KIMMTRAK®

tebentafuspe

100 microgramas/0,5 mL

Solução para diluição para infusão

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
KIMMTRAK®
tebentafuspe

APRESENTAÇÃO
Solução para diluição para infusão com 100 microgramas/0,5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 0,5 mL.
O tebentafuspe é uma proteína de fusão, produzida por tecnologia de DNA recombinante em células de *Escherichia coli*.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco de 0,5 mL contém:
tebentafuspe.....100 mcg
Excipientes: ácido cítrico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, manitol, trealose, polissorbato 20 e água para injetáveis.

II -INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

AVISO: Síndrome de Liberação de Citocina (SLC), a qual pode ser grave ou com risco de vida, ocorreu em pacientes recebendo **KIMMTRAK®**. Monitore por pelo menos 16 horas após as três primeiras infusões e, em seguida conforme indicado clinicamente (ver 8. Posologia e Modo de Usar e 5. Advertências e Precauções).

1. INDICAÇÕES
KIMMTRAK® é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com melanoma uveal irressecável ou metastático positivos para o antígeno leucocitário humano (HLA)-A*02:01.
Os pacientes tratados com **KIMMTRAK®** devem ter um genótipo HLA-A*02:01 determinado por qualquer ensaio de genotipagem de HLA validado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Eficácia e segurança clínica
Estudo IMCgp100-202: Melanoma uveal metastático não tratado anteriormente

O estudo IMCgp100-202 foi um estudo multicêntrico, randomizado, em regime aberto que incluiu pacientes com melanoma uveal metastático positivos para HLA-A*02:01 sem tratamento sistêmico prévio. Os pacientes não podiam ter recebido tratamento sistêmico prévio ou terapêutica localizada (direcionada para o fígado) para o melanoma uveal metastático, exceto para ressecção cirúrgica anterior de doença oligometastática. Os pacientes foram 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 congênita, infarto agudo do miocárdio ou angina do peito instável menos de 6 meses antes do início do tratamento.

Os pacientes foram randomizados (2:1) para receber tebentafuspe semanalmente através de infusão intravenosa, de acordo com o regime posológico recomendado na seção 8. Posologia e Modo de Usar ou com a escolha de tratamento do investigador (pembrolizumabe, ipilimumabe ou dacarbazina) com as doses aprovadas desses agentes, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os pacientes podiam receber tratamento com tebentafuspe, pembrolizumabe ou ipilimumabe após confirmação da progressão da doença se estivessem clinicamente estáveis, estivessem obtendo benefício clínico e não apresentassem sinais de toxicidade inaceitável, tal como determinado pelo investigador. Eram permitidas pausas no tratamento de no máximo 2 semanas consecutivas. A randomização foi estratificada pelo nível de desidrogenase láctea (DHL), um conhecido fator de prognóstico para melanoma uveal irressecável ou metastático.

O resultado primário de eficácia era a sobrevida global (OS) em todos os pacientes randomizados no estudo. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 12 semanas. Os resultados de eficácia adicionais eram a sobrevida livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador. Foi randomizado um total de 378 pacientes; 252 para o grupo de tratamento com tebentafuspe e 126 para o grupo de escolha de tratamento do investigador (pembrolizumabe: 82%; ipilimumabe:

12%; ou dacarbazina: 6%). A mediana etária era de 64 anos (intervalo de 23 a 92 anos); 49,5% dos pacientes 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 DHL elevado e 95% tinham metástases hepáticas.

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

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

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 1 e na Figura 1.

Tabela 1: Resultados de eficácia no estudo IMCgp100-202

Parâmetros de avaliação primários e secundários	**KIMMTRAK® (N = 252)**	**Opção terapêutica do investigador (N = 126)**
Sobrevida global (OS) [1]		
Número de óbitos	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 (PFS)[3, 4]		
Número (%) de pacientes 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 (ORR)[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] Em uma 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 DHL.

