

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IMDYLLTRA 1 mg прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор
IMDYLLTRA 10 mg прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

IMDYLLTRA 1 mg прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор

Един флакон с прах съдържа 1 mg тарлатамаб (tarlatamab).

При реконституиране с вода за инжекции се получава крайна концентрация на тарлатамаб 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор

Един флакон с прах съдържа 10 mg тарлатамаб (tarlatamab).

При реконституиране с вода за инжекции се получава крайна концентрация на тарлатамаб 2,4 mg/ml.

Тарлатамаб е произведен в клетки от яйчник на китайски хамстер по рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

IMDYLLTRA съдържа 0,04 mg полисорбат 80 във всеки флакон 1 mg и 0,2 mg полисорбат 80 във всеки флакон 10 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор

Тарлатамаб прах (прах за концентрат): бял до бледожълт прах.

Разтвор (стабилизатор): безцветен до бледожълт, бистър разтвор с pH 7,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

IMDYLLTRA е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с екстензивен стадий на дребноклетъчен рак на белия дроб (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), при които е необходима системна терапия след прогресия на заболяването по време на или след лечение от първа линия с химиотерапия на базата на платина.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с IMDYLLTRA трябва да се започва под указанията и наблюдението на лекари с опит в използването на противоракова терапия. То трябва да се прилага в подходящо здравно заведение. Вижте таблица 2 за препоръчителните съпътстващи лекарствени продукти.

Пациентите трябва да се наблюдават от началото на инфузията в продължение на 6 до 8 часа на ден 1 и ден 8. Допълнителното проследяване и наблюдението при последващите инфузии е по преценка на лекаря.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да останат в близост до подходящо здравно заведение на ден 1 и ден 8 в продължение на 24 часа от началото на всяка инфузия и да са придружени от лице, полагащо грижи за тях.

Пациентите и полагащите грижи лица трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS) и синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) преди изписването.

Дозировка

Препоръчителната схема на прилагане на IMDYLLTRA е начална доза 1 mg на ден 1, последвана от 10 mg на дни 8, 15 и на всеки 2 седмици след това, както е показано в таблица 1.

Пациентите трябва да се лекуват до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

Таблица 1. Препоръчителна схема на прилагане на IMDYLLTRA

Доза IMDYLLTRA	
Ден 1	1 mg
Ден 8	10 mg
Ден 15 и на всеки 2 седмици след това	10 mg

Препоръчителни съпътстващи лекарствени продукти

Съпътстващите лекарствени продукти при приложението на IMDYLLTRA трябва да се прилагат, както е показано в таблица 2, за намаляване на риска от синдром на освобождаване на цитокини (вж. точка 4.4).

Таблица 2. Съпътстващи лекарствени продукти на ден 1 и ден 8

Ден на лечение	Лекарствени продукти	Приложение
Ден 1 и ден 8	Приложете интравенозно 8 mg дексаметазон (или еквивалент)	В рамките на 1 час преди инфузията IMDYLLTRA
	Препоръчва се интравенозно приложение на 1 литър натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор съгласно стандарта за лечение	Непосредствено след завършване на инфузията IMDYLLTRA

Възобновяване на IMDYLLTRA след отлагане на доза

Ако доза IMDYLLTRA е отложена, терапията трябва да се възобнови въз основа на препоръките, изброени в таблица 3, и схемата на прилагане трябва да се възобнови съобразно

това. Препоръчителните съпътстващи лекарствени продукти трябва да се приложат, както е посочено в таблица 2.

Таблица 3. Препоръки относно възобновяването на терапията с IMDYLLTRA след отлагане на доза

Последна приложена доза	Време от последната приложена доза	Действие ^a
1 mg на ден 1	2 седмици или по-малко (≤ 14 дни)	Приложете IMDYLLTRA 10 mg, след което възобновете планираната схема на прилагане.
	Повече от 2 седмици (> 14 дни)	Приложете IMDYLLTRA 1 mg. Ако се понася добре, увеличете до 10 mg 1 седмица по-късно. След това възобновете планираната схема на прилагане.
10 mg на ден 8	3 седмици или по-малко (≤ 21 дни)	Приложете IMDYLLTRA 10 mg, след което възобновете планираната схема на прилагане.
	Повече от 3 седмици (> 21 дни)	Приложете IMDYLLTRA 1 mg. Ако се понася добре, увеличете до 10 mg 1 седмица по-късно. След това възобновете планираната схема на прилагане.
10 mg на ден 15 и на всеки 2 седмици след това	4 седмици или по-малко (≤ 28 дни)	Приложете IMDYLLTRA 10 mg, след което възобновете планираната схема на прилагане.
	Повече от 4 седмици (> 28 дни)	Приложете IMDYLLTRA 1 mg. Ако се понася добре, увеличете до 10 mg 1 седмица по-късно. След това възобновете планираната схема на прилагане.

^a Приложете препоръчителните съпътстващи лекарствени продукти преди и след инфузиите IMDYLLTRA на ден 1 и ден 8 и проследявайте съответно пациентите (вж. таблица 2).

Промени на дозата и лечение на нежелани реакции

Не се препоръчва намаляване на дозата IMDYLLTRA.

Вижте таблица 4 за препоръчителните действия за лечение на CRS, таблица 5 за препоръчителните действия за лечение на ICANS и таблица 6 за лечение на други нежелани реакции.

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

CRS трябва да се диагностицира въз основа на клиничната проява (вж. точка 4.4). Пациентите трябва да се оценяват и лекуват за други причини за висока температура, хипоксия и хипотония. При съмнение за CRS той трябва да се лекува съгласно препоръките в таблица 4. Пациентите, които получат CRS степен 2 или по-висока (напр. хипотония, неповлияваща се от течности, или хипоксия, при която е необходим допълнителен кислород), трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на CRS, включително висока температура, хипотония и хипоксия чрез използване на пулсова оксиметрия или сърдечна телеметрия според необходимостта. При тежък и животозастрашаващ CRS се препоръчва анти-IL-6 терапия, например тоцилизумаб, и приемане в отделение за интензивни грижи (ОИГ) за поддържаща терапия.

Таблица 4. Указания относно определянето на степента, промените на дозата и лечението на синдром на освобождаване на цитокини^а

Степен на CRS	Определящи симптоми	Промени на дозата IMDYLLTRA	Лечение
Степен 1	Симптомите изискват само симптоматично лечение (напр. висока температура ≥ 38 °C без хипотония или хипоксия).	<ul style="list-style-type: none"> Отложете IMDYLLTRA до отзвучаване на събитието, след което възобновете IMDYLLTRA при следващата планирана доза^б. 	<ul style="list-style-type: none"> Приложете симптоматично лечение с антипиретик (напр. парацетамол) за висока температура. Обмислете дексаметазон^в (или еквивалент) от 4 mg до 10 mg перорално или интравенозно.
Степен 2	Симптомите изискват и се повлияват от умерена интервенция. <ul style="list-style-type: none"> Висока температура ≥ 38 °C, Хипотония, повлияваща се от течности, без необходимост от вазопресори, и/или Хипоксия, изискваща назална канюла с нисък поток или безконтактно подаване на кислород. 	<ul style="list-style-type: none"> Отложете IMDYLLTRA до отзвучаване на събитието, след което възобновете IMDYLLTRA със следващата планирана доза^б. 	<ul style="list-style-type: none"> Препоръчва се хоспитализация с наблюдение за висока температура, хипотония и хипоксия с използване на пулсова оксиметрия или при показания сърдечна телеметрия. Приложете симптоматично лечение с антипиретик (напр. парацетамол) при висока температура. Приложете допълнителен кислород и течности интравенозно, когато е показано. Обмислете дексаметазон^в (или еквивалент) 8 mg перорално или интравенозно. Обмислете тоцилизумаб (или еквивалент). <p>При възобновяване на лечението при следващата планирана доза пациентите да се проследяват по преценка на лекаря в подходящо здравно заведение^б.</p>

Степен на CRS	Определящи симптоми	Промени на дозата IMDYLLTRA	Лечение
Степен 3	<p>Тежки симптоми, определени като температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, с:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хемодинамична нестабилност, изискваща вазопресор (със или без вазопресин) <p>и/или</p> <ul style="list-style-type: none"> • Влошаваща се хипоксия или респираторен дистрес, изискващи назална канюла с висок поток ($> 6 \text{ l/min}$ кислород) или лицева маска. 	<ul style="list-style-type: none"> • Отложете IMDYLLTRA до отзвучаване на събитието, след което възобновете IMDYLLTRA при следващата планирана доза^б. • При повтарящи се събития степен 3 прекратете окончателно IMDYLLTRA. 	<p>В допълнение към лечението за степен 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Препоръчва се интензивно наблюдение, напр. в ОИГ. • Приложете дексаметазон^в (или еквивалент) 8 mg интравенозно на всеки 8 часа до 3 дози. • Вазопресорна терапия при необходимост. • Високопоточна кислородна терапия при необходимост. • Препоръчва се тоцилизумаб (или еквивалент). • Преди следващата доза приложете съпътстващите лекарствени продукти съгласно препоръките за ден 1 и ден 8 (вж. таблица 2). <p>При възобновяване на лечението при следващата планирана доза пациентите да се проследяват по преценка на лекаря в подходящо здравно заведение^б.</p>

