

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

IMDYLLTRA 1 mg pó para concentrado e solução para solução para perfusão  
IMDYLLTRA 10 mg pó para concentrado e solução para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IMDYLLTRA 1 mg pó para concentrado e solução para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis de pó contém 1 mg de tarlatamab.

A reconstituição com água para preparações injetáveis resulta numa concentração final de tarlatamab de 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg pó para concentrado e solução para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis de pó contém 10 mg de tarlatamab.

A reconstituição com água para preparações injetáveis resulta numa concentração final de tarlatamab de 2,4 mg/ml.

Tarlatamab é produzido em células de ovário de hamster chinês através de tecnologia de DNA recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

IMDYLLTRA contém 0,04 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 1 mg e 0,2 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 10 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado e solução para solução para perfusão.

Pó de tarlatamab (pó para concentrado): pó branco a ligeiramente amarelo.

Solução (estabilizadora): solução límpida, incolor a ligeiramente amarela, com um pH de 7.0.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

IMDYLLTRA é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células com doença extensa (CPPC-DE), que necessitem de terapêutica sistémica após progressão da doença durante ou após tratamento de primeira linha com quimioterapia baseada em platina.

## 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com IMDYLLTRA deve ser iniciado sob a orientação e supervisão de médicos experientes na utilização de terapêutica antineoplásica. Deve ser administrado num estabelecimento de saúde adequado. Ver tabela 2 para os medicamentos concomitantes recomendados.

Os doentes devem ser monitorizados desde o início da perfusão durante 6 a 8 horas no dia 1 e no dia 8. Uma monitorização adicional e a monitorização em perfusões subsequentes ficam ao critério do médico.

No dia 1 e no dia 8, os doentes devem ser instruídos a permanecer na proximidade de um estabelecimento de saúde adequado durante 24 horas a partir de cada perfusão, acompanhados por um cuidador.

Os doentes e os cuidadores devem ser informados sobre os sinais e sintomas de síndrome de libertação de citocinas (SLC) e síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS) antes da alta hospitalar.

### Posologia

O esquema posológico recomendado de IMDYLLTRA é uma dose inicial de 1 mg no dia 1 seguido de 10 mg no dia 8, no dia 15 e, posteriormente, a cada 2 semanas conforme indicado na tabela 1.

Os doentes devem ser tratados até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

**Tabela 1. Esquema posológico recomendado de IMDYLLTRA**

Dose de IMDYLLTRA	
Dia 1	1 mg
Dia 8	10 mg
Dia 15 e, posteriormente, a cada 2 semanas	10 mg

### *Medicamentos concomitantes recomendados*

Os medicamentos concomitantes para a administração de IMDYLLTRA devem ser administrados conforme descrito na tabela 2 para reduzir o risco de síndrome de libertação de citocinas (ver secção 4.4).

**Tabela 2. Medicamentos concomitantes para o dia 1 e o dia 8**

Dia do tratamento	Medicamentos	Administração
Dia 1 e dia 8	Administrar 8 mg de dexametasona por via intravenosa (ou equivalente)	No prazo de 1 hora antes da perfusão de IMDYLLTRA
	É recomendada a administração por via intravenosa de 1 litro de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) de acordo com as orientações padrão de cuidados de saúde	Imediatamente após a conclusão da perfusão de IMDYLLTRA

### Reiniciar IMDYLLTRA após atraso de dose

Em caso de atraso de dose de IMDYLLTRA, a terapêutica deve ser reiniciada com base nas recomendações indicadas na tabela 3 e o esquema posológico deve ser retomado em conformidade. Os medicamentos concomitantes recomendados devem ser administrados conforme indicado na tabela 2.

**Tabela 3. Recomendações para o reinício da terapêutica com IMDYLLTRA após atraso de dose**

Última dose administrada	Tempo desde a última dose administrada	Ação <sup>a</sup>
1 mg no dia 1	Igual ou inferior a 2 semanas ( $\leq 14$ dias)	Administrar IMDYLLTRA 10 mg e, em seguida, retomar o esquema posológico planeado.
	Superior a 2 semanas ( $> 14$ dias)	Administrar IMDYLLTRA 1 mg. Se for tolerado, aumentar para 10 mg 1 semana mais tarde. Em seguida, retomar o esquema posológico planeado.
10 mg no dia 8	Igual ou inferior a 3 semanas ( $\leq 21$ dias)	Administrar IMDYLLTRA 10 mg e, em seguida, retomar o esquema posológico planeado.
	Superior a 3 semanas ( $> 21$ dias)	Administrar IMDYLLTRA 1 mg. Se for tolerado, aumentar para 10 mg 1 semana mais tarde. Em seguida, retomar o esquema posológico planeado.
10 mg no dia 15 e, posteriormente, a cada 2 semanas	Igual ou inferior a 4 semanas ( $\leq 28$ dias)	Administrar IMDYLLTRA 10 mg e, em seguida, retomar o esquema posológico planeado.
	Superior a 4 semanas ( $> 28$ dias)	Administrar IMDYLLTRA 1 mg. Se for tolerado, aumentar para 10 mg 1 semana mais tarde. Em seguida, retomar o esquema posológico planeado.

<sup>a</sup> Administrar os medicamentos concomitantes recomendados antes e após as perfusões de IMDYLLTRA no dia 1 e no dia 8 e monitorizar os doentes em conformidade (ver tabela 2).

### Modificações de dose e gestão de reações adversas

Não é recomendada uma redução de dose de IMDYLLTRA.

Ver tabela 4 para as ações recomendadas de gestão de SLC, tabela 5 para as ações recomendadas de gestão de ICANS e tabela 6 para a gestão de outras reações adversas.

### *Síndrome de libertação de citocinas (SLC)*

A SLC deve ser diagnosticada com base na apresentação clínica (ver secção 4.4). Os doentes devem ser avaliados e tratados quanto a outras causas de febre, hipóxia e hipotensão. Em caso de suspeita de SLC, esta deve ser gerida de acordo com as recomendações da tabela 4. Os doentes que apresentem SLC de grau 2 ou superior (por exemplo, hipotensão que não responde a fluidos ou hipóxia que requer administração de oxigénio suplementar) devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de SLC, incluindo febre, hipotensão e hipóxia utilizando oximetria de pulso ou telemetria cardíaca, conforme indicado. Em caso de SLC grave ou potencialmente fatal, é recomendada terapêutica com anti-IL-6, por exemplo, tocilizumab e admissão numa unidade de cuidados intensivos (UCI) para terapêutica de suporte.

**Tabela 4. Recomendações para classificação, modificação de dose e gestão de síndrome de libertação de citocinas<sup>a</sup>**

Grau da SLC	Sintomas característicos	IMDYLLTRA modificação de dose	Gestão
Grau 1	Os sintomas requerem apenas tratamento sintomático (por exemplo, febre $\geq 38$ °C sem hipotensão ou hipóxia).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender IMDYLLTRA até à resolução do acontecimento e, em seguida, retomar IMDYLLTRA na dose seguinte agendada<sup>b</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administrar tratamento sintomático com antipiréticos (por exemplo, paracetamol) para a febre.</li> <li>Considerar 4 mg a 10 mg de dexametasona<sup>c</sup> (ou equivalente) por via oral ou intravenosa.</li> </ul>
Grau 2	<p>Os sintomas requerem e respondem a uma intervenção moderada.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Febre <math>\geq 38</math> °C</li> <li>Hipotensão que responde a fluidos e não requer vasopressores e/ou</li> <li>Hipóxia que requer cânula nasal de baixo fluxo ou <i>blow-by</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender IMDYLLTRA até à resolução do acontecimento e, em seguida, retomar IMDYLLTRA na dose seguinte agendada<sup>b</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>É recomendada hospitalização com monitorização de febre, hipotensão e hipóxia utilizando oximetria de pulso ou, conforme indicado, telemetria cardíaca.</li> <li>Administrar tratamento sintomático com antipiréticos (por exemplo, paracetamol) para a febre.</li> <li>Administrar oxigénio suplementar e fluidos intravenosos quando indicado.</li> <li>Considerar 8 mg de dexametasona<sup>c</sup> (ou equivalente) por via oral ou intravenosa.</li> <li>Considerar tocilizumab (ou equivalente).</li> </ul> <p>Ao retomar o tratamento na dose seguinte planeada, monitorizar os doentes de acordo com o critério do médico num estabelecimento de saúde adequado<sup>b</sup>.</p>