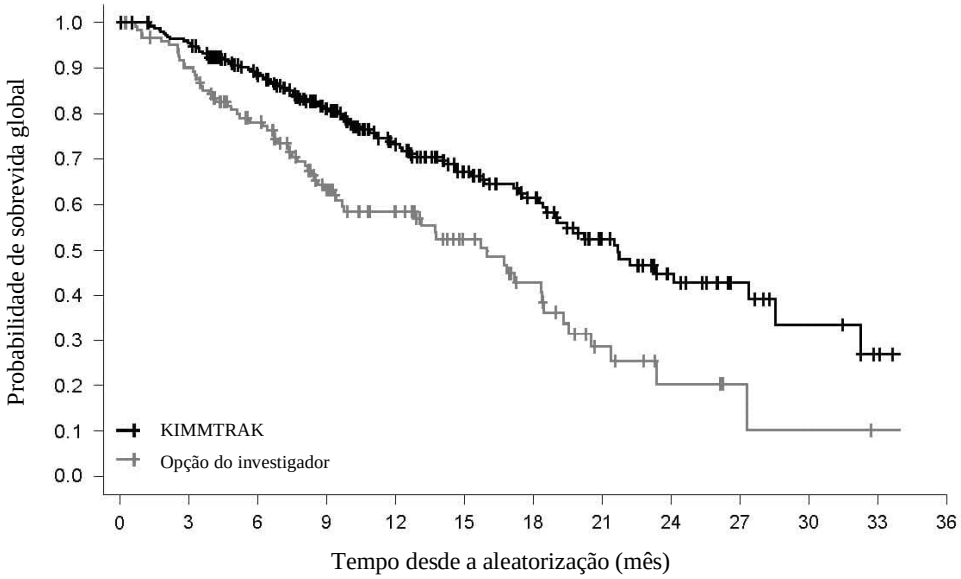
[3] Conforme avaliado pelo investigador utilizando os critérios RECIST v1.1.

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

[5] Baseado em ≥ 24 semanas.

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

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global no estudo IMCgp100-202



Número de doentes em risco

KIMMTRAK	252	242	221	197	167	132	109	90	71	59	44	33	22	17	9	6	5	0
Opção do investigador	126	116	100	86	69	48	43	34	27	20	12	7	4	4	1	1	1	0

Estudo IMCgp100-102: Melanoma uveal metastático tratado anteriormente
O estudo IMCgp100-102 foi um estudo de Fase 2, multicêntrico, em regime aberto que envolveu 127 pacientes tratados com o esquema posológico recomendado na seção 8. Posologia e Modo de Usar. Os pacientes tinham de ser positivos para HLA-A*02:01. Os pacientes eram elegíveis se tivessem apresentado progressão da doença após, pelo menos, 1 ou mais tratamento localizado para o fígado ou terapia sistêmica, incluindo inibidores dos checkpoints imunológico em contexto metastático. Os pacientes eram excluídos se tivessem doença cardíaca clinicamente significativa e presença de metástases cerebrais sintomáticas ou não tratadas.

O parâmetro de eficácia primária foi ORR confirmada conforme avaliada por revisão central independente (ICR) utilizando os critérios de avaliação da resposta em tumores sólidos (RECIST) v1.1. Os parâmetros de eficácia secundários foram PFS (sobrevida livre de progressão), DCR (taxa de controle da doença), DOR (duração da resposta) e OS (sobrevida global).

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 pacientes tinham metástases hepáticas. Os tratamentos anteriores incluíam imunoterapia (73% dos pacientes), incluindo inibidores dos checkpoints imunológico (PD-1/PD-L1, 65%; CTLA-4, 31%) e terapêutica localizada para o fígado (45%). Os resultados de eficácia no estudo IMCgp100-102 estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2: 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 8. Posologia e Modo de Usar para informação sobre utilização pediátrica).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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

Mecanismo de ação

O tebentafuspe é uma proteína de fusão biespecífica, composta por um receptor 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 peptídeo gp100 apresentado pelo antígeno leucocitário humano – A*02:01 (HLA-A*02:01) – na superfície celular das células do melanoma uveal, e o domínio efetor liga-se ao receptor do CD3 nas células T policlonais.

Forma-se uma sinapse imunológica quando o domínio de direcionamento TCR do tebentafuspe 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 tebentafuspe 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 tebentafuspe. Os linfócitos diminuíram no dia seguinte às primeiras 3 doses e regressaram aos valores basais antes das doses subsequentes.

Após o tratamento com tebentafuspe, 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 tebentafuspe e os níveis regressaram aos valores basais antes das doses subsequentes.