Степен на CRS	Определящи симптоми	Промени на дозата IMDYLLTRA	Лечение
Степен 4	<p>Животозастрашаващи симптоми, определени като температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ с:</p> <ul style="list-style-type: none"> Хемодинамична нестабилност, изискваща няколко вазопресора (с изключение на вазопресин) <p>и/или</p> <ul style="list-style-type: none"> Влошаваща се хипоксия или респираторен дистрес въпреки приложение на кислород, изискващи положително налягане. 	Прекратете окончателно IMDYLLTRA.	<ul style="list-style-type: none"> Грижи в ОИГ Съгласно лечението за степен 3

^a CRS съгласно Консенсуса за определяне на степента на Американското общество по трансплантация и клетъчна терапия (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) (2019).

^b Вижте таблица 3 за препоръки относно възобновяването на IMDYLLTRA след отлагания на доза.

^c Намалете постепенно дозата на кортикостероидите съгласно стандарта за лечение.

ОИГ = отделение за интензивни грижи

Синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки (ICANS)

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на ICANS. Трябва да се изключат други причини за неврологичните симптоми. При тежки или животозастрашаващи прояви на неврологична токсичност трябва да се осигурят интензивни грижи. При съмнение за ICANS той трябва да се лекува съгласно препоръките в таблица 5.

Таблица 5. Указания за определяне на степента, промяната на дозата и лечението на синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки^a

Степен на ICANS ^a	Определящи симптоми	Промяна на дозата IMDYLLTRA	Лечение
Степен 1	ICE скор 7-9 ^b без потиснато ниво на съзнание.	<ul style="list-style-type: none"> Отложете IMDYLLTRA до отзвучаване на ICANS, след което възобновете IMDYLLTRA при следващата планирана доза^c. 	<ul style="list-style-type: none"> Поддържащи грижи

Степен на ICANS ^a	Определящи симптоми	Промяна на дозата IMDYLLTRA	Лечение
Степен 2	<p>ICE скор 3-6^b и/или лека сънливост и събуждане при гласово повикване.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Отложете IMDYLLTRA до отзвучаване на ICANS, след което възобновете IMDYLLTRA при следващата планирана доза^b. 	<ul style="list-style-type: none"> • Поддържащи грижи • Дексаметазон^f (или еквивалент) от 8 mg до 10 mg перорално или интравенозно • Ако симптомите се влошат, приложете отново дексаметазон на всеки 12 часа или метилпреднизолон^f (или еквивалент) 1 mg/kg интравенозно на всеки 12 часа. • Проследявайте неврологичните симптоми и обмислете консултация с невролог и други специалисти за допълнителна оценка и лечение. • Пациентите да се проследяват по преценка на лекаря след следващата доза IMDYLLTRA^b.
Степен 3	<p>ICE скор 0-2^b и/или потиснато ниво на съзнание със събуждане само при тактилен стимул и/или какъвто и да е клиничен гърч, фокален или генерализиран, който отзвучава бързо.</p> <p>или</p> <p>Неконвулсивни гърчове на ЕЕГ, които отзвучават с интервенция и/или фокален или локален оток наблюдаван при неврологично образно изследване.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Отложете IMDYLLTRA до отзвучаване на ICANS, след което възобновете IMDYLLTRA при следващата планирана доза^b. • Ако няма подобрение до степен ≤ 1 в рамките на 7 дни, прекратете окончателно IMDYLLTRA. • При повтарящи се събития степен 3 прекратете окончателно. 	<ul style="list-style-type: none"> • Препоръчва се интензивно наблюдение, например в ОИГ. • Обмислете механична вентилация за защита на дихателните пътища. Дексаметазон^f (или еквивалент) 10 mg интравенозно на всеки 6 часа или метилпреднизолон^f (или еквивалент) 1 mg/kg интравенозно на всеки 12 часа. • Обмислете повторно неврологично образно изследване (КТ или ЯМР) на всеки 2-3 дни, ако пациентът е с персистираща невротоксичност степен ≥ 3. • Пациентите да се проследяват по преценка на лекаря след следващата доза IMDYLLTRA^b.

Степен на ICANS ^a	Определящи симптоми	Промяна на дозата IMDYLLTRA	Лечение
Степен 4	ICE скор 0 ^b (пациентът не се събужда и извършването на ICE е невъзможно) и/или ступор или кома и/или животозастрашаващ, продължителен гърч (> 5 минути) или повтарящи се клинични или електрически гърчове без връщане до изходното ниво между тях и/или дифузен церебрален оток при неврологично образно изследване, децеребрална или декортикална поза или папиледем, парализа на черепно-мозъчен нерв VI или триада на Cushing.	<ul style="list-style-type: none"> Прекратете окончателно IMDYLLTRA. 	<ul style="list-style-type: none"> Грижи в ОИГ Обмислете механична вентилация за защита на дихателните пътища. Висока доза кортикостероиди, като метилпреднизолон^г 1 000 mg/ден в разделени дози интравенозно за 3 дни. Обмислете повторно неврологично образно изследване (КТ или ЯМР) на всеки 2-3 дни, ако пациентът е с персистираща невротоксичност степен ≥ 3. Лекувайте конвулсивния епилептичен статус съгласно указанията в здравното заведение.

^a ICANS съгласно Консенсуса за определяне на степента на Американското общество по трансплантация и клетъчна терапия (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) (2019).

^b Ако пациентът може да бъде събуден и може да се направи оценката за енцефалопатия, свързана с имунни ефекторни клетки (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE), оценете: ориентация (ориентиран по отношение на година, месец, град, болница = 4 точки); именуване (имената на 3 предмета, например посочва към часовник, химикалка, копче = 3 точки); изпълнява команди (например „покажете ми 2 пръста“ или „затворете си очите и си покажете езика“ = 1 точка); писане (възможност да напише стандартно изречение = 1 точка); и внимание (обратно броене от 100 по десетици = 1 точка). Ако пациентът не може да бъде събуден и не може да се направи оценката по ICE (степен 4 ICANS) = 0 точки.

^в Вижте таблица 3 за препоръки относно възобновяването на IMDYLLTRA след отлагания на доза.

^г Намалете постепенно дозата на кортикостероидите съгласно стандарта за лечение.

КТ = компютърна томография; ЕЕГ = електроенцефалограма; ОИГ = отделение за интензивни грижи; ЯМР = ядрено-магнитен резонанс

Неутропения и други нежелани реакции

Неутропенията и другите нежелани реакции трябва да се лекуват съгласно указанията в таблица 6.

Таблица 6. Препоръчителни прекъсвания на лечението с IMDYLLTRA за лечение на други нежелани реакции^{а,б}

Нежелани реакции	Тежест ^а	Промяна на доза ^б
Неутропения (вж. точка 4.4)	Степени 1 и 2	Не се налага прекъсване на лечението.
	Степен 3	<ul style="list-style-type: none"> Прекъснете IMDYLLTRA за най-малко 3 дни и до подобрение на събитието до степен ≤ 2, след което възобновете IMDYLLTRA. Обмислете използването на гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF).
	Степен 4	<ul style="list-style-type: none"> Прекъснете IMDYLLTRA за най-малко 3 дни и до подобрение на събитието до степен ≤ 2, след което възобновете IMDYLLTRA. Ако събитието продължи > 7 дни или се появи повторно събитие степен 4, прекратете окончателно IMDYLLTRA. Обмислете използването на гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF).
Хепатотоксичност (вж. точка 4.4) ^в	Степен 3 Повишени ALT или AST или билирубин	<ul style="list-style-type: none"> Отложете IMDYLLTRA до подобрение до степен ≤ 1.
	Степен 4 Повишени ALT или AST или билирубин	<ul style="list-style-type: none"> Прекратете окончателно IMDYLLTRA.
	AST или ALT $> 3 \times$ ULN с общ билирубин $> 2 \times$ ULN при отсъствие на алтернативни причини	<ul style="list-style-type: none"> Прекратете окончателно IMDYLLTRA.
Други нежелани реакции (вж. точка 4.8)	Степен 3 или 4	Отложете IMDYLLTRA до възстановяване до степен ≤ 1 или до изходното ниво. Обмислете окончателно прекратяване, ако нежеланата реакция не отзвучи в рамките на 28 дни. <ul style="list-style-type: none"> Обмислете окончателно прекратяване при събития степен 4.

