnika	16 sati nakon primjene			Najmanje 60 minuta nakon primjene [‡] (može se smanjiti na 30 minuta nakon 3 mjeseca*)
Pratiti: temperaturu, puls, frekvenciju disanja i krvni tlak	Najmanje svaka 4 sata			Dvaput nakon infuzije

[†] Doza se ne smije povećati u slučaju pojave CRS-a ili kožnih reakcija ≥ 3. stupnja; nastaviti s postupnim povećanjem doze nakon što doza postane podnošljiva.

[§] Nakon što doza od 68µg postane podnošljiva (tj. nema hipotenzije ≥ 2. stupnja koja zahtijeva medicinsku intervenciju), sljedeće doze mogu se primijeniti u odgovarajućim ambulantnim uvjetima.

[†] Ako se u bolesnika javi hipotenzija 3. ili 4. stupnja tijekom bilo koje od prve tri infuzije lijeka KIMMTRAK, potrebno ga je ambulantno pratiti svakih sat vremena tijekom najmanje 4 sata nakon sljedeće tri infuzije.

[‡] U bolesnika koji su ambulantno primali KIMMTRAK najmanje 3 mjeseca i u kojih nije bilo prekida primjene duljih od 2 tjedna, ambulantno praćenje nakon infuzije može se smanjiti na minimalno 30 minuta kod primjene sljedećih doza.

Prilagodbe parametara koje treba pratiti i učestalosti praćenja trebaju se temeljiti na kliničkoj prosudbi ili standardima zdravstvene ustanove.

Najmanje prve 3 infuzije bolesnike treba pratiti tijekom primjene infuzije i najmanje 16 sati nakon njezina završetka, i to u bolnici uz praćenje preko noći.

- Prema podacima iz kliničkih ispitivanja, izgledno je da će se simptomi sindroma otpuštanja citokina (CRS) javiti unutar 16 sati.

- Zdravstveni radnici koji primjenjuju KIMMTRAK moraju imati neposredan pristup lijekovima i opremi za reanimaciju radi zbrinjavanja CRS-a.
- Nakon 3. infuzije i ako je bolesnik podnio posljednju infuziju bez hipotenzije koja bi zahtijevala medicinsku intervenciju (npr. i.v. primjenu tekućina), sljedeće se doze mogu primijeniti u odgovarajućim ambulantnim uvjetima.

Prve 3 infuzije lijeka KIMMTRAK: praćenje tijekom infuzije i još 16 sati nakon njezina završetka

Prije primjene i (najmanje) svaka 4 sata nakon primjene treba provjeriti sljedeće vitalne znakove:

- temperaturu
- puls
- frekvenciju disanja
- krvni tlak
- razinu oksigenacije

Ako je to klinički indicirano, treba uvesti učestalije praćenje ili produžiti hospitalizaciju.

U slučaju hipotenzije (3. ili 4. stupnja) treba razmotriti praćenje vitalnih znakova najmanje svakih sat vremena tijekom najmanje 4 sata kod sljedeće tri infuzije.

Od 4. infuzije nadalje: minimalno 60 minuta praćenja nakon svake infuzije

Ako je bolesnik dobro podnio treću infuziju (tj. nije nastupila hipotenzija ≥ 2 . stupnja koja zahtijeva medicinsku intervenciju):

- Bolesnika treba nadzirati minimalno 60 minuta nakon svake infuzije tijekom 3 mjeseca

Ako bolesnik nije dobro podnio treću infuziju (nastupila je hipotenzija ≥ 2 . stupnja koja je zahtijevala medicinsku intervenciju):

- Treba slijediti upute za praćenje kao i kod prve 3 infuzije
- Vitalne znakove treba provjeriti prije primjene i svaka 4 sata ili sukladno kliničkoj indikaciji
- 16-satno praćenje nakon infuzije u bolnici, uz praćenje preko noći

Ako je bolesnik primao infuzije u ambulantnim uvjetima tijekom najmanje 3 mjeseca i nije bilo prekida duljih od 2 tjedna:

- Za sljedeće se doze ambulantno praćenje nakon infuzije može skratiti na minimalno 30 minuta

Smjernice za zbrinjavanje CRS-a:

Ne preporučuje se smanjivati dozu lijeka KIMMTRAK. Prilagodbe doze lijeka KIMMTRAK kod CRS-a sažeto su prikazane u nastavku.