Farmacocinética

Absorção

A farmacocinética do tebentafuspe parece ser linear e proporcional à dose ao longo de um intervalo posológico de 20 mcg a 68 mcg. Após infusão intravenosa semanal em pacientes com melanoma uveal metastático, as concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) alcançaram 4,2 ng/mL - 13,7 ng/mL imediatamente no fim da infusão (T = 0,5 horas), esses resultados foram determinados a partir do estudo pivotal IMCgp100-202 (4.200 pg/mL para C1D1 (20 mcg dose) e 13.700 pg/mL para C1D15 (68 mcg dose).
Não foi observado acúmulo com um regime posológico semanal com as doses terapêuticas alvo.

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

A excreção do tebentafuspe 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 tebentafuspe na urina.

Após a administração de tebentafuspe em pacientes com melanoma uveal metastático, a depuração sistêmica 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 tebentafuspe.

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

Não foi identificado qualquer impacto nos parâmetros de segurança e de eficácia em pacientes com comprometimento renal leve (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 pacientes (< 5%) com comprometimento renal moderado e não existe informação disponível de pacientes com compromisso renal grave (CrCl < 30 mL/min).

Disfunção hepática
Não foram realizados estudos formais de farmacocinética em pacientes com comprometimento 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 tebentafuspe. Não se recomenda qualquer ajuste posológico com base nos níveis de ALT/AST.

Dados de segurança pré-clínica
O tebentafuspe é uma proteína específica do ser humano e não existem espécies animais relevantes nas quais a toxicologia não clínica do tebentafuspe possa ser testada.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 liberação de citocinas (SLC)
A maioria dos pacientes teve SLC após as infusões de tebentafuspe. 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, vômitos, fadiga e cefaleia.

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

Os pacientes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de SLC durante, pelo menos, 16 horas após as três primeiras infusões de tebentafuspe 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, tocilizumabe ou corticosteroides para evitar o agravamento da síndrome ou potencial fatalidade, devendo a monitorização prosseguir até a resolução.

Nas doses subsequentes, os pacientes devem ser monitorizados de perto após o tratamento para a identificação precoce de sinais e sintomas de SLC (ver 8. Posologia e Modo de Usar). Os pacientes com comorbilidades, incluindo distúrbios cardiovasculares, podem ter um risco elevado de sequelas associadas à SLC.

O tratamento com tebentafuspe não foi estudado em pacientes com doença cardíaca clinicamente significativa (ver 3. Características Farmacológicas). Dependendo da persistência e da gravidade da SLC, o tratamento com tebentafuspe deve ser suspenso ou descontinuado (ver 8. Posologia e Modo de Usar, Tabela 3).

Reações cutâneas agudas
Foram relatadas reações cutâneas agudas com a infusão de tebentafuspe, que podem estar baseadas no seu mecanismo de ação e na expressão de gp100 nos melanócitos normais da pele. As reações cutâneas agudas incluíram majoritariamente erupção cutânea, prurido, eritema e edema cutâneo (ver 9. Reações Adversas).

Habitualmente, as reações cutâneas agudas ocorreram após cada uma das três primeiras infusões de tebentafuspe e diminuíram de gravidade e frequência ao longo do tempo. A maioria dos sintomas resolveu-se sem qualquer corticosteroide sistêmico 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 sistêmicos. O controle dos sinais e sintomas de reações cutâneas poderá implicar atrasos temporários nos tratamentos subsequentes com tebentafuspe (ver 8. Posologia e Modo de Usar, Tabela 4).

Doença cardíaca
Foram observados acontecimentos cardíacos, tais como taquicardia e arritmia sinusal, em pacientes que receberam tratamento com tebentafuspe (ver 9. Reações Adversas). Os pacientes com distúrbios cardiovasculares preexistentes poderão estar em risco aumentado de sequelas associadas à SLC e devem ser monitorizados cuidadosamente. Qualquer paciente 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 notificados casos de prolongamento do intervalo QT após tratamento com tebentafuspe (ver 9. Reações Adversas). O tratamento com tebentafuspe deve ser administrado com precaução a pacientes com antecedentes ou predisposição para o prolongamento do intervalo QT e a pacientes que estejam tomando medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT.