Grau da SLC	Sintomas característicos	IMDYLLTRA modificação de dose	Gestão
Grau 3	<p>Sintomas graves definidos como temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> com:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Instabilidade hemodinâmica que requer um vasopressor (com ou sem vasopressina)</li> </ul> <p>e/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agravamento da hipóxia ou dificuldade respiratória que requer cânula nasal de alto fluxo (oxigénio <math>&gt; 6</math> l/min) ou uma máscara facial.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender IMDYLLTRA até à resolução do acontecimento e, em seguida, retomar IMDYLLTRA na dose seguinte agendada<sup>b</sup>.</li> <li>• Em caso de acontecimentos de grau 3 recorrentes, descontinuar permanentemente IMDYLLTRA.</li> </ul>	<p>Além do tratamento de grau 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• É recomendada uma monitorização intensiva, por exemplo, cuidados numa UCI.</li> <li>• Administrar 8 mg de dexametasona<sup>c</sup> (ou equivalente) por via intravenosa a cada 8 horas até 3 doses.</li> <li>• Suporte com vasopressores conforme necessário.</li> <li>• Suporte com oxigénio de alto fluxo conforme necessário.</li> <li>• É recomendado tocilizumab (ou equivalente).</li> <li>• Antes da dose seguinte, administrar os medicamentos concomitantes conforme recomendado para o dia 1 e o dia 8 (ver tabela 2).</li> </ul> <p>Ao retomar o tratamento na dose seguinte planeada, monitorizar os doentes de acordo com o critério do médico num estabelecimento de saúde adequado<sup>b</sup>.</p>
Grau 4	<p>Sintomas potencialmente fatais definidos como temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> com:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Instabilidade hemodinâmica que requer vários vasopressores (excluindo vasopressina)</li> </ul> <p>e/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agravamento da hipóxia ou dificuldade respiratória apesar da administração de oxigénio que requer pressão positiva.</li> </ul>	Descontinuar permanentemente IMDYLLTRA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuidados numa UCI.</li> <li>• De acordo com o tratamento de grau 3.</li> </ul>

<sup>a</sup> SLC com base na classificação de consenso da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) (2019).

<sup>b</sup> Ver tabela 3 para as recomendações relativas ao reinício de IMDYLLTRA após atrasos de dose.

<sup>c</sup> Reduzir gradualmente os esteroides de acordo com as orientações padrão de cuidados de saúde.

UCI = unidade de cuidados intensivos

### *Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS)*

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de ICANS. Devem ser excluídas outras causas de sintomas neurológicos. Devem ser prestados cuidados intensivos para toxicidades neurológicas graves ou potencialmente fatais. Em caso de suspeita de ICANS, esta deve ser gerida de acordo com as recomendações da tabela 5.

**Tabela 5. Recomendações para classificação, modificação de dose e gestão de síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias<sup>a</sup>**

<b>Grau da ICANS<sup>a</sup></b>	<b>Sintomas característicos</b>	<b>Modificação de dose de IMDYLLTRA</b>	<b>Gestão</b>
Grau 1	Índice de ICE 7-9 <sup>b</sup> sem diminuição do nível de consciência.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suspender IMDYLLTRA até à resolução da ICANS e, em seguida, retomar IMDYLLTRA na dose seguinte agendada<sup>c</sup>.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cuidados de suporte.</li></ul>
Grau 2	Índice de ICE 3-6 <sup>b</sup> e/ou sonolência ligeira que desperta ao som de uma voz.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suspender IMDYLLTRA até à resolução da ICANS e, em seguida, retomar IMDYLLTRA na dose seguinte agendada<sup>c</sup>.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cuidados de suporte.</li><li>• 8 mg a 10 mg de dexametasona<sup>d</sup> (ou equivalente) por via oral ou intravenosa.</li><li>• Em caso de agravamento dos sintomas, repetir dexametasona a cada 12 horas ou 1 mg/kg de metilprednisolona<sup>d</sup> (ou equivalente) por via intravenosa a cada 12 horas.</li><li>• Monitorizar os sintomas neurológicos e considerar a consulta de um neurologista e outros especialistas para avaliação e tratamento adicionais.</li><li>• Monitorizar os doentes de acordo com o critério do médico após a dose seguinte de IMDYLLTRA<sup>c</sup>.</li></ul>

Grau da ICANS <sup>a</sup>	Sintomas característicos	Modificação de dose de IMDYLLTRA	Gestão
Grau 3	<p>Índice de ICE 0-2<sup>b</sup> e/ou diminuição do nível de consciência que desperta apenas com estímulo tátil e/ou qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada, que se resolve rapidamente</p> <p>Ou</p> <p>Crises não convulsivas no EEG que se resolvem com intervenção e/ou edema focal ou local observado na imagiologia neurológica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender IMDYLLTRA até à resolução da ICANS e, em seguida, retomar IMDYLLTRA na dose seguinte agendada<sup>c</sup>.</li> <li>• Se não ocorrer uma melhoria para um grau <math>\leq 1</math> no prazo de 7 dias, descontinuar permanentemente IMDYLLTRA.</li> <li>• Em caso de acontecimentos de grau 3 recorrentes, descontinuar permanentemente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• É recomendada uma monitorização intensiva, por exemplo, cuidados numa UCI.</li> <li>• Considerar ventilação mecânica para proteção das vias respiratórias. 10 mg de dexametasona<sup>d</sup> (ou equivalente) por via intravenosa a cada 6 horas ou 1 mg/kg de metilprednisolona<sup>d</sup> (ou equivalente) por via intravenosa a cada 12 horas.</li> <li>• Considerar a repetição da imagiologia neurológica (TC ou RM) a cada 2-3 dias se o doente tiver neurotoxicidade de grau <math>\geq 3</math> persistente.</li> <li>• Monitorizar os doentes de acordo com o critério do médico após a dose seguinte de IMDYLLTRA<sup>c</sup>.</li> </ul>

Grau da ICANS <sup>a</sup>	Sintomas característicos	Modificação de dose de IMDYLLTRA	Gestão
Grau 4	Índice de ICE 0 <sup>b</sup> (não é possível despertar o doente e este não é capaz de realizar a avaliação ICE) e/ou torpor ou coma e/ou convulsão prolongada potencialmente fatal (> 5 minutos) ou convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem retorno ao estado basal entre as mesmas e/ou edema cerebral difuso na imagiologia neurológica, postura descerebrada ou decorticada ou papiledema, paralisia do nervo craniano VI ou tríade de Cushing.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descontinuar permanentemente IMDYLLTRA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cuidados numa UCI.</li> <li>Considerar ventilação mecânica para proteção das vias respiratórias.</li> <li>Corticosteroides de alta dose como 1000 mg/dia de metilprednisolona<sup>d</sup> em doses divididas por via intravenosa durante 3 dias.</li> <li>Considerar a repetição da imagiologia neurológica (TC ou RM) a cada 2-3 dias se o doente tiver neurotoxicidade de grau <math>\geq 3</math> persistente.</li> <li>Tratar o estado epilético convulsivo de acordo com as orientações da instituição.</li> </ul>

<sup>a</sup> ICANS com base na classificação de consenso da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) (2019).

<sup>b</sup> Se for possível despertar o doente e este for capaz de realizar a avaliação de encefalopatia associada a células efetoras imunitárias (ICE), avaliar o seguinte: orientação (orientado quanto ao ano, mês, cidade, hospital = 4 pontos); nomes (nomear 3 objetos, por exemplo, apontar para um relógio, caneta, botão = 3 pontos); seguir instruções (por exemplo, “mostre-me 2 dedos” ou “feche os olhos e deite a língua de fora” = 1 ponto); escrita (capacidade para escrever uma frase padrão = 1 ponto); e atenção (contagem regressiva a partir de 100, de dez em dez = 1 ponto). Se não for possível despertar o doente e este não for capaz de realizar a avaliação ICE (ICANS de grau 4) = 0 pontos.

<sup>c</sup> Ver tabela 3 para as recomendações relativas ao reinício de IMDYLLTRA após atrasos de dose.

<sup>d</sup> Reduzir gradualmente os esteroides de acordo com as orientações padrão de cuidados de saúde.

TC = tomografia computadorizada; EEG = eletroencefalograma; UCI = unidade de cuidados intensivos; RM = ressonância magnética

### *Neutropenia e outras reações adversas*

A neutropenia e outras reações adversas devem ser geridas de acordo com a tabela 6.