^а Тежест, базирана на Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), версия 5.0.

^б Вижте таблица 3 за препоръки относно възобновяването на IMDYLLTRA след отлагания на доза.

^в При пациентите с повишени чернодробни ензими на изходното ниво трябва да се използват кратни на стойностите на изходното ниво за оценка на хепатотоксичността.

ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; ULN = горна граница на нормата

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Налични са ограничени данни при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане. IMDYLLTRA не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Не могат да се дадат препоръки за дозата при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). IMDYLLTRA не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане. Не могат да се дадат препоръки за дозата при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане до терминален стадий на бъбречно заболяване.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на IMDYLLTRA в педиатричната популация за лечение на дребноклетъчен рак на белия дроб.

Начин на приложение

IMDYLLTRA е за интравенозно приложение.

IMDYLLTRA трябва да се реконституира и след това трябва допълнително да се разрежи преди приложение като интравенозна инфузия.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Инфузионната система за премедикация може да се използва за IMDYLLTRA. Трябва да се извърши промиване на инфузионната система между приложението на съпътстващи лекарствени продукти и IMDYLLTRA.

Приложете цялото съдържание на IMDYLLTRA като интравенозна инфузия в продължение на 1 час при постоянна скорост на вливане с използване на инфузионна помпа, вижте таблица 7. Помпата трябва да може да се програмира, да се заключва, да е нееластомерна и да разполага с алармена функция.

Инфузионната система се напълва с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор ИЛИ крайния приготвен разтвор IMDYLLTRA.

При завършване на инфузията IMDYLLTRA системата за интравенозна инфузия трябва да се промие в продължение на 3-5 минути с използване на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Таблица 7. Информация за приложението на тарлатамаб

Продължителност на инфузията за 250 ml форма за интравенозно приложение	Скорост на вливане (ml/час)
1 час	250 ml/час

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

Приложението на тарлатамаб се свързва със CRS, включително животозастрашаващи или летални събития, вижте точка 4.8. CRS може да е свързан със симптоми, включващи пирексия, хипотония, хипоксия, умора, тахикардия, главоболие, втрисане, гадене и повръщане.

Пациентите и полагащите грижи лица трябва да бъдат информирани за възможността от поява на CRS след изписване и да бъдат инструктирани незабавно да потърсят медицинска помощ при поява на каквито и да е признаци или симптоми.

Тарлатамаб трябва да се прилага в здравно заведение, оборудвано за проследяване и лечение на CRS. Трябва да се гарантира, че пациентите са еуводемични преди започване на инфузиите. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на CRS при започването на лечението с тарлатамаб. За намаляване на риска от CRS е важно започването на тарлатамаб да е при препоръчителната начална доза в таблица 1.

CRS трябва да се лекува съгласно препоръките в таблица 4.

Синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки (ICANS)

Приложението на тарлатамаб се свързва с ICANS, включително животозастрашаващи или летални събития, вижте точка 4.8. ICANS може да се появи до няколко седмици след приложението на тарлатамаб. Нежеланите реакции, които може да бъдат свързани с ICANS, включват главоболие, енцефалопатия, обърканост, делириум, гърч, атаксия, невротоксичност и тремор. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на ICANS по време на лечението с тарлатамаб.

Пациентите и полагащите грижи лица трябва да бъдат информирани за възможността от поява на ICANS след изписване и да бъдат инструктирани незабавно да потърсят медицинска помощ при поява на каквито и да е признаци или симптоми.

ICANS трябва да се лекува съгласно препоръките в таблица 5.

Неутропения

Приложението на тарлатамаб се свързва с неутропения, вижте точка 4.8. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на неутропения по време на лечението с тарлатамаб.

Неутропенията трябва да се лекува съгласно препоръките в таблица 6.

Инфекции

Съобщава се за сериозни инфекции, включително животозастрашаващи и летални инфекции, при пациенти, лекувани с тарлатамаб. Най-честите инфекции включват пневмония, инфекция на пикочните пътища, COVID-19, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на дихателните пътища, кандидоза, орална кандидоза и назофарингит.

Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на инфекции преди и по време на лечението с тарлатамаб.

Свръхчувствителност

Съобщава се за реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани с тарлатамаб, включително редки тежки събития. Клиничните признаци и симптоми на свръхчувствителност може да включват, но не се ограничават до обрив и бронхоспазъм. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на свръхчувствителност по време на лечението с тарлатамаб и трябва да се лекуват според клиничните показания. Трябва да се обмисли отлагане или окончателно прекратяване на тарлатамаб въз основа на тежестта; вижте таблица 6 за лечението на други нежелани реакции.

Хепатотоксичност

Приложението на тарлатамаб се свързва с повишени чернодробни ензими. Повишението на чернодробните ензими може да появи със или без съпътстващ CRS.

Чернодробните ензими и билирубинът трябва да се проследяват преди лечението с тарлатамаб и според клиничните показания. Възможните реакции на токсичност трябва да се лекуват съгласно препоръките в таблица 6.

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Статусът по отношение на бременност при жени с детероден потенциал трябва да бъде потвърден преди започване на лечение с тарлатамаб. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за 2 месеца след последната доза тарлатамаб (вж. точка 4.6).

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 0,04 mg полисорбат 80 във всеки флакон 1 mg и 0,2 mg във всеки флакон 10 mg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Започването на лечение с тарлатамаб причинява преходно освобождаване на цитокини, което може да потисне CYP450 ензимите и може да доведе до повишени експозиции на съпътстващи CYP субстрати. Пациентите, които получават съпътстващи CYP450 субстрати, особено такива с тесен терапевтичен индекс, трябва да се наблюдават за известни нежелани събития. Дозата на съпътстващите лекарствени продукти трябва да се коригира според необходимостта.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и за 2 месеца след лечението с тарлатамаб.

Бременност

Липсват данни от употребата на тарлатамаб при бременни жени.

Проучване за репродуктивна токсичност, проведено при мишки с използване на миша сурогатна молекула tuS757, показва транспланцентарен транспорт на tuS757 (вж. точка 5.3). Въз основа на неговия механизъм на действие и потенциалното развитие на нежелани реакции (като CRS) след експозиция на тарлатамаб при приложение при бременни жени тарлатамаб може да предизвика увреждане на фетуса (вж. точка 5.1).

Тарлатамаб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Статусът по отношение на бременност при жени с детероден потенциал трябва да се потвърди преди започване на лечение с тарлатамаб.

Кърмене

Не е известно дали тарлатамаб се екскретира в кърмата. Тъй като множество лекарствени продукти, включително антитела, може да се екскретират в кърмата, не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с тарлатамаб и за най-малко 2 месеца след последната доза.

Фертилитет

Не са провеждани клинични изпитвания за оценка на ефекта на тарлатамаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Поради потенциала за свързани с ICANS неврологични събития след инфузия на тарлатамаб, той може да повлияе в значителна степен на способността за шофиране и работа с машини. В случай на неврологични симптоми пациентите трябва да бъдат информирани да избягват шофиране и опасни занимания или дейности, като работа с тежки или потенциално опасни машини, до отзвучаването на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на IMDYLLTRA е оценена при 473 пациенти с дребноклетъчен рак на белия дроб (SCLC), получаващи таржетната доза тарлатамаб 10 mg като монотерапия в клинични изпитвания.

Най-честите нежелани реакции са: CRS (56,7%), намален апетит (36,4%), пирексия (31,9%), дисгеузия (31,3%), запек (30,4%), анемия (30,0%), умора (29,8%), гадене (24,9%), астения (19,0%), неутропения (16,9%), хипонатриемия (16,7%), главоболие (16,3%), лимфопения (15,6%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са CRS (19,7%) и пирексия (4,7%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени в клинични изпитвания, са изброени по системно-органен клас и честота. Честотата на нежеланите реакции се базира на сборни данни от едно фаза 1, едно фаза 2 и едно фаза 3 клинично изпитване при 473 пациенти. Медианата на продължителността на експозицията е 18,0 седмици (диапазон от: 0,1 до 175,1 седмици).