Deve ser realizado um eletrocardiograma (ECG) em todos os pacientes antes e depois do tratamento com tebentafuspe, 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 tebentafuspe e os pacientes devem ser tratados para quaisquer fatores precipitantes subjacentes, incluindo anomalias eletrolíticas. O tratamento com tebentafuspe 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 tebentafuspe deve ser suspenso ou descontinuado (ver 8. Posologia e Modo de Usar, Tabela 3).

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática a critério médico.

Contracepção
As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e, pelo menos, 1 semana após a última dose do tratamento com tebentafuspe (ver abaixo em Fertilidade, gravidez e aleitamento).

Excipientes
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por mL, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Fertilidade, gravidez e aleitamento
Mulheres com potencial para engravidar/Contracepção
As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com tebentafuspe e, pelo menos, até 1 semana após a última dose de tebentafuspe.

Gravidez
A quantidade de dados sobre a utilização de tebentafuspe em mulheres grávidas é inexistente. Não foram realizados estudos de reprodução animal com tebentafuspe (ver 3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica).

O tebentafuspe não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos. A existência de uma gravidez em mulheres em idade fértil deve ser verificada antes de iniciar o tratamento com tebentafuspe.

Amamentação

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

Fertilidade
Não foram realizados estudos de fertilidade com tebentafuspe (ver 3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica). O efeito do tebentafuspe na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas
Os efeitos de tebentafuspe sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não foram realizados estudos de interação formais com tebentafuspe.

O início do tratamento com tebentafuspe causa a liberação 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 tebentafuspe em pacientes que estão recebendo concomitantemente substratos do CYP450, em particular, aqueles com um índice terapêutico estreito. Estes pacientes devem ser monitorizados quanto à toxicidade (ex., varfarina) ou concentrações do fármaco (ex., ciclosporina). A dose dos medicamentos concomitantes deve ser ajustada conforme necessário.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C).
Manter o frasco da solução para diluição para infusão dentro da embalagem externa para proteger da luz.
Condições de conservação do medicamento após diluição, ver abaixo em Prazo de validade.
Se não for utilizada imediatamente, a infusão preparada pode ser conservada a uma temperatura inferior a 30°C por até 4 horas ou em geladeira (de 2°C a 8°C) por até 24 horas a partir do momento da preparação/diluição até o fim da administração.

Prazo de validade
Frasco da solução para diluição para infusão fechado: 3 anos.

Após a abertura
Do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o medicamento deve ser diluído e infundido imediatamente.

Após preparação da solução para diluição para infusão
A estabilidade química e física em uso foi demonstrada para 24 horas se armazenado em geladeira (de 2°C a 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 de responsabilidade do profissional de saúde.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
KIMMTRAK® é uma solução para diluição para infusão (concentrado estéril).
Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada em um frasco de dose única.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
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 liberação de citocinas em um ambiente com acesso imediato a meios de reanimação completos. Recomenda-se a hospitalização durante, pelo menos as três primeiras infusões de **KIMMTRAK®.**

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 abaixo em Precauções especiais de eliminação e manuseio). O tratamento com **KIMMTRAK®** deve prosseguir enquanto o paciente tiver benefício clínico e na ausência de toxicidades inaceitáveis (ver3. Características Farmacológicas).

Pré-medicação
Para minimizar o risco de hipotensão associada à síndrome de liberação de citocinas (SLC), devem ser administrados fluidos intravenosos antes de iniciar a infusão de **KIMMTRAK®**, com base na avaliação clínica e no estado volumétrico do paciente.
Para pacientes com insuficiência suprarrenal preexistente tomando corticosteroides sistêmicos de manutenção, deve-se considerar 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 3 e na Tabela 4.

Caso se suspeite de SLC, os sintomas devem ser identificados e controlados de imediato, de acordo com as recomendações da Tabela 3. Consultar a Tabela 4 para diretrizes de controle de reações cutâneas agudas.