Tablica 1: Smjernice za ocjenjivanje i zbrinjavanje CRS-a

Stupanj CRS-a*	Zbrinjavanje
<p>1. stupanj Temperatura ≥ 38 °C</p> <p>Bez hipotenzije ili hipoksije</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nastaviti liječenje uz simptomatsku potporu. Nadzirati zbog mogućeg pogoršanja težine CRS-a.
<p>2. stupanj Temperatura ≥ 38 °C</p> <p>Hipotenzija koja odgovara na tekućine i ne zahtijeva primjenu vazopresora</p> <p>Opskrba kisikom uključuje nazalnu kanilu s niskim protokom (isporuka kisika ≤ 6 L/min) ili dopremu kisika pred nos i usta bolesnika (engl. <i>blow-by</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nastaviti liječenje i prema potrebi primijeniti bolus intravenskih tekućina i kisik putem nazalne kanile s niskim protokom ili sustava za dopremu kisika pred nos i usta bolesnika. Ako se hipotenzija i hipoksija ne poboljšaju unutar 3 sata ili se CRS pogorša, primijeniti visoku dozu intravenskog kortikosteroida (npr. 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalent). U slučaju CRS-a 2. stupnja koji perzistira (traje 2-3 sata) ili se ponavlja (pojava CRS-a ≥ 2. stupnja kod više od jedne doze) primijeniti premedikaciju kortikosteroidima (npr. deksametazon u dozi od 4mg ili ekvivalent) najmanje 30 minuta prije sljedeće doze.
<p>3. stupanj Temperatura ≥ 38 °C</p> <p>Zahtijeva primjenu vazopresora uz vazopresin ili bez njega</p> <p>Zahtijeva primjenu nazalne kanile s visokim protokom (isporuka kisika > 6 L/min), maske za lice, maske sa spremnikom (engl. <i>non-rebreather mask</i>) ili Venturijeve maske</p>	<ul style="list-style-type: none"> Privremeno prekinuti primjenu lijeka KIMMTRAK dok se CRS i posljedice ne povuku. Primijeniti visoku dozu intravenskog kortikosteroida (npr. 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalent). Primijeniti tocilizumab prema potrebi: <ul style="list-style-type: none"> bolesnik tjelesne težine ≤ 30 kg: 12 mg/kg intravenski tijekom 1 sata bolesnik tjelesne težine ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenski tijekom 1 sata (maksimalna doza 800 mg). Nastaviti primjenu lijeka KIMMTRAK u istoj dozi (tj. Ne povećavati dozu ako se tijekom početnog postupnog povećanja doze javio CRS 3. stupnja; nastaviti s postupnim povećanjem doze nakon što doziranje postane podnošljivo). U slučaju CRS-a 3. stupnja primijeniti premedikaciju kortikosteroidima (npr. Deksametazon u dozi od 4mg ili ekvivalent) najmanje 30 minuta prije sljedeće doze

Stupanj CRS-a*	Zbrinjavanje
<p>4. stupanj Temperatura ≥ 38 °C</p> <p>Zahtijeva primjenu više vazopresora (osim vazopresina)</p> <p>Zahtijeva primjenu pozitivnog tlaka (npr. CPAP [engl. <i>continuous positive airway pressure</i>], BiPAP [engl. <i>biphasic positive airway pressure</i>], intubaciju i mehaničku ventilaciju).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trajno prekinuti primjenu lijeka KIMMTRAK • Primijeniti intravenski kortikosteroid (npr. 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalent)

* Na temelju usuglašenih kriterija za stupnjevanje CRS-a Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) (Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019 Apr;25(4):625-638.).