**Tabela 6. Interrupções recomendadas do tratamento com IMDYLLTRA para o tratamento de outras reações adversas<sup>a,b</sup>**

Reações adversas	Gravidade <sup>a</sup>	Modificação de dose <sup>b</sup>
Neutropenia (ver secção 4.4)	Grau 1 e 2	Não é necessária a interrupção do tratamento.
	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interromper IMDYLLTRA durante, pelo menos, 3 dias e até à melhoria do acontecimento para um grau <math>\leq 2</math> e, em seguida, retomar IMDYLLTRA.</li> </ul> Considerar a utilização de fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF).
	Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interromper IMDYLLTRA durante, pelo menos, 3 dias e até à melhoria do acontecimento para um grau <math>\leq 2</math> e, em seguida, retomar IMDYLLTRA.</li> <li>Se o acontecimento tiver uma duração <math>&gt; 7</math> dias ou voltar a ocorrer um acontecimento de grau 4, descontinuar permanentemente IMDYLLTRA.</li> </ul> Considerar a utilização de fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF).
Hepatotoxicidade (ver secção 4.4) <sup>c</sup>	Grau 3 ALT ou AST ou bilirrubina aumentada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender IMDYLLTRA até à melhoria para grau <math>\leq 1</math>.</li> </ul>
	Grau 4 ALT ou AST ou bilirrubina aumentada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descontinuar permanentemente IMDYLLTRA.</li> </ul>
	AST ou ALT $> 3 \times$ LSN com bilirrubina total $> 2 \times$ LSN na ausência de causas alternativas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descontinuar permanentemente IMDYLLTRA.</li> </ul>
Outras reações adversas (ver secção 4.8)	Grau 3 ou 4	Suspender IMDYLLTRA até à recuperação para um grau $\leq 1$ ou o estado basal.  Considerar a descontinuação permanente se a reação adversa não se resolver no prazo de 28 dias. <ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar a descontinuação permanente em caso de acontecimentos de grau 4.</li> </ul>

<sup>a</sup> Gravidade com base nos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do *National Cancer Institute* (NCI CTCAE), versão 5.0.

<sup>b</sup> Ver tabela 3 para as recomendações relativas ao reinício de IMDYLLTRA após atrasos de dose.

<sup>c</sup> Para doentes com elevações das enzimas hepáticas no estado basal, devem ser utilizados múltiplos dos valores basais para a avaliação da hepatotoxicidade.

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; LSN = limite superior normal

## Populações especiais

### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos (idade  $\geq 65$  anos).

### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2). Estão disponíveis dados limitados para doentes com compromisso hepático moderado. IMDYLLTRA não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave. Não é possível fazer recomendações de dose para doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). IMDYLLTRA não foi estudado em doentes com compromisso renal grave. Não é possível fazer recomendações de dose para doentes com compromisso renal grave a doença renal em fase terminal.

### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante de IMDYLLTRA na população pediátrica para o tratamento de cancro do pulmão de pequenas células.

## Modo de administração

IMDYLLTRA destina-se a utilização por via intravenosa.

IMDYLLTRA tem de ser reconstituído e diluído antes da administração por perfusão intravenosa.

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

A linha de perfusão para pré-medicação pode ser utilizada para IMDYLLTRA. Deve proceder-se à lavagem da linha de perfusão entre a administração dos medicamentos concomitantes e a administração de IMDYLLTRA.

Administrar todo o conteúdo de IMDYLLTRA como perfusão intravenosa durante 1 hora a uma taxa de perfusão constante utilizando uma bomba de perfusão, ver tabela 7. A bomba deve ser programável, bloqueável, não elastomérica e ter um alarme.

A linha de perfusão é preparada com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) OU IMDYLLTRA preparado final.

Após a conclusão da perfusão de IMDYLLTRA, deve proceder-se à lavagem da linha de perfusão intravenosa durante 3-5 minutos utilizando solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

**Tabela 7. Informação de administração de tarlatamab**

Duração da perfusão para preparação intravenosa de 250 ml	Taxa de perfusão (ml/hora)
1 hora	250 ml/hora

## **4.3 Contraindicações**

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

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

### Rastreabilidade

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

### Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

A administração de tarlatamab foi associada a SLC, incluindo acontecimentos potencialmente fatais ou fatais, ver secção 4.8. A SLC pode estar associada a sintomas, incluindo pirexia, hipotensão, hipóxia, fadiga, taquicardia, cefaleia, arrepios, náuseas e vômitos.

Os doentes e os cuidadores devem ser informados sobre o potencial desenvolvimento de SLC após a alta hospitalar e instruídos a procurar de imediato assistência médica caso ocorram sinais ou sintomas.

Tarlatamab deve ser administrado num estabelecimento de saúde com equipamentos para monitorizar e tratar a SLC. Deve ser assegurado que os doentes se encontram euvolémicos antes do início das perfusões. Os doentes devem ser atentamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de SLC durante o início do tratamento com tarlatamab. Para mitigar o risco de SLC, é importante iniciar tarlatamab na dose inicial recomendada na tabela 1.

A SLC deve ser tratada de acordo com as recomendações da tabela 4.

### Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS)

A administração de tarlatamab foi associada a ICANS, incluindo acontecimentos potencialmente fatais ou fatais, ver secção 4.8. A ICANS pode ocorrer várias semanas após a administração de tarlatamab. As reações adversas que podem estar associadas a ICANS incluem cefaleia, encefalopatia, confusão, delírio, convulsão, ataxia, neurotoxicidade e tremor. Os doentes devem ser atentamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de ICANS durante o tratamento com tarlatamab.

Os doentes e os cuidadores devem ser informados sobre o potencial desenvolvimento de ICANS após a alta hospitalar e instruídos a procurar de imediato assistência médica caso ocorram sinais ou sintomas.

A ICANS deve ser tratada de acordo com as recomendações da tabela 5.

### Neutropenia

A administração de tarlatamab foi associada a neutropenia, ver secção 4.8. Os doentes devem ser atentamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de neutropenia durante o tratamento com tarlatamab.

A neutropenia deve ser tratada de acordo com as recomendações da tabela 6.

### Infeções

Foram notificadas infeções graves, incluindo infeções potencialmente fatais e fatais em doentes tratados com tarlatamab. As infeções mais frequentes incluem pneumonia, infeção do trato urinário, COVID-19, infeção das vias respiratórias superiores, infeção das vias respiratórias, infeção por *Candida*, candidíase oral e nasofaringite.

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeções antes e durante o tratamento com tarlatamab.

## Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade em doentes tratados com tarlatamab, incluindo acontecimentos raros graves. Os sinais e sintomas clínicos de hipersensibilidade podem incluir mas não estão limitados a erupção cutânea e broncoespasmo. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hipersensibilidade durante o tratamento com tarlatamab e tratados conforme clinicamente indicado. Deve ser considerada a suspensão ou a descontinuação permanente de tarlatamab com base na gravidade, ver tabela 6 para a gestão de outras reações adversas.

## Hepatotoxicidade

A administração de tarlatamab foi associada a elevações das enzimas hepáticas. A elevação da enzima hepática pode ocorrer com ou sem SLC concomitante.

As enzimas hepáticas e a bilirrubina devem ser monitorizadas antes do tratamento com tarlatamab e conforme clinicamente indicado. As potenciais toxicidades devem ser tratadas de acordo com as recomendações da tabela 6.

## Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

O estado de gravidez de mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado antes do início do tratamento com tarlatamab. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 2 meses após a última dose de tarlatamab (ver secção 4.6).

## Excipientes com efeito conhecido

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

Este medicamento contém 0,04 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 1 mg e 0,2 mg em cada frasco para injetáveis de 10 mg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação. O início do tratamento com tarlatamab causa a libertação temporária de citocinas que podem suprimir as enzimas do CYP450 e resultar num aumento da exposição a substratos do CYP administrados concomitantemente. Os doentes que estejam a receber concomitantemente substratos do CYP450, em particular, aqueles com um índice terapêutico estreito, devem ser monitorizados quanto a acontecimentos adversos conhecidos. A dose do medicamento concomitante deve ser ajustada conforme necessário.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 2 meses após o tratamento com tarlatamab.

### Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de tarlatamab em mulheres grávidas.

Um estudo de toxicidade reprodutiva realizado em ratos utilizando a molécula substituta murina muS757 revelou transporte transplacentário de muS757 (ver secção 5.3). Com base no mecanismo de ação e no potencial desenvolvimento de reações adversas (como SLC) após a exposição a tarlatamab, este pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 5.1).

Tarlatamab não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

O estado de gravidez de mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado antes do início do tratamento com tarlatamab.

#### Amamentação

Desconhece-se se tarlatamab é excretado no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos, incluindo anticorpos, podem ser excretados no leite humano, não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com tarlatamab e durante, pelo menos, 2 meses após a última dose.