Tabela 3: Classificação da SLC e orientações para controle

Grau da SLC*	**Controle**
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 oxigênio inclui cânula nasal de baixo fluxo (administração de oxigênio ≤ 6 l/min) ou respiração de apoio (“blow-by”)	• Prosseguir com o tratamento e administrar fluidos por bolus intravenoso ou oxigênio através de cânula nasal de baixo fluxo ou oxigênio “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*	**Controle**
Grau 3 Temperatura ≥ 38°C Necessita de um vasopressor com ou sem vasopressina Necessita de cânula nasal de alto fluxo (administração de oxigênio > 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 tocilizumabe conforme necessário - Peso do paciente ≤ 30 kg: 12 mg/kg por via intravenosa ao longo de 1 hora - Peso do paciente ≥ 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 4: Controle e modificações posológicas recomendados para reações cutâneas agudas

Reações adversas	Gravidade[a]	Controle
Reações cutâneas agudas (ver 5. Advertências e Precauções)	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 sistêmicos. • Retomar o aumento escalonado de **KIMMTRAK®** se a dose atual for inferior a 68 mcg 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 pacientes idosos (≥ 65 anos de idade).

Comprometimento renal
Com base em análises de segurança e eficácia, não são necessários ajustes posológicos em pacientes com disfunção renal leve a moderada. Não podem ser feitas recomendações posológicas para pacientes com comprometimento renal grave devido à falta de dados farmacocinéticos; por conseguinte, a administração em pacientes com comprometimento renal grave deve ser efetuada com precaução e uma monitorização cuidadosa (ver 3. Características Farmacológicas).

Pacientes com antecedentes de doença cardíaca
KIMMTRAK® não foi estudado em pacientes com antecedentes de doença cardíaca significativa. Os pacientes com doença cardíaca, prolongamento do intervalo QT e fatores de risco para insuficiência cardíaca devem ser monitorizados cuidadosamente (ver 5. Advertências e Precauções).

Modo de administração
KIMMTRAK® destina-se a via intravenosa. O período de infusão 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 infusão 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 abaixo em Precauções especiais de eliminação e manuseio.

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 a resolução dos sintomas. Se clinicamente indicado, deve ser efetuada uma monitorização mais frequente ou prolongar a hospitalização.

Se os pacientes tiverem hipotensão de Grau 3 ou 4 durante qualquer uma das três primeiras infusões de **KIMMTRAK®**, devem ser monitorizados de hora a hora durante, pelo menos, 4 horas em ambiente ambulatorial durante as três infusões seguintes.

Doses subsequentes do tratamento
Assim que o nível posológico de 68 mcg 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 ambulatorial apropriado. Os pacientes devem ser observados durante um mínimo de 60 minutos após cada infusão. Para os pacientes 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 infusão pode ser reduzida para um mínimo de 30 minutos para as doses subsequentes.

Precauções especiais de eliminação e manuseio
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Precauções gerais
A solução para infusão deve ser preparada por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica apropriada durante todo o manuseio deste medicamento.

Utilizar uma técnica asséptica 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 diluição para infusão.

Os medicamentos parenterais e as soluções para infusão devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam.

Preparo
KIMMTRAK® tem de ser diluído antes da administração intravenosa.

Garanta que os seguintes materiais estejam 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).
- Uma bolsa de infusão de 100 mL contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%):
  - O material da bolsa infusão deve ser de poliolefinas (PO) [tais como polietileno (PE) e polipropileno (PP)] ou cloreto de polivinilo (PVC).
- Um sistema de infusão com filtro em linha de 0,2 mícrones estéril, apirogênico, de baixa ligação às proteínas para a administração da bolsa de infusão final.

Diluição e administração
É necessário um processo com 2 etapas para a preparação da dose final de **KIMMTRAK®**:

Etapa 1: Prepare a bolsa de infusão
Utilizando uma técnica asséptica, prepare a bolsa de infusão 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 5 abaixo) e adicione-o na bolsa de infusão 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 mcg/mL e 275 mcg/mL.

Tabela 5: Exemplos de concentração de albumina humana e volumes extraídos aceitáveis

Concentração de albumina humana	**Intervalo de volumes aceitáveis para a adição ao saco de infusão de 100 mL para uma concentração de albumina humana entre 225 mcg/mL e 275 mcg/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 a bolsa de infusão de modo que o orifício de entrada fique posicionado no topo da bolsa e bata na lateral do tubo do orifício para garantir que toda a solução residual seja liberada para a solução padrão.
ii. Misture rodando suavemente a bolsa 360 graus no sentido do comprimento a partir da posição invertida, pelo menos, 5 vezes. **NÃO agite a bolsa de infusão.**
iii. Repita (i) e (ii) mais três vezes.