Нежеланите реакции са изброени съгласно системно-органната класификация по MedDRA и по честота. Категориите по честота са дефинирани като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко

групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 8. Нежелани реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Всички степени	Степен ≥ 3
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Много чести	Чести
	Неутропения ^{а, в}	Много чести	Чести
	Лимфопения ^б	Много чести	Много чести
	Тромбоцитопения	Чести	Нечести
	Левкопения	Чести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Запек	Много чести	Нечести
	Гадене	Много чести	Нечести
	Повръщане	Много чести	Нечести
	Диария	Много чести	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Много чести	Нечести
	Умора	Много чести	Чести
	Астения	Много чести	Чести
	Втрисане	Чести	Не са съобщени
Нарушения на имунната система	Синдром на освобождаване на цитокини ^в	Много чести	Чести
Изследвания	Понижаване на теллото	Много чести	Чести
	Повишена аланин аминотрансфераза	Много чести	Чести
	Повишена аспаргат аминотрансфераза	Чести	Чести
	Понижен брой на белите кръвни клетки	Чести	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Много чести	Чести
	Хипонатриемия	Много чести	Чести
	Хипокалиемия	Много чести	Чести
	Хипомагниемия	Чести	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия	Чести	Не са съобщени

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Всички степени	Степен ≥ 3
Нарушения на нервната система	Дисгеузия	Много чести	Не са съобщени
	Главоболие	Много чести	Не са съобщени
	Замаяност	Чести	Не са съобщени
	Синдром на невротоксичност, свързан с имунните ефекторни клетки ^b	Чести	Нечести
	Тремор	Чести	Не са съобщени
	Невротоксичност	Нечести	Не са съобщени
	Гърч	Нечести	Нечести
	Атаксия	Нечести	Нечести
	Енцефалопатия	Нечести	Нечести
Психични нарушения	Състояние на обърканост	Чести	Нечести
	Делириум	Чести	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Много чести	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус	Много чести	Нечести
	Обрив	Чести	Нечести
Съдови нарушения	Хипотония	Чести	Чести
	Хипертония	Чести	Чести

^a Включва понижен брой на неутрофилите.

^b Включва понижен брой на лимфоцитите.

^b Допълнителна информация е предоставена в „Описание на избрани нежелани реакции“.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

В клинични изпитвания със сборни данни за безопасност от 473 пациенти с SCLC, получаващи IMDYLLTRA 1 mg като първа доза и 10 mg втора и следваща доза, CRS се наблюдава при 56,7% от пациентите, като събитията са степен 1 при 39,3%, степен 2 при 15,4% от пациентите, степен 3 при 1,7% от пациентите и степен 4 при 0,2% от пациентите. Сериозни събития на CRS са съобщени при 19,7% от пациентите. След първата доза IMDYLLTRA 41,4% от пациентите получават CRS от която и да е степен, а 34,0% от пациентите получават CRS от която и да е степен след втората доза. По-голямата част от събитията на CRS се наблюдават след първите две дози, а 8,5% от пациентите получават CRS след третата или следваща доза. След инфузията на ден 1, 13,7% от пациентите получават CRS \geq степен 2. След инфузията на ден 8, 4,4% от пациентите получават CRS \geq степен 2. Медианата на времето от най-скорошната доза IMDYLLTRA до първата поява на CRS е 15,9 часа (диапазон: от 9,0 до 26,5 часа). При пациентите със събития степен 1 с прогресия до степен 2 или по-висока, медианата на времето от събитие степен 1 до степен 2 или по-висока е 22,1 часа (интерквартилен диапазон: 8,5 - 31,6 часа). Синдромът на освобождаване на цитокини води до прекъсване на лечението и/или промяна на дозата при 2,1% от пациентите и до прекратяване на тарлатамаб при 0,6% от пациентите.

Съобщава се за летални случаи на CRS при постмаркетингови условия.

За клиничното лечение на CRS вижте точка 4.4.

Синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки (ICANS)

Тарлатамаб може да причини ICANS, включително животозастрашаващи или летални събития.

В клинични изпитвания със сборни данни за безопасност от 473 пациенти с SCLC, получаващи IMDYLLTRA 10 mg, ICANS се съобщава при 4,7% от пациентите. Медианата на времето от първата доза IMDYLLTRA до първата поява на ICANS е 9,0 дни (интерквартилен диапазон: от 2 до 13 дни). Медианата на времето до отзвучаване на ICANS е 4 дни (интерквартилен диапазон: от 2 до 8 дни).

За клиничното лечение на ICANS вижте точка 4.4.

Неутропения

В клинични изпитвания със сборни данни за безопасност от 473 пациенти с SCLC, получаващи IMDYLLTRA 10 mg, неутропения се наблюдава при 16,9% от пациентите, включително 8,2% от пациентите със събития степен 3 или степен 4. Медианата на времето от първата доза IMDYLLTRA до първата поява на неутропения е 43 дни (диапазон: от 29 до 109 дни). Неутропения, водеща до прекъсване на приложението, се наблюдава при 3,2% от пациентите, като в нито един от случаите не води до прекратяване на лечението. Лечение с G-CSF е необходимо при 6% от пациентите.

За клиничното лечение на неутропения вижте точка 4.4.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Дози до 100 mg на всеки 2 седмици и 200 mg на всеки 3 седмици са оценени в клинични изпитвания. В случай на предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и трябва да се лекуват симптоматично, като трябва да се приложат подкрепящи мерки според необходимостта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, други моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, АТС код: L01FX33

Механизъм на действие

Тарлатамаб е биспецифично антитяло, ангажиращо CD3 Т-клетките, насочено към делта-подобен лиганд 3 (DLL3), който се свързва с DLL3, експресиран на повърхността на туморните клетки, и CD3, експресиран на повърхността на Т-клетките. Биспецифичното свързване на тарлатамаб към Т-клетките и DLL3-положителните туморни клетки задейства активирането на Т-клетките, производството на възпалителни цитокини и освобождаването на цитотоксични протеини, което води до пренасочено лизиране на туморни клетки.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичният отговор след еднократна инфузия на тарлатамаб се характеризира с Т-клетъчно преразпределение и активиране, както и с преходно повишаване на цитокините. Периферно Т-клетъчно преразпределение на (т.е. Т-клетъчна адхезия към ендотела на кръвоносните съдове и/или трансмиграция в тъкани) се наблюдава в рамките на 24 часа след началната доза тарлатамаб 1 mg на ден 1. Броят на Т-клетките се понижава в рамките на 6 часа след инфузията и се връща на изходните нива при повечето пациенти преди следващата инфузия на ден 8.

Серумните цитокини IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ и TNF- α са преходно повишени след началната доза тарлатамаб 1 mg на ден 1. Пиковото повишаване на нивата на цитокините се наблюдава в рамките на първите 2 дни след започване на инфузията на тарлатамаб и по принцип се връщат на изходните нива преди следващата инфузия на ден 8. При последващи лечения повишаване на цитокините се наблюдава при по-малко пациенти с по-малка интензивност в сравнение с началната инфузия на ден 1.

Имуногенност

Антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA) се откриват често. Липсват доказателства за ефекта на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността, но данните все още са ограничени.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучване DeLLphi-304

Ефикасността на IMDYLLTRA е проучена в многоцентрово, рандомизирано, открито изпитване фаза 3 (проучване DeLLphi-304). Изисква се пациентите, които отговарят на критериите, да имат SCLC с прогресия на заболяването след 1 схема на базата на платина. В държавите, в които стандартното системно лечение от първа линия за пациенти с диагноза екстензивен стадий на заболяването включва химиотерапия на базата на платина в комбинация с PD-(L)1 инхибитор, се изисква пациентите да са с неуспех от лечението с PD-(L)1 инхибитор като част от тяхното системно лечение от първа линия или да не отговарят на критериите за получаване на терапия с PD-(L)1 инхибитор. В допълнение на това се изисква пациентите да са с функционално състояние 0-1 по скалата на Източна кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) и да имат най-малко една измерима лезия според критериите за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST v1.1). От изпитването са изключени пациентите със симптоматични мозъчни метастази или активен имунодефицит.

Общо 509 пациенти са включени и рандомизирани 1:1 да получават IMDYLLTRA или стандартно лечение (SOC) с химиотерапия. 254 пациенти са рандомизирани да получават IMDYLLTRA при начална доза 1 mg на ден 1 на цикъл 1, последвани от 10 mg на дни 8, 15 и на всеки 2 седмици след това в 28-дневен цикъл до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. SOC с химиотерапия включва топотекан (n = 185), лурбинектидин (n = 47) или амрубицин (n = 23). Рандомизацията е стратифицирана по предходна анти-PD-(L)1 експозиция (да спрямо не), статус на чувствителност към платина (интервал без химиотерапия \geq 180 дни, < 180 до \geq 90 дни или < 90 дни), наличие на мозъчни метастази (предходни или настоящи) (да спрямо не) и стандартно лечение (топотекан/амрубицин спрямо лурбинектидин). Лечението продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Правени са оценки на тумора на всеки 6 седмици за първите 48 седмици и на всеки 12 седмици след това.