#### Fertilidade

Não existem ensaios clínicos para avaliar o efeito de tarlatamab na fertilidade.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Devido ao potencial de ICANS associada a acontecimentos neurológicos após a perfusão de tarlatamab, este pode ter uma influência significativa na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Em caso de quaisquer sintomas neurológicos, os doentes devem ser aconselhados a abster-se de conduzir e de realizar tarefas ou atividades perigosas, como operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas, até à resolução dos mesmos.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

A segurança de IMDYLLTRA foi avaliada em 473 doentes com cancro do pulmão de pequenas células (CPPC) que receberam a dose-alvo de 10 mg de tarlatamab como monoterapia em ensaios clínicos.

As reações adversas mais frequentes são: SLC (56,7%), apetite diminuído (36,4%), pirexia (31,9%), disgeusia (31,3%), obstipação (30,4%), anemia (30,0%), fadiga (29,8%), náuseas (24,9%), astenia (19,0%), neutropenia (16,9%), hiponatremia (16,7%), cefaleia (16,3%) e linfopenia (15,6%).

As reações adversas graves mais frequentes são SLC (19,7%) e pirexia (4,7%).

#### Lista tabular de reações adversas

As reações adversas observadas em ensaios clínicos são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências de reações adversas baseiam-se em dados agrupados de um ensaio clínico de fase I, um ensaio clínico de fase II e um ensaio clínico de fase III com 473 doentes. A duração mediana de exposição foi de 18,0 semanas (intervalo: 0,1 a 175,1 semanas).

As reações adversas são apresentadas de acordo com o sistema MedDRA de classificação de órgãos e por frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 8. Reações adversas**

<b>Classes de sistemas de órgãos segundo a MedDRA</b>	<b>Reação adversa</b>	<b>Todos os graus</b>	<b>Grau ≥ 3</b>
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Muito frequente	Frequente
	Neutropenia <sup>a, c</sup>	Muito frequente	Frequente
	Linfopenia <sup>b</sup>	Muito frequente	Muito frequente
	Trombocitopenia	Frequente	Pouco frequente
	Leucopenia	Frequente	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Obstipação	Muito frequente	Pouco frequente
	Náuseas	Muito frequente	Pouco frequente
	Vômitos	Muito frequente	Pouco frequente
	Diarreia	Muito frequente	Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Muito frequente	Pouco frequente
	Fadiga	Muito frequente	Frequente
	Astenia	Muito frequente	Frequente
	Arrepios	Frequente	Não notificada
Doenças do sistema imunitário	Síndrome de libertação de citocinas <sup>c</sup>	Muito frequente	Frequente
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição do peso	Muito frequente	Frequente
	Alanina aminotransferase aumentada	Muito frequente	Frequente
	Aspartato aminotransferase aumentada	Frequente	Frequente
	Número de leucócitos diminuído	Frequente	Frequente
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído	Muito frequente	Frequente
	Hiponatremia	Muito frequente	Frequente
	Hipocaliemia	Muito frequente	Frequente
	Hipomagnesemia	Frequente	Pouco frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Frequente	Não notificada

Classes de sistemas de órgãos segundo a MedDRA	Reação adversa	Todos os graus	Grau ≥ 3
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia	Muito frequente	Não notificada
	Cefaleia	Muito frequente	Não notificada
	Tonturas	Frequente	Não notificada
	Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias <sup>c</sup>	Frequente	Pouco frequente
	Tremor	Frequente	Não notificada
	Neurotoxicidade	Pouco frequente	Não notificada
	Convulsão	Pouco frequente	Pouco frequente
	Ataxia	Pouco frequente	Pouco frequente
	Encefalopatia	Pouco frequente	Pouco frequente
Perturbações do foro psiquiátrico	Estado confusional	Frequente	Pouco frequente
	Delírio	Frequente	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Muito frequente	Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Muito frequente	Pouco frequente
	Erupção cutânea	Frequente	Pouco frequente
Vasculopatias	Hipotensão	Frequente	Frequente
	Hipertensão	Frequente	Frequente

<sup>a</sup> Inclui contagem de neutrófilos diminuída.

<sup>b</sup> Inclui contagem de linfócitos diminuída.

<sup>c</sup> Está disponível informação adicional em “Descrição de reações adversas seleccionadas”.

### Descrição de reações adversas seleccionadas

#### *Síndrome de libertação de citocinas (SLC)*

Em ensaios clínicos com dados de segurança agrupados de 473 doentes com CPPC a receber IMDYLLTRA 1 mg como primeira dose e 10 mg como segunda dose e dose posterior, ocorreu SLC em 56,7% dos doentes, com acontecimentos de grau 1 em 39,3%, de grau 2 em 15,4%, de grau 3 em 1,7% e de grau 4 em 0,2% dos doentes. Foram notificados acontecimentos graves de SLC em 19,7% dos doentes. Após a primeira dose de IMDYLLTRA, 41,4% dos doentes apresentaram SLC de qualquer grau, tendo 34,0% dos doentes apresentado SLC de qualquer grau após a segunda dose. A maioria dos acontecimentos de SLC ocorreu após as primeiras duas doses, tendo 8,5% dos doentes apresentado SLC após a terceira dose ou dose posterior. Após a perfusão do dia 1, 13,7% dos doentes apresentaram SLC de grau ≥ 2. Após a perfusão do dia 8, 4,4% dos doentes apresentaram SLC de grau ≥ 2. O tempo mediano desde a dose mais recente de IMDYLLTRA até ao primeiro desenvolvimento de SLC foi de 15,9 horas (intervalo: 9,0 a 26,5 horas). No caso dos acontecimentos de grau 1 que progrediram para grau 2 ou superior, o tempo mediano desde o acontecimento de grau 1 até aos acontecimentos de grau 2 ou superior foi de 22,1 horas (intervalo interquartil: 8,5 - 31,6 horas). A síndrome de libertação de citocinas levou à interrupção do tratamento e/ou modificação de dose em 2,1% dos doentes e à descontinuação de tarlatamab em 0,6% dos doentes.

Foram notificados casos fatais de SLC na fase pós-comercialização.

Para o tratamento médico de SLC, ver secção 4.4.

#### *Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS)*

Tarlatamab pode provocar ICANS, incluindo acontecimentos potencialmente fatais ou fatais.

Em ensaios clínicos com dados de segurança agrupados de 473 doentes com CPPC a receber IMDYLLTRA 10 mg, foi notificada ICANS em 4,7% dos doentes. O tempo mediano desde a primeira dose de IMDYLLTRA até ao desenvolvimento de ICANS foi de 9,0 dias (intervalo interquartil: 2 a 13 dias). O tempo mediano até à resolução da ICANS foi de 4 dias (intervalo interquartil: 2 a 8 dias).

Para o tratamento médico de ICANS, ver secção 4.4.

#### *Neutropenia*

Em ensaios clínicos com dados de segurança agrupados de 473 doentes com CPPC a receber IMDYLLTRA 10 mg, ocorreu neutropenia em 16,9% dos doentes, incluindo 8,2% dos doentes que apresentaram acontecimentos de grau 3 ou grau 4. O tempo mediano desde a primeira dose de IMDYLLTRA até ao desenvolvimento de neutropenia foi de 43 dias (intervalo: 29 a 109 dias). Ocorreu neutropenia que levou à interrupção da dose em 3,2% dos doentes, contudo, nenhuma levou a descontinuação do tratamento. Foi necessário tratamento com G-CSF em 6% dos doentes.

Para o tratamento médico de neutropenia, ver secção 4.4.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

### **4.9 Sobredosagem**

Foram avaliadas doses até 100 mg a cada 2 semanas e 200 mg a cada 3 semanas em ensaios clínicos. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser atentamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e devem ser tratados sintomaticamente, bem como devem ser instituídas medidas de suporte conforme necessário.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, outros anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FX33

#### Mecanismo de ação

Tarlatamab é um ativador biespecífico de células T CD3 direcionado para o ligando tipo-delta 3 (DLL3), que se liga à proteína DLL3 expressa na superfície das células tumorais e à proteína CD3 expressa na superfície das células T. A ligação biespecífica de tarlatamab às células T e às células tumorais positivas para DLL3 causa a ativação das células T, a produção de citocinas inflamatórias e a libertação de proteínas citotóxicas, o que resulta numa lise redirecionada das células tumorais.

## Efeitos farmacodinâmicos

A resposta farmacodinâmica após uma única perfusão de tarlatamab caracterizou-se por uma ativação e redistribuição das células T, bem como por uma elevação temporária das citocinas. Ocorreu uma redistribuição periférica das células T (isto é, adesão das células T ao endotélio vascular e/ou transmigração para os tecidos) 24 horas após a dose inicial de 1 mg de tarlatamab no dia 1. As contagens de células T diminuíram 6 horas após a perfusão e regressaram aos valores basais na maioria dos doentes antes da perfusão seguinte no dia 8.