Etapa 2: Preparação de KIMMTRAK® solução para diluição para infusão
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 6 abaixo) e adicione a bolsa de infusão de 100 mL o 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. Descarte o frasco que contém a porção não utilizada de **KIMMTRAK®** de acordo com as exigências locais. Não prepare mais do que uma dose com cada frasco.

Tabela 6: Volumes de KIMMTRAK® necessários para adicionar à bolsa de infusão

Dia do tratamento	**Dose (mcg) 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 a bolsa de infusão seguindo o mesmo procedimento descrito na Etapa 1b.

Administração
- Administre **KIMMTRAK®** apenas sob a forma de infusão intravenosa.
- Administre o conteúdo preparado imediatamente ao longo de 15 a 20 minutos através de um acesso intravenoso exclusivo. Deve ser utilizado um sistema de infusão com filtro em linha de 0,2 mícrones estéril, apirogênico, de baixa ligação às proteínas. Administre todo o conteúdo da bolsa de infusão de **KIMMTRAK®** ao paciente.
- Após a finalização da infusão de **KIMMTRAK®**, lave o equipo de infusão com um volume adequado de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para garantir que todo o conteúdo da bolsa de infusão seja administrado.

Não administre **KIMMTRAK®** sob a forma de infusão intravenosa direta ou em bolus. Não misture **KIMMTRAK®** com outros medicamentos nem administre outros medicamentos através do mesmo acesso intravenoso.

Conservação da bolsa de infusão preparada

- **KIMMTRAK®** não contém conservantes. A bolsa de infusão preparada deve ser administrada nas 4 horas seguintes após a preparação, o que inclui o tempo da infusão. Durante essa janela de 4 horas, a bolsa de infusão de **KIMMTRAK®** deve permanecer a uma temperatura inferior a 30°C.
- Se não for utilizada imediatamente, conserve a bolsa de infusão de **KIMMTRAK®** na geladeira (de 2°C a 8°C) durante o máximo de 24 horas a partir da hora da preparação, o que inclui o tempo necessário para equilibrar a bolsa à temperatura ambiente e a duração da infusão.
- Assim que for retirada da geladeira, a bolsa de infusão de **KIMMTRAK®** não pode voltar a ser refrigerada. Elimine a solução de **KIMMTRAK®** não utilizada assim que for ultrapassado o tempo de conservação recomendado.

Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas mais frequentes em pacientes tratados com **KIMMTRAK®** foram síndrome de liberação 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 vômitos (34%).

As reações adversas levaram à descontinuação permanente em 4% dos pacientes tratados com **KIMMTRAK®**. A reação adversa mais frequente que resultou em descontinuação do **KIMMTRAK®** foi a síndrome de liberação de citocinas.

Ocorreram reações adversas que resultaram em, pelo menos, uma interrupção da dose em 26% dos pacientes tratados com **KIMMTRAK®** (dose semanal) e resultaram em uma média de uma dose omitida. As reações adversas com necessidade de interrupção da administração em ≥ 2% dos pacientes 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 pacientes do grupo tratado com **KIMMTRAK®**. As reações adversas que exigiram uma modificação da dose em ≥ 1% dos pacientes foram síndrome de liberação de citocinas (1,9%; Grau 1-3) e hipotensão (1,1%; Grau 2-4).

Tabela de reações adversas

A Tabela 7 resume as reações adversas que ocorreram em 378 pacientes 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 7: Reações adversas em pacientes tratados com KIMMTRAK® em monoterapia

	Reações adversas
Infecções e infestações	
Frequentes	Nasofaringite
Doenças do sistema imunológico	
Muito frequentes	Síndrome de liberação de citocinas[1]
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Diminuição do apetite, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipocalemia
Pouco frequentes	Síndrome de lise tumoral
Perturbações psiquiátricas	
Muito frequentes	Insônia