Изходните демографски и болестни характеристики на популацията на проучването са: медиана на възрастта 65 години (диапазон: от 20 до 86 години); 41,3% възраст от 65 до 74; 10,8% възраст 75 или повече години; 69% мъже; 57,2% бели и 40,1% азиатци; 32% с ECOG PS 0 и 67,2% с ECOG PS 1; 91% от пациентите са с метастатично заболяване на изходното ниво;

44,8% са с мозъчни метастази на изходното ниво; 35,2% са с чернодробни метастази на изходното ниво. 68,8% от пациентите са бивши пушачи; 20,6% са настоящи пушачи, 10,6% никога не са били пушачи. Всички пациенти са получили най-малко 1 линия на предходна химиотерапия на базата на платина (диапазон: от 1 до 3 линии); 97,6% от пациентите са получили 1 предходна линия на лечение; 70,7% са получили предходна анти-PD-(L)1 терапия; 223 пациенти (43,8%) са с интервал без химиотерапия < 90 дни след края на терапията, базирана на платина от първа линия, докато 286 пациенти (56,2%) са с интервал без химиотерапия ≥ 90 дни.

Измерител за първичния резултат за ефикасност е общата преживяемост (OS). Основните вторични резултати за ефикасност са преживяемост без прогресия (PFS) по преценка на изследователя съгласно критериите за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST v1.1) и избрани резултати, съобщени от пациента. Допълнителните крайни точки включват честота на общ отговор (ORR) съгласно оценката на изследователя по RECIST v1.1.

Медианата на циклите, приложени на пациентите, е 5 цикъла лечение с IMDYLLTRA (диапазон: от 1 до 19 цикъла), а медианата на SOC е 4 цикъла (диапазон: от 1 до 21 цикъла).

Резултатите за ефикасност са обобщени в таблица 9 и на фигура 1. Медианата на времето на проследяване (95% CI) за OS е 11,2 месеца (10,4; 12,1) в групата на тарлатамаб и 11,7 месеца (10,6; 12,3) в групата на SOC с химиотерапия. Медианата на времето на проследяване (95% CI) за PFS е 11,0 месеца (8,5; 11,2) в групата на тарлатамаб и 9,7 месеца (8,4; 11,1) в групата на SOC с химиотерапия.

Таблица 9. Резултати за ефикасност при пациенти с SCLC в проучване DeLLphi-304

Параметър за ефикасност	IMDYLLTRA (N = 254)	Стандартно лечение (N = 255)
Обща преживяемост (OS)		
Смъртни случаи (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Медиана ^a в месеци (95% CI)	13,6 (11,1; NE)	8,3 (7,0; 10,2)
Коефициент на риск ^b (95% CI)	0,60 (0,47; 0,77)	
p-стойност (стратифициран log-rank тест)	< 0,001	
Преживяемост без прогресия (PFS)^b		
Събития (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Медиана ^a в месеци (95% CI)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
Коефициент на риск ^b (95% CI)	0,72 (0,59; 0,88)	
p-стойност (стратифициран log-rank тест)	< 0,001	
Честота на общ отговор (ORR)^b		
ORR, %	35,0	20,4

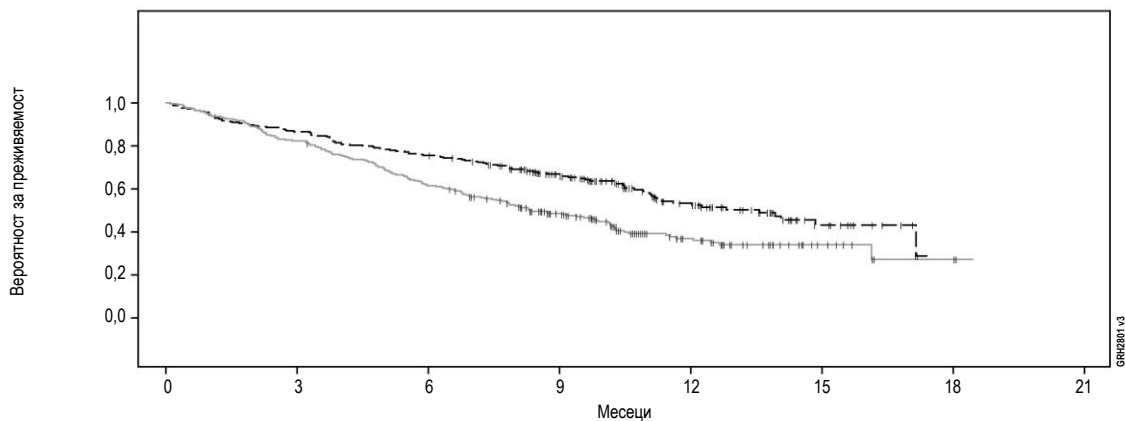
^a На базата на изчислени стойности по Kaplan-Meier.

^b Коефициент на риск на базата на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

^b PFS, ORR на базата на оценка на изследователя по RECIST v1.1.

CI = доверителен интервал; N = брой; NE = не може да се изчисли

Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост (ITT набор за анализ)



		Брой участници в риск:							
Тарлатамаб	254	220	192	131	60	17	0		
Стандартно лечение	255	210	156	97	42	9	2	0	0

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тарлатамаб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на дребноклетъчен рак на белия дроб (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Направени са популационни фармакокинетични (ФК) анализи на тарлатамаб при възрастни участници ($n = 702$) с лекуван преди това SCLC с цел охарактеризиране на времевия ход на серумните концентрации на тарлатамаб след интравенозно приложение, с цел количествено определяне на интериндивидуалната вариабилност и оценка на ефектите на специфичните за участника коварианти върху ФК параметри на тарлатамаб.

Пиковата серумна концентрация (C_{max}), най-ниската серумна концентрация (C_{trough}) и площта под кривата концентрация-време в стационарно състояние (AUC_{tau}) на тарлатамаб се увеличават пропорционално на дозата в оценения дозов диапазон от 1 mg до 100 mg веднъж на всеки две седмици (10 пъти препоръчителната доза). Приблизителното стационарно състояние на показателите на серумната експозиция на тарлатамаб се постига до ден 15 на цикъл 2.

Разпределение

Типичната стойност (CV% между участниците) за централния обем на разпределение е 3,23 l (38%), а обемът на разпределение в стационарно състояние е 8,19 l според изчислението чрез популационен ФК анализ.

Биотрансформация

Метаболитният път на тарлатамаб не е охарактеризиран. Както други протеинови терапевтични средства, се очаква тарлатамаб да се разгради до малки пептиди и аминокиселини по катаболитни пътища.

Елиминиране

Системният клирънс (CV% между участниците) е 0,728 l/ден (34%), а крайният елиминационен полуживот е приблизително 10,6 дни при участници с SCLC, както е оценено чрез популационен ФК анализ.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики в клирънса на тарлатамаб на базата на възраст (диапазон: 20-86 години), телесно тегло (диапазон: 35-149 kg), пол, раса, лека или умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR \geq 30 ml/min) или лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин \leq горната граница на нормата (ULN) и AST > ULN). Налични са ограничени данни при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане и липсват данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане или тежка степен на бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и проучвания за токсичност при многократно прилагане.

Генотоксичност и канцерогенност

Не са провеждани проучвания за генотоксичност и канцерогенност с тарлатамаб.

Увреждане на фертилитета

Не са провеждани проучвания за оценка на ефекта на тарлатамаб върху фертилитета.

Токсичност за репродуктивност и развитие

Проведеното проучване за репродуктивна токсичност при мишки с използване на миша сурогатна молекула muS757 показва транспланцентарен транспорт на muS757 и не предизвиква ембриофетална токсичност или тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Глутамова киселина

Захароза

Полисорбат 80 (E433)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Разтвор (стабилизатор)

Лимонена киселина монохидрат (E330)

Лизинов хидрохлорид

Полисорбат 80 (E433)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Няма установени несъвместимости.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

4 години

Разреден разтвор за интравенозна инфузия (инфузионен сак)

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 28 дни при температура от 2 °C до 8 °C и за 8 часа при температура от 20 °C до 25 °C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2 °C до 8 °C, освен ако методът на реконституиране и разреждане е извършен при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

IMDYLLTRA се състои от две конфигурации на опаковката. Всяка опаковка IMDYLLTRA съдържа 1 флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор и 2 флакона с разтвор (стабилизатор).