Os níveis de concentração sérica das citocinas IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  encontravam-se temporariamente elevados após a dose inicial de 1 mg de tarlatamab no dia 1. Os níveis de citocinas atingiram um pico nos primeiros 2 dias após o início da perfusão de tarlatamab e, em geral, regressaram aos valores basais antes da perfusão seguinte no dia 8. Nos tratamentos seguintes, ocorreu elevação das citocinas em menos doentes e com menor intensidade em comparação com a perfusão inicial no dia 1.

## *Imunogenicidade*

Foram detetados anticorpos antifármaco (ADA) de forma frequente. Não foram observadas evidências de impacto dos ADA na farmacocinética, eficácia ou segurança, contudo, os dados são ainda limitados.

## Eficácia e segurança clínicas

### *Estudo DeLLphi-304*

A eficácia de IMDYLLTRA foi estudada num ensaio de fase III multicêntrico, aleatorizado e sem ocultação (estudo DeLLphi-304). Os doentes elegíveis tinham de ter CPPC com progressão da doença após 1 regime baseado em platina. Em regiões onde o tratamento padrão sistémico de primeira linha para doentes diagnosticados com doença em estadió extenso incluiu quimioterapia baseada em platina em combinação com um inibidor de PD-(L)1, os doentes tinham de ter falhado o inibidor de PD-(L)1 como parte do respetivo tratamento sistémico de primeira linha ou de não serem elegíveis para receber terapêutica com um inibidor de PD-(L)1. Além disso, os doentes tinham de ter um estado funcional do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0-1 e, pelo menos, uma lesão mensurável conforme definido pelos critérios de avaliação da resposta em tumores sólidos (RECIST v1.1). O ensaio excluiu doentes com metástases cerebrais sintomáticas ou imunodeficiência ativa.

No total, 509 doentes foram incluídos e aleatorizados numa proporção de 1:1 para receber IMDYLLTRA ou quimioterapia padrão. Duzentos e cinquenta e quatro (254) doentes foram aleatorizados para receber IMDYLLTRA numa dose inicial de 1 mg no dia 1 do Ciclo 1 seguido de 10 mg no dia 8, no dia 15 e, posteriormente, a cada 2 semanas num ciclo de 28 dias até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A quimioterapia padrão incluiu topotecano (n = 185), lurbinectedina (n = 47) ou amrubicina (n = 23). A aleatorização foi estratificada por exposição prévia a anti-PD-(L)1 (sim vs. não), estado de sensibilidade à platina (intervalo sem quimioterapia  $\geq$  180 dias, < 180 a  $\geq$  90 dias ou < 90 dias), presença (anterior ou atual) de metástases cerebrais (sim vs. não) e tratamento padrão (topotecano/amrubicina vs. lurbinectedina). O tratamento continuou até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 6 semanas durante as primeiras 48 semanas e, posteriormente, a cada 12 semanas.

Os dados demográficos e as características da doença no estado basal da população do estudo eram: idade mediana de 65 anos (intervalo: 20 a 86 anos); 41,3% com idade entre 65 e 74 anos; 10,8% com idade igual ou superior a 75 anos; 69% do sexo masculino; 57,2% de raça caucasiana e 40,1% de raça asiática; 32% com estado funcional ECOG de 0 e 67,2% com estado funcional ECOG de 1; 91% dos doentes tinham doença metastática no estado basal; 44,8% dos doentes tinham metástases cerebrais no estado basal; 35,2% dos doentes tinham metástases hepáticas no estado basal. Dos doentes, 68,8% eram antigos fumadores; 20,6% eram fumadores atuais; e 10,6% nunca foram fumadores. Todos os doentes receberam, pelo menos, 1 linha prévia de quimioterapia à base de platina (intervalo:

1 a 3 linhas); 97,6% dos doentes receberam 1 linha prévia de tratamento ; 70,7% dos doentes receberam terapêutica prévia com anti-PD-(L)1 ; 223 doentes (43,8%) apresentavam um intervalo livre de quimioterapia < 90 dias após o fim da terapêutica de primeira linha à base de platina, enquanto 286 doentes (56,2%) apresentavam um intervalo livre de quimioterapia ≥ 90 dias.

A variável primária de eficácia foi a sobrevivência global (OS). As variáveis secundárias de eficácia foram sobrevivência livre de progressão (PFS) com base numa avaliação do investigador de acordo com os critérios de avaliação da resposta em tumores sólidos (RECIST v1.1) e resultados selecionados notificados pelos doentes. Os parâmetros de avaliação adicionais incluíram taxa de resposta global (ORR) com base numa avaliação do investigador de acordo com os RECIST v1.1.

Os doentes receberam uma mediana de 5 ciclos de tratamento com IMDYLLTRA (intervalo: 1 a 19 ciclos) e uma mediana de 4 ciclos de tratamento padrão (intervalo: 1 a 21 ciclos).

Os resultados de eficácia encontram-se resumidos na tabela 9 e na figura 1. O tempo mediano (IC 95%) de seguimento para a OS foi de 11,2 meses (10,4, 12,1) no grupo de tarlatamab e de 11,7 meses (10,6, 12,3) no grupo de quimioterapia padrão. O tempo mediano (IC 95%) de seguimento para a PFS foi de 11,0 meses (8,5, 11,2) para tarlatamab e de 9,7 meses (8,4, 11,1) para quimioterapia padrão.

**Tabela 9. Resultados de eficácia para doentes com CPPC no estudo DeLLphi-304**

Parâmetro de eficácia	IMDYLLTRA (n = 254)	Tratamento padrão (n = 255)
<b>Sobrevivência global (OS)</b>		
Mortes (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Mediana <sup>a</sup> em meses (IC 95%)	13,6 (11,1; NE)	8,3 (7,0; 10,2)
<i>Hazard ratio</i> <sup>b</sup> (IC 95%)	0,60 (0,47; 0,77)	
Valor p ( <i>log-rank</i> estratificado)	< 0,001	
<b>Sobrevivência livre de progressão (PFS)<sup>c</sup></b>		
Acontecimentos (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Mediana <sup>a</sup> em meses (IC 95%)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
<i>Hazard ratio</i> <sup>b</sup> (IC 95%)	0,72 (0,59; 0,88)	
Valor p ( <i>log-rank</i> estratificado)	< 0,001	
<b>Taxa de resposta global (ORR)<sup>c</sup></b>		
ORR, %	35,0	20,4

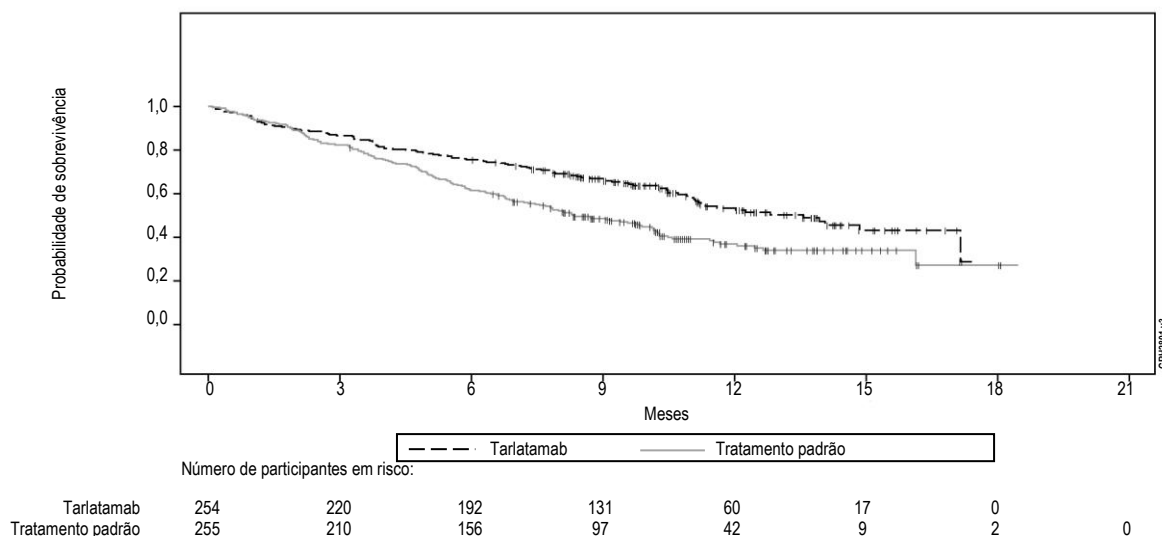
<sup>a</sup> Com base em estimativas de Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> *Hazard ratio* com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado.