Minimizacija rizika od hipotenzije povezane s CRS-om

- Primjena intravenskih tekućina prije početka infuzije lijeka KIMMTRAK ovisno o kliničkoj procjeni i volumnom statusu bolesnika

Kod bolesnika s otprije prisutnom insuficijencijom nadbubrežnih žlijezda koji primaju sistemske kortikosteroide u sklopu terapije održavanja:

- Prema potrebi prilagoditi dozu kortikosteroida radi reguliranja rizika od hipotenzije

Raspored provedbe EKG-a i zahtjevi za zbrinjavanje bolesnika ovisno o nalazu

- Tijekom prva 3 tjedna liječenja EKG treba napraviti prije i nakon primjene tebentafuspa, a kasnije sukladno kliničkoj indikaciji.
- Infuziju lijeka KIMMTRAK treba privremeno prekinuti ako QTcF interval premaši 500 ms ili se poveća za ≥ 60 ms u odnosu na početnu vrijednost te liječiti sve precipitirajuće faktore, uključujući poremećaje elektrolita.
- Liječenje treba nastaviti nakon što se QTcF interval skрати na < 500 ms ili njegova promjena u odnosu na početnu vrijednost bude < 60 ms.
- Ovisno o perzistenciji i težini srčanog događaja i pridruženog CRS-a, liječenje lijekom KIMMTRAK treba privremeno ili trajno prekinuti.

Zahtjevi za praćenje bolesnika sa srčanim bolestima, produljenjem QT intervala i faktorima rizika za zatajivanje srca

KIMMTRAK se nije ispitivao u bolesnika s klinički značajnim srčanim bolestima ili narušenom srčanom funkcijom. Tijekom liječenja lijekom KIMMTRAK u bolesnika su opaženi neki srčani događaji (npr. sinusna tahikardija i aritmija) i slučajevi produljenja QT intervala. Moguće je da bolesnici s postojećim kardiovaskularnim poremećajima imaju

povećan rizik od posljedica CRS-a. Budući da se CRS tijekom liječenja lijekom KIMMTRAK javlja često i praćen je hipotenzijom, neki bolesnici s kardiovaskularnom bolešću možda neće moći podnijeti hipotenziju.

- **Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike sa srčanom bolešću, produljenjem QT intervala i faktorima rizika za zatajivanje srca.**
- **KIMMTRAK se mora primjenjivati uz oprez:**
 - u bolesnika s predispozicijom za produljenje QT intervala ili produljenjem QT intervala u anamnezi
 - u bolesnika liječenih lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval
- **Svakog bolesnika sa znakovima ili simptomima koji ukazuju na srčane događaje potrebno je hitno ocijeniti i liječiti.**

Važne informacije za bolesnike

- Kod većine bolesnika liječenih lijekom KIMMTRAK razvio se sindrom otpuštanja citokina (CRS), koji može postati opasan po život ako se odmah ne liječi.
- Razgovarajte s bolesnicima o učestalosti CRS-a, načinu praćenja te mogućim nuspojavama.
- **Podsjetite bolesnike da moraju odmah upozoriti svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijete bilo koji od sljedećih znakova ili simptoma koji upućuju na CRS:**
 - vrućicu
 - umor ili slabost
 - povraćanje
 - zimicu
 - mučninu
 - nizak krvni tlak
 - omaglicu i ošamućenost
 - glavobolju
- Podsjetite bolesnika da sve nuspojave prijavi liječniku ili medicinskoj sestri.
- Dajte bolesniku Vodič za bolesnika i uputu o lijeku

Prijavljivanje nuspojava:

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Podaci za prijavljivanje sumnji na nuspojave:

Immunocore (Ireland) Limited
Unit 1, Sky Business Centre

Dublin 17, D17 FY82

Irska

Tel.: +44 (0) 2076645100

Besplatni telefon: +00 800-74451111

Adresa e-pošte: medinfo.eu@immunocore.com

<http://www.immunocore.com>

Dodatne informacije

Primjerak Vodiča za liječenje za zdravstvene radnike i Vodiča za bolesnika možete preuzeti u elektroničkom obliku na mrežnoj stranici:

<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>

Pitanja i medicinski upiti

Za više informacija kontaktirajte centar za medicinske informacije društva Immunocore pozivom na broj +44 (0)1235 438600 ili putem adrese e-pošte info@immunocore.com.

IMMUNOCORE

©2022. Immunocore Ltd. Sva prava pridržana. [tiskana verzija] CM-US-TEBE-2100140
Siječanj 2022. [digitalna verzija] CM-US-TEBE-2200003 Siječanj 2022.