IMDYLLTRA 1 mg прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор

- 1 mg тарлатамаб прах във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка, алуминиева обкатка и сива отчупваща се капачка
- 7 ml разтвор във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка, алуминиева обкатка и бяла отчупваща се капачка

IMDYLLTRA 10 mg прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор

- 10 mg тарлатамаб прах във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка, алуминиева обкатка и оранжева отчупваща се капачка
- 7 ml разтвор във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка, алуминиева обкатка и бяла отчупваща се капачка

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Асептично приготвяне

Спазвайте стриктно асептична техника при приготвянето на инфузионния разтвор, тъй като флаконите с тарлатамаб не съдържат антимицробни консерванти.

Други указания

- **Реконституирайте IMDYLLTRA с вода за инжекции. Не използвайте разтвора (стабилизатора) за реконституиране на IMDYLLTRA.** Разтворът (стабилизаторът) се използва за изолиране на повърхността на инфузионния сак преди добавянето на реконституирания IMDYLLTRA за предотвратяване на абсорбцията на IMDYLLTRA в инфузионния сак и инфузионната система.

- Доказано е, че инфузионни сакове, изработени от етилвинилацетат (EVA), полиолефин и поливинилхлорид (PVC), са съвместими с тарлатамаб при указаните условия на приложение.
- Доказано е, че материалите на инфузионната система и катетъра, съставени от полиолефин, PVC и полиуретан, са съвместими с тарлатамаб при указаните условия на приложение.
- Използването на затворена система за прехвърляне (Closed System Transfer Device, CSTD) не се препоръчва поради потенциалния риск за лекарствени грешки. Не е провеждано проучване за съвместимост на CSTD адаптери за флакони с IMDYLLTRA.

Приготвяне на инфузионния разтвор

Реконституиране на тарлатамаб

Таблица 10. Необходимо количество вода за инжекции за реконституиране на IMDYLLTRA^a

Количество на активното вещество във флакон IMDYLLTRA	Количество вода за инжекции, необходимо за реконституиране на IMDYLLTRA	Крайна концентрация
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Всеки флакон съдържа излишък, което позволява изтеглянето на 1,1 ml (флакон 1 mg) или 4,2 ml (флакон 10 mg) след реконституиране, за да се гарантира доставяне на активното вещество, обявено на етикета на флакона, при посочената концентрация.

1. Прехвърлете необходимото количество вода за инжекции (вж. таблица 10) във флакона с тарлатамаб за осигуряване на крайна концентрация на тарлатамаб 0,9 mg/ml (флакон 1 mg) или 2,4 mg/ml (флакон 10 mg). Насочете водата по стените на флакона IMDYLLTRA, а не директно върху лиофилизирания прах.
 - **Не използвайте разтвора (стабилизатора) за реконституиране на IMDYLLTRA.**
2. Смесете внимателно съдържанието с въртеливи движения. **Да не се разклаща.**
3. Огледайте визуално дали разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт. **Не** използвайте, ако разтворът е мътен или съдържа частици.

Приготвяне на инфузионния сак с IMDYLLTRA

Таблица 11. Указания за приготвяне за 1-часова инфузия

Количество на активното вещество във флакон IMDYLLTRA	Доза IMDYLLTRA	Обем на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор за изтегляне от инфузионния сак	Обем на разтвора (стабилизатора), който да се добави в инфузионния сак	Обем на реконституирания IMDYLLTRA, който да се добави в инфузионния сак
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Забележка: крайните концентрации за флаконите с различно количество на активното вещество НЕ са същите след реконституиране.

1. Използвайте инфузионен сак, предварително напълнен с 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

2. Изтеглете необходимия обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор от предварително напълнения инфузионен сак и го изхвърлете (вж. таблица 11). Игнорирайте всеки излишък в инфузионния сак.
3. Добавете разтвора (стабилизатора).
 - За изолиране на инфузионния сак прехвърлете 13 ml от разтвора (стабилизатора) в инфузионния сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
 - Смесете внимателно съдържанието на сака за избягване на образуването на пяна.
Да не се разклаща.
4. Добавете реконституирания IMDYLLTRA.
 - Прехвърлете необходимия обем от реконституирания IMDYLLTRA в стабилизиращия инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор и разтвора (стабилизатора). Вижте таблица 11.
 - Смесете внимателно съдържанието на сака за избягване на образуването на пяна.
Да не се разклаща.
5. Отстранете въздуха от инфузионния сак, като използвате празна спринцовка, за да се избегне образуване на пяна.
6. Напълнете инфузионната система с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или с приготвения краен продукт от инфузионния сак.

Времето за съхранение, посочено в точка 6.3, включва общото време от реконституирането на първия флакон до края на приложението. След изваждане от хладилника оставете инфузионния сак да достигне стайна температура и завършете прилагането на разределения инфузионен разтвор IMDYLLTRA в рамките на допустимия период за съхранение при стайна температура (включително времето за вливане). Ако приготвеният инфузионен сак с тарлатамаб не се приложи в рамките на указаните времеви периоди и температури, той трябва да се изхвърли и не трябва да се съхранява отново в хладилник.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2033/001
EU/1/26/2033/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Съединени щати

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
Breda 4817 ZK
Нидерландия

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР,

представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на IMDYLLTRA във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма с националния компетентен орган, включително средствата за комуникация, методите на разпространение и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма е предназначена да дава указания на пациентите/полагащите грижи лица относно важни идентифицирани рискове за синдром на освобождаване на цитокини (CRS) и синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки (ICANS), свързани с IMDYLLTRA.

ПРУ трябва да се увери, че във всяка държава членка, където IMDYLLTRA се предлага на пазара, всички пациенти/полагащи грижи лица, които се очаква да използват IMDYLLTRA, имат достъп до/имат предоставена карта на пациента. Картата на пациента ще включва следните основни съобщения:

- Описание на основните признаци и симптоми на CRS и ICANS
- Описание кога да се потърси спешна медицинска помощ от медицинския специалист или да се потърси бърза медицинска помощ, ако се появят признаци и симптоми на CRS или ICANS
- Напомняне, че пациентите трябва да останат в близост до здравно заведение за 24 часа от началото на всяко вливане на IMDYLLTRA, на ден 1 и ден 8, придружени от полагащо грижи лице.
- Данните за контакт с предписващия лекар

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IMDYLLTRA 1 mg прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор
тарлатамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон с прах съдържа 1 mg тарлатамаб.
След разтваряне с вода за инжекции, всеки флакон съдържа 0,9 mg/ml тарлатамаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: захароза, полисорбат 80 (E433), глутамова киселина и натриев хидроксид
Разтвор (стабилизатор): лимонена киселина монохидрат (E330), лизинов хидрохлорид,
полисорбат 80 (E433), натриев хидроксид и вода за инжекции
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор
1 флакон с прах
2 флакона с разтвор (стабилизатор). Да се добавя само към сака с натриев хлорид.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща реконституираният разтвор.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2033/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН С ПРАХ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

IMDYLLTRA 1 mg прах за концентрат
тарлатамаб
i.v. след разтваряне и разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IMDYLLTRA 10 mg прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор
тарлатамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон с прах съдържа 10 mg тарлатамаб.
След разтваряне с вода за инжекции, всеки флакон съдържа 2,4 mg/ml тарлатамаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: захароза, полисорбат 80 (E433), глутамова киселина и натриев хидроксид
Разтвор (стабилизатор): лимонена киселина монохидрат (E330), лизинов хидрохлорид,
полисорбат 80 (E433), натриев хидроксид и вода за инжекции
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор
1 флакон с прах
2 флакона с разтвор (стабилизатор). Да се добавя само към сака с натриев хлорид.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща реконституираният разтвор.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2033/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН С ПРАХ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

IMDYLLTRA 10 mg прах за концентрат
тарлатамаб
i.v. след разтваряне и разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН С РАЗТВОР (СТАБИЛИЗАТОР)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтвор (стабилизатор)
IMDYLLTRA

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

7 ml

6. ДРУГО

Да се добавя само към сака с натриев хлорид.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

IMDYLLTRA 1 mg прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор IMDYLLTRA 10 mg прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор тарлатамаб (tarlatamab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява IMDYLLTRA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате IMDYLLTRA
3. Как да използвате IMDYLLTRA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате IMDYLLTRA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява IMDYLLTRA и за какво се използва

IMDYLLTRA съдържа активното вещество тарлатамаб. Той принадлежи към група лекарства, наречени антинеопластични средства, които са насочени срещу раковите клетки.

IMDYLLTRA се използва при възрастни за лечение на дребноклетъчен рак на белия дроб (SCLC), който се е разпространил в белите дробове и/или други части на тялото (екстензивен стадий на SCLC). Използва се при възрастни пациенти, при които ракът не се е повлиял или е спрял да се повлиява от лечението с химиотерапия, съдържаща платина.