<sup>c</sup> PFS e ORR com base na avaliação do investigador de acordo com os RECIST v1.1.

IC = intervalo de confiança; n = número; NE = não estimável

**Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier para sobrevivência global (conjunto de análise ITT)**



### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com tarlatamab em todos os subgrupos da população pediátrica em tratamento de cancro do pulmão de pequenas células (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Foram realizadas análises de farmacocinética (PK) da população tratada com tarlatamab em participantes adultos (n = 702) com CPPC avançado previamente tratado para caracterizar o decurso temporal de concentrações séricas de tarlatamab após administração por via intravenosa, quantificar a variabilidade interindividual e avaliar os efeitos das covariáveis específicas dos participantes nos parâmetros PK de tarlatamab.

A concentração sérica máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ), a concentração sérica mínima ( $C_{trough}$ ) e a área sob a curva de concentração sérica em função do tempo no estado estacionário ( $AUC_{tau}$ ) de tarlatamab aumentaram de forma proporcional à dose no intervalo de doses avaliado de 1 mg a 100 mg administrados de 2 em 2 semanas (10 vezes a dose recomendada). Foram alcançadas exposições séricas aproximadas de tarlatamab no estado estacionário no dia 15 do ciclo 2.

### Distribuição

O valor típico (CV% interindividual) do volume de distribuição central é de 3,23 l (38%) e do volume de distribuição em estado estacionário é de 8,19 l conforme estimado pela análise de PK da população.

### Biotransformação

A via metabólica de tarlatamab não foi caracterizada. Tal como acontece com outras terapêuticas com proteínas, espera-se que tarlatamab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através das vias catabólicas.

### Eliminação

A depuração sistémica (CV% interindividual) foi de 0,728 l/dia (34%) e a semivida de eliminação terminal foi de aproximadamente 10,6 dias em participantes com CPPC conforme estimado pela análise de PK da população.

## Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na depuração de tarlatamab com base na idade (intervalo: 20-86 anos), peso corporal (intervalo: 35-149 kg), sexo, raça, compromisso renal ligeiro ou moderado (TFGe  $\geq$  30 ml/min) ou compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total  $\leq$  limite superior normal (LSN) e AST  $>$  LSN). Estão disponíveis dados limitados para doentes com compromisso hepático moderado e não existem dados disponíveis para doentes com compromisso hepático ou renal grave.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida.

#### Genotoxicidade e carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade ou de carcinogenicidade com tarlatamab.

#### Compromisso da fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de tarlatamab na fertilidade.

#### Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Um estudo de toxicidade reprodutiva realizado em ratos utilizando a molécula substituta murina muS757 revelou transporte transplacentário de muS757 e não induziu toxicidade embriofetal ou teratogenicidade.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Pó

Ácido glutâmico

Sacarose

Polissorbato 80 (E433)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

#### Solução (estabilizadora)

Ácido cítrico mono-hidrato (E330)

Cloridrato de lisina

Polissorbato 80 (E433)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Não existem incompatibilidades conhecidas.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frasco para injetáveis fechado

4 anos.

### Solução diluída para perfusão intravenosa (saco de perfusão)

Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização durante 28 dias a uma temperatura entre 2°C e 8°C e 8 horas a uma temperatura entre 20°C e 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem, normalmente, exceder 24 horas a uma temperatura entre 2°C e 8°C, exceto se a reconstituição e a diluição tiverem ocorrido em condições asséticas controladas e validadas.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

IMDYLLTRA é apresentado em duas configurações de embalagem. Cada embalagem de IMDYLLTRA contém 1 frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão e 2 frascos para injetáveis de solução (estabilizadora).

##### IMDYLLTRA 1 mg pó para concentrado e solução para solução para perfusão

- 1 mg de pó de tarlatamab num frasco para injetáveis de vidro tipo 1 com rolha elastomérica, selo de alumínio e tampa *flip-off* cinzenta
- 7 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro tipo 1 com rolha elastomérica, selo de alumínio e tampa *flip-off* branca

##### IMDYLLTRA 10 mg pó para concentrado e solução para solução para perfusão

- 10 mg de pó de tarlatamab num frasco para injetáveis de vidro tipo 1 com rolha elastomérica, selo de alumínio e tampa *flip-off* laranja
- 7 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro tipo 1 com rolha elastomérica, selo de alumínio e tampa *flip-off* branca

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

##### Preparação assética

Deve ser rigorosamente cumprida uma técnica assética durante a preparação da solução para perfusão, uma vez que os frascos para injetáveis de tarlatamab não contêm conservantes antimicrobianos.

##### Outras instruções

- **IMDYLLTRA deve ser reconstituído com água para preparações injetáveis. Não utilizar a solução (estabilizadora) para reconstituir IMDYLLTRA.** A solução (estabilizadora) é utilizada para revestir o saco de perfusão antes da adição de IMDYLLTRA reconstituído, de modo a prevenir a adsorção de IMDYLLTRA aos sacos de perfusão e à linha de perfusão.
- Demonstrou-se que os sacos de perfusão compostos por acetato de etilvinilo (EVA), poliolefina e cloreto de polivinilo (PVC) são compatíveis com tarlatamab nas condições de administração especificadas.

- Demonstrou-se que os materiais da linha de perfusão e do cateter compostos por poliolefina, PVC e poliuretano são compatíveis com tarlatamab nas condições de administração especificadas.
- Não é recomendada a utilização de um dispositivo de transferência de sistema fechado (CSTD) devido ao potencial risco de erro de medicação. Não foi realizado um ensaio de compatibilidade do adaptador do frasco para injetáveis do CSTD com IMDYLLTRA.

#### Preparação da solução para perfusão

#### *Reconstituição de tarlatamab*

**Tabela 10. Quantidade de água para preparações injetáveis necessária para reconstituir IMDYLLTRA<sup>a</sup>**

Dosagem do frasco para injetáveis de IMDYLLTRA	Quantidade de água para preparações injetáveis necessária para reconstituir IMDYLLTRA	Concentração final
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

<sup>a</sup> Cada frasco para injetáveis contém um sobre-enchimento que permite retirar 1,1 ml (frasco para injetáveis de 1 mg) ou 4,2 ml (frasco para injetáveis de 10 mg) após a reconstituição, de modo a garantir a administração na concentração indicada no rótulo de dosagem do frasco para injetáveis.

1. Transferir a quantidade necessária de água para preparações injetáveis (ver tabela 10) para o frasco para injetáveis de tarlatamab para administrar a concentração final de tarlatamab de 0,9 mg/ml (frasco para injetáveis de 1 mg) ou 2,4 mg/ml (frasco para injetáveis de 10 mg). Direcionar a água para as paredes do frasco para injetáveis de IMDYLLTRA e não diretamente para o pó liofilizado.
  - **Não utilizar a solução (estabilizadora) para reconstituir IMDYLLTRA.**
2. Misturar cuidadosamente o conteúdo. **Não agitar.**
3. Inspeccionar visualmente se a solução é límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela. **Não** utilizar se a solução estiver turva ou contiver partículas.

#### *Preparação do saco de perfusão de IMDYLLTRA*

**Tabela 11. Guia de preparação para perfusão de 1 hora**

Dosagem do frasco para injetáveis de IMDYLLTRA	Dose de IMDYLLTRA	Volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) a retirar do saco de perfusão	Volume de solução (estabilizadora) a adicionar ao saco de perfusão	Volume de IMDYLLTRA reconstituído a adicionar ao saco de perfusão
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Nota: as concentrações finais para os frascos para injetáveis com diferentes dosagens NÃO são idênticas após a reconstituição.

1. Utilizar um saco de perfusão pré-cheio com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).
2. Retirar e descartar o volume necessário de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) do saco de perfusão pré-cheio (ver tabela 11). Descartar qualquer sobre-enchimento no saco de perfusão.

3. Adicionar a solução (estabilizadora).
  - Para revestir o saco de perfusão, transferir 13 ml da solução (estabilizadora) para o saco de perfusão que contém a solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).
  - Misturar cuidadosamente o conteúdo do saco para evitar a formação de espuma. **Não agitar.**
4. Adicionar IMDYLLTRA reconstituído.
  - Transferir o volume necessário de IMDYLLTRA reconstituído para o saco de perfusão estabilizado que contém a solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e a solução (estabilizadora). Ver tabela 11.
  - Misturar cuidadosamente o conteúdo do saco para evitar a formação de espuma. **Não agitar.**
5. Remover o ar do saco de perfusão utilizando uma seringa vazia para evitar a formação de espuma.
6. Preparar a linha de perfusão com a solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou a preparação final do saco de perfusão.