Frequentes	Ansiedade
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Cefaleia[2], tonturas, parestesia
Frequentes	Perturbações do paladar
Cardiopatias	
Muito frequentes	Taquicardia[2]
Frequentes	Arritmia[2], fibrilação atrial[2]
Pouco frequentes	Angina[2], insuficiência cardíaca[2]
Vasculopatias	
Muito frequentes	Hipotensão[2], rubor, 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 musculoesqueléticas 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 dos cílios, hipopigmentação dos cílios, 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 liberação de citocinas (SLC)
No estudo clínico IMCgp100-202, ocorreu síndrome de liberação de citocinas (adjudicada com base no consenso sobre classificação da ASTCT de 2019) em 89% dos pacientes 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, vômitos, fadiga, hipotensão e cefaleia. Os acontecimentos de Grau 3 que podem ser observados em associação com SLC incluem taquicardia, hipoxia, angina de peito, flutter atrial e disfunção ventricular esquerda.

A maioria (84%) dos episódios de SLC começou no dia da infusão. A média do tempo até a 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 pacientes (0,8%) receberam tocilizumabe.

Para o controle clínico da SLC, ver 8. Posologia e Modo de Usar, Tabela 3.

Reações cutâneas agudas
No estudo IMCgp100-202, ocorreram reações cutâneas agudas em 91% dos pacientes 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 pacientes tratados com **KIMMTRAK®** tiveram acontecimentos de Grau 3 (21%). Entre os pacientes com erupção cutânea observada, constaram-se casos frequentes de erupção cutânea (55%), erupção cutânea maculopapular (31%) e esfoliação cutânea (21%). Foram notificadas reações adversas de erupção cutânea de Grau 3 em 5% dos pacientes e incluíram erupção cutânea (2,4%) e erupção cutânea maculopapular (1,6%).

Habitualmente, as reações cutâneas agudas ocorreram após cada uma das primeiras três infusões de **KIMMTRAK®**, com frequência decrescente de reações ≥ Grau 3 (dose 1, 17%; dose 2, 10%; dose 3, 8%; dose 4, 3%). A média do tempo até o aparecimento de reações cutâneas agudas foi de 1 dia nos pacientes tratados com **KIMMTRAK®** e a média de tempo até a melhora para ≤ Grau 1 foi de 6 dias.

Para o controle clínico de reações cutâneas agudas, ver 8. Posologia e Modo de Usar, Tabela 4.

Enzimas hepáticas elevadas
No estudo IMCgp100-202, em que 95% dos pacientes tinham metástases hepáticas preexistentes, foi observado um aumento da ALT/AST para ≥ Grau 1 em 65% dos pacientes tratados com **KIMMTRAK®**. Foram notificadas elevações da bilirrubina em 27% dos pacientes, 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 infusões de **KIMMTRAK®**. A maioria dos pacientes que teve elevações da ALT/AST de Grau 3 ou 4 melhoraram para ≤ Grau 1 no prazo de 7 dias.

Imunogenicidade
Foram detectados anticorpos antifármaco (AAF) emergentes do tratamento contra o tebentafuspe em 33% e 29% dos pacientes que receberam tebentafuspe em todas as doses no estudo IMCgp100-102 e no estudo IMCgp100-202, respetivamente. A média de tempo até o aparecimento da formação de AAF foi de 6 a 9 semanas após o início do tratamento com tebentafuspe.

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

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos por meio do Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Não existe informação sobre superdose com tebentafuspe. No caso de superdose, os pacientes devem ser monitorizados de perto quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e deve ser imediatamente instituído um tratamento sintomático apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
Registro: 1.9132.0001

Registrado e importado por:
Medison Pharma Brasil Produtos Farmacêuticos LTDA
Rua Nelson Pontes, 125 Bloco 5 e 6. Jardim Margarida.
Vargem Grande Paulista – SP - Brasil
CNPJ: 48.682.588/0001-37

Produzido por:
Baxter Oncology GmbH
Kantstraβe 2
33790 Halle/Westfalen
Alemanha

SAC: 0800-633-4766

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/02/2025.

Versão 1, baseada no SmpC Abril/2022

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
06/02/2025	0170620255	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	27/11/2023	1326793/23-1	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	03/02/2025	Versão inicial	VPS	Solução para diluição para infusão com 100 microgramas/0,5 mL. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 0,5 mL
		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/02/2025	0170620255	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	11/02/2025	APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO	VPS	Solução para diluição para infusão com 100 microgramas/0,5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 0,5 mL