IMDYLLTRA се различава от химиотерапията. Активното вещество в IMDYLLTRA, тарлатамаб, действа с имунната система за откриване и разрушаване на дребноклетъчните ракови клетки в белия дроб. То действа, като се свързва с протеин, наречен DLL3, намиращ се по раковите клетки, и с протеин, наречен CD3, намиращ се по Т-клетките, вид бели кръвни клетки. Свързвайки ги заедно, тарлатамаб активира Т-клетките, при което те отделят вещества, които убиват раковите клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате IMDYLLTRA

Не използвайте IMDYLLTRA

- ако сте алергични към тарлатамаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен IMDYLLTRA.

Предупреждения и предпазни мерки

Тарлатамаб може да предизвика сериозни нежелани реакции, както е посочено по-долу. Ако имате някакви въпроси, говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен **IMDYLLTRA**.

Говорете незабавно с Вашия лекар или медицинска сестра, ако изпитате някой от следните симптоми докато получавате **IMDYLLTRA**, тъй като може да е необходимо лечение на тези симптоми:

- **Синдром на освобождаване на цитокини (CRS), който представлява освобождаване в кръвта на вещества, наречени цитокини. CRS е много чест и може да е животозастрашаващ или фатален. Трябва да кажете на Вашия лекар или да потърсите незабавно медицинска помощ, ако получите някакви признаци и симптоми на синдром на освобождаване на цитокини, включващи:**
 - висока температура
 - задух, затруднено дишане
 - ускорен или неравномерен сърдечен ритъм: палпитации
 - замаяност
 - главоболие
 - втрисане
 - гадене
 - повръщане
- **Синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки (ICANS), който е животозастрашаващо, потенциално фатално състояние, което засяга мозъка и нервната система. Тези проблеми може да се появят дни или седмици след получаването на **IMDYLLTRA**. Кажете на Вашия лекар или потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някакви признаци или симптоми на **ICANS**, включващи:**
 - затруднен говор
 - загуба на памет
 - променено или понижено ниво на съзнание
 - обърканост
 - чувство за дезориентираност или невъзможност за ясно мислене (делириум)
 - гърч
 - загуба на баланс или координация (атаксия)
 - слабост или скованост на ръцете и краката
 - треперене на ръцете или краката (тремор)
 - главоболие
- **Ниски нива на неутрофили, вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекцията (неутропения). Кажете на Вашия лекар или потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някакви признаци или симптоми на инфекция, включващи:**
 - втрисане или треперене
 - усещане за топлина
 - висока телесна температура
- **Алергични реакции (свръхчувствителност), включително прекомерна и продължителна контракция на мускулите на дихателните пътища, предизвикваща затруднено дишане (bronхоспазъм). Кажете на Вашия лекар или потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите признаци или симптоми на алергични реакции, включващи:**
 - обрив
 - затруднено дишане

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават за признаци и симптоми на тези реакции по време на и след инфузията и ще информират Вас и лицето, полагащо грижи за Вас,

за признаците и симптомите на синдром на освобождаване на цитокини (CRS) и синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки (ICANS).

Деца и юноши

IMDYLLTRA не е проучван при деца и юноши. Лечение с IMDYLLTRA не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 години.

Други лекарства и IMDYLLTRA

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, кърмене и контрацепция

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако сте бременна, смятате, че може сте бременна или планирате бременност. IMDYLLTRA не трябва да се използва по време на бременност. Това е така, тъй като ефектите на IMDYLLTRA при бременни жени не са известни. Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар или медицинска сестра ще провери дали сте бременна, преди да започнете лечение с IMDYLLTRA.

Кажете на Вашия лекар, ако забременеете по време на лечението с IMDYLLTRA. Може да е необходимо Вашият лекар да разговаря с Вас относно потенциалните рискове.

Ако можете да забременявате, трябва да използвате ефективна контрацепция (контрол на раждаемостта) по време на лечението с IMDYLLTRA и 2 месеца след последната доза. Говорете с Вашия лекар за подходящите методи за контрацепция.

Не трябва да кърмите по време на лечението с IMDYLLTRA и най-малко 2 месеца след последната доза. Не е известно дали съставките в IMDYLLTRA преминават в кърмата. Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако кърмите или планирате да кърмите.

Шофиране и работа с машини

IMDYLLTRA може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Това се дължи на симптомите, които може да са предизвикани от синдрома на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки (ICANS). Ако след прилагане на инфузия IMDYLLTRA получите нежелани реакции, засягащи нервната система, като замаяност, гърчове и обърканост, избягвайте шофиране, работа с тежки или потенциално опасни машини, както и извършване на опасни занимания или дейности, до тяхното отзвучаване.

IMDYLLTRA съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

IMDYLLTRA съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 0,04 mg полисорбат 80 във всеки флакон 1 mg и 0,2 mg във всеки флакон 10 mg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате IMDYLLTRA

Как се прилага IMDYLLTRA

IMDYLLTRA ще Ви бъде приложено от Вашия лекар или медицинска сестра чрез инфузия (вливане) във вена в продължение на 1 час.

Ще получите доза 1 mg IMDYLLTRA на ден 1. Ще получите пълната терапевтична доза 10 mg IMDYLLTRA на ден 8, ден 15 и след това на всеки 2 седмици.

В рамките на един час преди получаването на първите две дози IMDYLLTRA ще Ви бъде приложено лекарство от клас, наречен кортикостероиди, с цел намаляване на риска от синдром на освобождаване на цитокини. То ще Ви бъде приложено чрез инфузия (вливане) във вена. Възможно е също след първите две дози IMDYLLTRA да получите вливане на течности във вена.

Вашият лекар ще реши колко време трябва да бъдете лекувани с IMDYLLTRA.

Вашият лекар може да отложи или окончателно да спре лечението с IMDYLLTRA, ако получите синдром на освобождаване на цитокини, неврологични проблеми или някакви други нежелани реакции, които са тежки.

Проследяване след инфузия IMDYLLTRA

Вашият лекар ще Ви наблюдава в продължение на 6 до 8 часа от началото на вливането на IMDYLLTRA на ден 1 и ден 8 в здравно заведение. Вашият лекар ще Ви информира, ако трябва да бъдете наблюдавани по-дълго. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават за признаци и симптоми на синдром на освобождаване на цитокини и нежелани реакции, засягащи нервната система, по време на лечението с IMDYLLTRA, както и за други нежелани реакции, и ще прилагат лечение според необходимостта. Възможно е да бъдете приети в болница, ако получите признаци или симптоми на синдром на освобождаване на цитокини или неврологични проблеми по време на лечението с IMDYLLTRA.

Трябва да планирате да останете в близост до здравно заведение за 24 часа от началото на всяко вливане на IMDYLLTRA на ден 1 и ден 8, както и с Вас да присъства полагащо грижи лице.

При всички бъдещи вливания Вашият лекар ще Ви информира за това колко дълго може да е необходимо да бъдете проследявани след вливането на IMDYLLTRA.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно, ако получите някои от следните нежелани реакции:

- **много чести:** внезапен и тежък възпалителен синдром със симптоми, включващи висока температура, втрисане, ниско ниво на кислород в кръвта, главоболие, понижено кръвно налягане, гадене или повръщане – те може да са признаци на синдром на освобождаване на цитокини (CRS).
- **чести:** треперене (тремор), обърканост, нарушения на мозъчната функция (енцефалопатия), затруднена комуникация (афазия), гърч (конвулсия) – те може да са признаци на синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки (ICANS).