O tempo de conservação de acordo com a secção 6.3 inclui o tempo total permitido desde o ponto de reconstituição do primeiro frasco para injetáveis até ao final da administração. Após ter sido retirado do frigorífico, permitir que o saco de perfusão atinja a temperatura ambiente e efetuar a administração da solução de perfusão IMDYLLTRA diluída no tempo permitido de conservação à temperatura ambiente (incluindo o tempo de perfusão). Se o saco de perfusão de tarlatamab preparado não for administrado no intervalo de tempo e à temperatura indicados, tem de ser descartado; não deve voltar a ser refrigerado.

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

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

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

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

Data da primeira autorização:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Immunex Rhode Island Corporation  
40 Technology Way  
West Greenwich  
Rhode Island, 02817  
EUA

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
Breda 4817 ZK  
Países Baixos

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

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

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

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

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

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

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

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

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de IMDYLLTRA em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de acordar o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição e qualquer outro aspeto do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O programa educacional destina-se a informar os doentes/cuidadores sobre os riscos importantes identificados de síndrome de libertação de citocinas (SLC) e síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS) associados a IMDYLLTRA.

O titular da AIM deverá garantir que, em todos os Estados-Membros onde IMDYLLTRA é comercializado, todos os doentes/cuidadores que se espera que venham a utilizar IMDYLLTRA tenham acesso ao/recebam o Cartão do Doente. O Cartão do Doente incluirá as seguintes mensagens-chave:

- Uma descrição de sinais e sintomas-chave de SLC e ICANS
- Uma descrição de quando procurar assistência médica urgente do prestador de cuidados de saúde, ou procurar ajuda de emergência, caso ocorram sinais e sintomas de SLC e ICANS
- Um lembrete de que os doentes devem permanecer na proximidade de um estabelecimento de saúde durante 24 horas a partir do início de cada perfusão de IMDYLLTRA no dia 1 e no dia 8, acompanhado por um cuidador.
- Os dados de contacto do médico prescriptor

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMDYLLTRA 1 mg pó para concentrado e solução para solução para perfusão  
tarlatamab

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

Um frasco para injetáveis de pó contém 1 mg de tarlatamab.  
Após a reconstituição com água para preparações injetáveis, cada frasco para injetáveis contém 0,9 mg/ml de tarlatamab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Pó: sacarose, polissorbato 80 (E433), ácido glutâmico e hidróxido de sódio.  
Solução (estabilizadora): ácido cítrico mono-hidrato (E330), cloridrato de lisina, polissorbato 80 (E433), hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.  
Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado e solução para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis de pó  
2 frascos para injetáveis de solução (estabilizadora). Adicionar ao saco de cloreto de sódio apenas.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Utilização por via intravenosa após reconstituição e diluição.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Não agitar a solução reconstituída.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar e transportar refrigerado.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

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

EU/1/26/2033/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ**

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

IMDYLLTRA 1 mg de pó para concentrado  
tarlatamab  
IV após a reconstituição e diluição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMDYLLTRA 10 mg pó para concentrado e solução para solução para perfusão  
tarlatamab

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

Um frasco para injetáveis de pó contém 10 mg de tarlatamab.  
Após a reconstituição com água para preparações injetáveis, cada frasco para injetáveis contém 2,4 mg/ml de tarlatamab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Pó: sacarose, polissorbato 80 (E433), ácido glutâmico e hidróxido de sódio.  
Solução (estabilizadora): ácido cítrico mono-hidrato (E330), cloridrato de lisina, polissorbato 80 (E433), hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.  
Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado e solução para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis de pó  
2 frascos para injetáveis de solução (estabilizadora). Adicionar ao saco de cloreto de sódio apenas.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Utilização por via intravenosa após reconstituição e diluição.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Não agitar a solução reconstituída.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar e transportar refrigerado.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

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

EU/1/26/2033/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ**

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

IMDYLLTRA 10 mg de pó para concentrado  
tarlatamab  
IV após a reconstituição e diluição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS DE SOLUÇÃO (ESTABILIZADORA)**

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

Solução (estabilizadora)  
IMDYLLTRA

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

7 ml

**6. OUTROS**

Adicionar ao saco de cloreto de sódio apenas.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### IMDYLLTRA 1 mg pó para concentrado e solução para solução para perfusão IMDYLLTRA 10 mg pó para concentrado e solução para solução para perfusão tarlatamab

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

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é IMDYLLTRA e para que é utilizado**

IMDYLLTRA contém a substância ativa tarlatamab, que pertence a um grupo de medicamentos designados por agentes antineoplásicos, que têm como alvo as células cancerígenas.

IMDYLLTRA é utilizado em adultos para tratar cancro do pulmão de pequenas células (CPPC) que se espalhou pelos pulmões e/ou para outras partes do corpo (CPPC em estadió extenso). É utilizado em adultos cujo cancro não respondeu ou deixou de responder ao tratamento com quimioterapia contendo platina.

IMDYLLTRA é diferente da quimioterapia. A substância ativa de IMDYLLTRA, tarlatamab, atua em conjunto com o seu sistema imunitário para detetar e destruir células de cancro do pulmão de pequenas células. Funciona ligando uma proteína chamada DLL3 presente nas células cancerígenas e uma proteína chamada CD3 presente nas células T, um tipo de glóbulos brancos. Ao ligar estas proteínas, tarlatamab ativa as células T, provocando a libertação de substâncias que eliminam as células cancerígenas.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar IMDYLLTRA**

##### **Não utilize IMDYLLTRA**

- se tem alergia a tarlatamab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber IMDYLLTRA.

##### **Advertências e precauções**

**Tarlatamab pode causar efeitos indesejáveis graves conforme indicado a seguir. Em caso de dúvidas, fale com o seu médico antes de receber IMDYLLTRA.**

**Fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro** caso algum dos acontecimentos a seguir referidos se aplique a si durante o tratamento com IMDYLLTRA, uma vez que pode ser necessário tratar os sintomas:

- **Síndrome de libertação de citocinas (SLC) ocorre quando o seu organismo liberta substâncias denominadas citocinas no sangue. A SLC é muito frequente e pode ser potencialmente fatal ou fatal. Informe o seu médico ou procure imediatamente assistência médica se tiver qualquer um dos sinais e sintomas de SLC, incluindo:**
  - febre
  - falta de ar, dificuldade em respirar
  - batimentos cardíacos rápidos ou irregulares: palpitações
  - tonturas
  - dor de cabeça
  - arrepios
  - náuseas
  - vômitos
- **Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS) é uma condição com risco de vida e potencialmente fatal que afeta o cérebro e o sistema nervoso. Estes problemas podem ocorrer dias ou semanas após receber IMDYLLTRA. Informe o seu médico ou procure imediatamente assistência médica se tiver qualquer um dos sinais ou sintomas de ICANS, incluindo:**
  - dificuldade em falar
  - perda de memória
  - alteração ou diminuição do nível de consciência
  - confusão
  - sensação de desorientação ou incapacidade de pensar com clareza (delírio)
  - convulsão
  - perda de equilíbrio ou coordenação (ataxia)
  - fraqueza ou dormência nos braços e pernas
  - tremores nas mãos ou membros (tremor)
  - dor de cabeça
- **Níveis baixos de neutrófilos, um tipo de glóbulos brancos que combate as infeções (neutropenia). Informe o seu médico ou procure assistência médica imediata se tiver quaisquer sinais ou sintomas de infeção, incluindo:**
  - arrepios ou calafrios
  - sensação de calor
  - temperatura corporal elevada
- **Reações alérgicas (hipersensibilidade), incluindo contração excessiva e prolongada dos músculos das vias respiratórias, que causa dificuldade em respirar (broncoespasmo). Informe o seu médico ou procure assistência médica imediata se desenvolver sinais ou sintomas de reações alérgicas, incluindo:**
  - erupção na pele
  - dificuldade em respirar

O seu médico ou enfermeiro monitorizará os sinais e sintomas destas reações durante e após a perfusão e irá informá-lo e ao seu cuidador sobre os sinais e sintomas de SLC e ICANS.

### **Crianças e adolescentes**

IMDYLLTRA não foi estudado em crianças ou adolescentes. O tratamento com IMDYLLTRA não é recomendado em doentes com idade inferior a 18 anos.