Други възможни нежелани реакции

Съобщава се за следните нежелани реакции при IMDYLLTRA:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намален апетит
- висока температура (пирексия)
- лош вкус в устата (дисгеузия)
- запек
- понижени нива на червените кръвни клетки (анемия)
- умора
- гадене
- физическа слабост или липса на енергия (астения)
- главоболие
- понижени нива на неутрофили, вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекции (неутропения)
- ниски нива на лимфоцити, вид бели кръвни клетки (лимфопения)
- понижаване на телното
- повръщане
- суха или влажна кашлица, задух (диспнея)
- диария
- повишени нива на чернодробни ензими (повишена аланин аминотрансфераза)
- сърбеж (пруритус)
- ниски нива на натрий в кръвта (хипонатриемия)
- ниски нива на калий в кръвта (хипокалиемия)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- повишени нива на чернодробни ензими (повишена аспартат аминотрансфераза)
- ниско ниво на магнезий в кръвта (хипомагнезиемия)
- замаяност
- обрив
- понижени нива на тромбоцитите, съставки, които помагат на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения)
- ниско кръвно налягане
- високо кръвно налягане
- мускулна болка (миалгия)
- понижен брой на белите кръвни клетки
- понижени нива на определени бели кръвни клетки (левкопения)
- втрисане
- обърканост (състояние на обърканост)
- треперене на ръцете и краката (тремор)
- чувство на дезориентация (делириум)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- промяна в нормалната активност на нервната система (невротоксичност)
- гърч
- загуба на баланс или координация (атаксия)
- затруднен говор, загуба на памет, личностни промени (енцефалопатия)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в](#)

Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате IMDYLLTRA

IMDYLLTRA трябва да се съхранява от медицински специалисти в болница или клиника.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони

- Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C до 8 °C).
- Да не се замразява.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Приготвен IMDYLLTRA (инфузионен сак)

- След оставяне на стайна температура (20 °C до 25 °C), да се съхранява не по-дълго от 8 часа.
- Когато се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C), инфузионният сак трябва да се използва в рамките на 28 дни.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа IMDYLLTRA

- Активно вещество: тарлатамаб.
- IMDYLLTRA 1 mg: всеки флакон съдържа 1 mg тарлатамаб. При разтваряне с вода за инжекции се получава крайна концентрация на тарлатамаб 0,9 mg/ml.
- IMDYLLTRA 10 mg: всеки флакон съдържа 10 mg тарлатамаб. При разтваряне с вода за инжекции се получава крайна концентрация на тарлатамаб 2,4 mg/ml.
- Други съставки в праха: глутамова киселина, захароза, полисорбат 80 и натриев хидроксид (вж. точка 2).
- Разтворът (стабилизаторът) съдържа лимонена киселина монохидрат, лизинов хидрохлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции (вж. точка 2).

Как изглежда IMDYLLTRA и какво съдържа опаковката

IMDYLLTRA е прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор. Всяка опаковка съдържа 1 стъклен флакон с прах и 2 флакона със 7 ml разтвор (стабилизатор).

Притежател на разрешението за употреба и производител

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

Притежател на разрешението за употреба

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

Производител
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Препоръчителната схема на прилагане на IMDYLLTRA е начална доза 1 mg на ден 1, последвана от 10 mg на дни 8, 15 и на всеки 2 седмици след това (вж. таблица 1). IMDYLLTRA трябва да се влее в продължение на 1 час със скорост на вливане 250 ml/час.

Таблица 1. Препоръчителна схема на прилагане на IMDYLLTRA

Доза IMDYLLTRA	
Ден 1	1 mg
Ден 8	10 mg
Ден 15 и на всеки 2 седмици след това	10 mg

IMDYLLTRA трябва да се реконституира и след това трябва допълнително да се разрежда преди приложение като интравенозна инфузия.

Реконституирайте IMDYLLTRA с вода за инжекции. Не използвайте разтвора (стабилизатора) за реконституиране на флаконите IMDYLLTRA.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте по-долу.

Асептично приготвяне

Спазвайте стриктно асептична техника при приготвянето на инфузионния разтвор, тъй като флаконите с тарлатамаб не съдържат антимикробни консерванти.

Други указания

- **IMDYLLTRA се реконституира с вода за инжекции. Не използвайте разтвора (стабилизатора) за реконституиране на IMDYLLTRA.** Разтворът (стабилизаторът) се използва за изолиране на повърхността на инфузионния сак преди добавянето на реконституирания IMDYLLTRA за предотвратяване на абсорбцията на IMDYLLTRA в инфузионния сак и инфузионната система.
- Доказано е, че инфузионни сакове, изработени от етилвинилацетат (EVA), полиолефин и поливинилхлорид (PVC), са съвместими с тарлатамаб при указаните условия на приложение.
- Доказано е, че материалите на инфузионната система и катетъра, съставени от полиолефин, PVC и полиуретан, са съвместими с тарлатамаб при указаните условия на приложение.
- Използването на затворена система за прехвърляне (Closed System Transfer Device, CSTD) не се препоръчва поради потенциалния риск за лекарствени грешки. Не е провеждано проучване за съвместимост на CSTD адаптери за флакони с IMDYLLTRA.

Приготвяне на инфузионния разтвор

Реконституиране на тарлатамаб

Таблица 2. Необходимо количество вода за инжекции за реконституиране на IMDYLLTRA^a

Количество на активното вещество във флакон IMDYLLTRA	Количество вода за инжекции, необходимо за реконституиране на IMDYLLTRA	Крайна концентрация
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Всеки флакон съдържа излишък, което позволява изтеглянето на 1,1 ml (флакон 1 mg) или 4,2 ml (флакон 10 mg) след реконституиране, за да се гарантира доставяне на активното вещество, обявено на етикета на флакона, при посочената концентрация.

1. Прехвърлете необходимото количество вода за инжекции (вж. таблица 2) във флакона с тарлатамаб за осигуряване на крайна концентрация на тарлатамаб 0,9 mg/ml (флакон 1 mg) или 2,4 mg/ml (флакон 10 mg). Насочете водата по стените на флакона IMDYLLTRA, а не директно върху лиофилизирания прах.
 - **Не използвайте разтвора (стабилизатора) за реконституиране на IMDYLLTRA.**
2. Смесете внимателно съдържанието с въртеливи движения. **Да не се разклаща.**
3. Огледайте визуално дали разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт. **Не** използвайте, ако разтворът е мътен или съдържа частици.

Приготвяне на инфузионния сак с IMDYLLTRA

Таблица 3. Указания за приготвяне за 1-часова инфузия

Количество на активното вещество във флакон IMDYLLTRA	Доза IMDYLLTRA	Обем на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор за изтегляне от инфузионния сак	Обем на разтвора (стабилизатора), който да се добави в инфузионния сак	Обем на реконституирания тарлатамаб, който да се добави в инфузионния сак
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Забележка: крайните концентрации за флаконите с различно количество на активното вещество НЕ са същите след реконституиране.

1. Използвайте инфузионен сак, предварително напълнен с 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
2. Изтеглете необходимия обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор от предварително напълнения инфузионен сак и го изхвърлете (вж. таблица 3). Игнорирайте всеки излишък в инфузионния сак.
3. Добавете разтвора (стабилизатора).
 - За изолиране на инфузионния сак прехвърлете 13 ml от разтвора (стабилизатора) в инфузионния сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
 - Смесете внимателно съдържанието на сака за избягване на образуването на пяна.
Да не се разклаща.
4. Добавете реконституирания IMDYLLTRA.
 - Прехвърлете необходимия обем от реконституирания IMDYLLTRA в стабилизиращия инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор и разтвора (стабилизатора). Вижте таблица 3.
 - Смесете внимателно съдържанието на сака за избягване на образуването на пяна.
Да не се разклаща.
5. Отстранете въздуха от инфузионния сак, като използвате празна спринцовка, за да се избегне образуване на пяна.
6. Напълнете инфузионната система с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или с приготвения краен продукт.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Начин на приложение

Инфузионната система за премедикация може да се използва за IMDYLLTRA. Трябва да се извърши промиване на инфузионната система между приложението на съпътстващи лекарствени продукти и IMDYLLTRA.

Приложете цялото съдържание на тарлатамаб като интравенозна инфузия в продължение на 1 час при постоянна скорост на вливане с използване на инфузионна помпа. Помпата трябва да може да се програмира, да се заключва, да е нееластомерна и да разполага с алармена функция.

Инфузионната система се напълва с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор ИЛИ крайния приготвен тарлатамаб.

IMDYLLTRA трябва да се влее в продължение на 1 час със скорост на вливане 250 ml/час.

При завършване на инфузията IMDYLLTRA системата за интравенозна инфузия трябва да се промие в продължение на 3-5 минути с използване на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Условия на съхранение и срок на годност

Неотворен флакон

4 години

Разреден разтвор за интравенозна инфузия (инфузионен сак)

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 28 дни при температура от 2 °C до 8 °C и за 8 часа при температура от 20 °C до 25 °C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2 °C до 8 °C, освен ако методът на реконституиране и разреждане е извършен при контролирани и валидирани асептични условия.

Времето за съхранение включва общото време от реконституирането на първия флакон до края на приложението. След изваждане от хладилника оставете инфузионния сак да достигне стайна температура и завършете прилагането на разредения инфузионен разтвор IMDYLLTRA в рамките на допустимия период за съхранение при стайна температура (включително времето за вливане). Ако приготвеният инфузионен сак с тарлатамаб не се приложи в рамките на указаните времеви периоди и температури, той трябва да се изхвърли и не трябва да се съхранява отново в хладилник.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.