## **Outros medicamentos e IMDYLLTRA**

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

## **Gravidez, amamentação e contraceção**

Informe o seu médico ou enfermeiro se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar. IMDYLLTRA não deve ser utilizado na gravidez, porque os efeitos de IMDYLLTRA em mulheres grávidas não são conhecidos. Se é uma mulher com potencial para engravidar, o seu médico ou enfermeiro irá verificar se está grávida antes de iniciar o tratamento com IMDYLLTRA.

Informe o seu médico se engravidar durante o tratamento com IMDYLLTRA. O seu médico poderá ter de falar consigo sobre os potenciais riscos.

Se for uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar métodos contraceptivos (contraceção) eficazes durante o tratamento com IMDYLLTRA e durante 2 meses após a última dose. Fale com o seu médico sobre os métodos de contraceção adequados.

Não deve amamentar durante o tratamento com IMDYLLTRA e durante, pelo menos, 2 meses após a última dose. Desconhece-se se os componentes de IMDYLLTRA podem passar para o leite materno. Informe o seu médico ou enfermeiro se está a amamentar ou planeia amamentar.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

IMDYLLTRA pode ter efeitos significativos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Isto deve-se a sintomas que podem ser causados pela síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS). Se tiver efeitos indesejáveis que afetem o sistema nervoso, como tonturas, convulsões e confusão após ser-lhe administrada uma perfusão de IMDYLLTRA, evite conduzir, operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas e realizar tarefas ou atividades perigosas até que os mesmos se resolvam.

## **IMDYLLTRA contém sódio**

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

## **IMDYLLTRA contém polissorbato**

Este medicamento contém 0,04 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 1 mg e 0,2 mg em cada frasco para injetáveis de 10 mg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

## **3. Como utilizar IMDYLLTRA**

### **Como IMDYLLTRA é administrado**

IMDYLLTRA será administrado pelo seu médico ou enfermeiro por perfusão (gota a gota) numa veia durante 1 hora.

Receberá uma dose de 1 mg de IMDYLLTRA no dia 1. Receberá a dose completa de tratamento de 10 mg de IMDYLLTRA no dia 8, no dia 15 e, posteriormente, a cada 2 semanas.

No prazo de uma hora antes de receber as primeiras duas doses de IMDYLLTRA, receberá uma classe de medicamentos denominados corticosteroides para ajudar a reduzir o seu risco de SLC. Estes serão

administrados por perfusão (gota a gota) numa veia. Poderá também receber uma perfusão de fluidos numa veia após as primeiras duas doses de IMDYLLTRA.

O seu médico determinará a duração do tratamento com IMDYLLTRA.

O seu médico poderá atrasar ou interromper completamente o tratamento com IMDYLLTRA se desenvolver SLC, problemas neurológicos ou quaisquer outros efeitos indesejáveis graves.

#### **Monitorização após a perfusão de IMDYLLTRA**

O seu médico irá monitorizá-lo durante 6 a 8 horas desde o início da perfusão de IMDYLLTRA no dia 1 e no dia 8 num estabelecimento de saúde. O seu médico irá informá-lo se tiver de ser monitorizado durante um período mais longo. O seu médico ou enfermeiro irá monitorizá-lo quanto a sinais e sintomas de SLC e efeitos indesejáveis que afetem o sistema nervoso durante o tratamento com IMDYLLTRA, bem como outros efeitos indesejáveis, e tratá-lo conforme necessário. Poderá ser hospitalizado caso desenvolva sinais ou sintomas de SLC ou problemas neurológicos durante o tratamento com IMDYLLTRA.

Deve planear a permanência na proximidade de um estabelecimento de saúde durante 24 horas a partir do início de cada perfusão de IMDYLLTRA no dia 1 e no dia 8 e estar acompanhado por um cuidador.

Para todas as futuras perfusões, o seu médico irá informá-lo sobre o período de tempo durante o qual será necessário monitorizá-lo após a perfusão de IMDYLLTRA.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

##### **Efeitos indesejáveis graves**

**Informe o seu médico imediatamente** se tiver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

- **muito frequentes:** síndrome inflamatória súbita e grave com sintomas, incluindo febre, arrepios, baixos níveis de oxigénio no sangue, dor de cabeça, diminuição da pressão sanguínea, náuseas ou vômitos – estes podem ser sinais de síndrome de libertação de citocinas (SLC);
- **frequentes:** tremores, confusão, perturbações da função cerebral (encefalopatia), dificuldade em falar (afasia), convulsão – estes podem ser sinais de síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS).

##### **Outros efeitos indesejáveis possíveis**

Foram ainda notificados os seguintes efeitos indesejáveis com IMDYLLTRA:

**Efeitos indesejáveis muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- diminuição do apetite
- febre (pirexia)
- mau sabor na boca (disgeusia)
- prisão de ventre
- diminuição dos níveis de glóbulos vermelhos (anemia)
- cansaço (fadiga)
- mal-estar geral (náuseas)
- fraqueza física ou falta de energia (astenia)
- dor de cabeça
- diminuição dos níveis de neutrófilos, um tipo de glóbulos brancos que combate as infeções (neutropenia)

- níveis baixos de linfócitos, um tipo de glóbulos brancos (linfopenia)
- diminuição do peso
- vômitos
- tosse seca ou produtiva, falta de ar (dispneia)
- diarreia
- aumento dos níveis de enzimas do fígado (alanina aminotransferase aumentada)
- comichão (prurido)
- níveis baixos de sódio no sangue (hiponatremia)
- níveis baixos de potássio no sangue (hipocaliemia)

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- aumento dos níveis de enzimas do fígado (aspartato aminotransferase aumentada)
- níveis baixos de magnésio no sangue (hipomagnesemia)
- tonturas
- erupção na pele
- diminuição dos níveis de plaquetas, componentes que ajudam o sangue a coagular (trombocitopenia)
- pressão arterial baixa
- pressão arterial alta
- dor muscular (mialgia)
- diminuição do número de glóbulos brancos
- diminuição dos níveis de determinados glóbulos brancos (leucopenia)
- arrepios
- confusão (estado confusional)
- tremores nas mãos e membros (tremor)
- sensação de desorientação (delírio)

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- alteração da atividade normal do sistema nervoso (neurotoxicidade)
- convulsão
- perda de equilíbrio ou coordenação (ataxia)
- dificuldade em falar, perda de memória, mudanças de personalidade (encefalopatia)

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## **5. Como conservar IMDYLLTRA**

IMDYLLTRA será conservado pelos profissionais de saúde no hospital ou clínica.

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

### Frascos para injetáveis fechados

- Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C).
- Não congelar.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

#### IMDYLLTRA preparado (saco de perfusão)

- Após atingir a temperatura ambiente (20°C – 25°C), conservar durante um período máximo de 8 horas.
- Quando refrigerado (2°C – 8°C), o saco de perfusão tem de ser utilizado no prazo de 28 dias.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de IMDYLLTRA**

- A substância ativa é tarlatamab.
- IMDYLLTRA 1 mg: cada frasco para injetáveis contém 1 mg de tarlatamab. A reconstituição com água para preparações injetáveis resulta numa concentração final de tarlatamab de 0,9 mg/ml.
- IMDYLLTRA 10 mg: cada frasco para injetáveis contém 10 mg de tarlatamab. A reconstituição com água para preparações injetáveis resulta numa concentração final de tarlatamab de 2,4 mg/ml.
- Os outros componentes do pó são ácido glutâmico, sacarose, polissorbato 80 e hidróxido de sódio (ver secção 2).
- A solução (estabilizadora) contém ácido cítrico mono-hidrato, cloridrato de lisina, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis (ver secção 2).

### **Qual o aspeto de IMDYLLTRA e conteúdo da embalagem**

IMDYLLTRA é um pó para concentrado e solução para solução para perfusão. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis de vidro com pó e 2 frascos para injetáveis de solução (estabilizadora) de 7 ml.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

### **Fabricante**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Bélgica

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

### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Amgen GmbH  
Tel: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tlf: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

**Este folheto foi revisto pela última vez em****Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

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

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

O esquema posológico recomendado de IMDYLLTRA é uma dose inicial de 1 mg no dia 1 seguido de 10 mg no dia 8, no dia 15 e, posteriormente, a cada 2 semanas (ver tabela 1). IMDYLLTRA deve ser perfundido durante 1 hora a uma taxa de perfusão de 250 ml/hora.

**Tabela 1. Esquema posológico recomendado de IMDYLLTRA**

Dose de IMDYLLTRA	
Dia 1	1 mg
Dia 8	10 mg
Dia 15 e, posteriormente, a cada 2 semanas	10 mg

IMDYLLTRA tem de ser reconstituído e diluído antes da administração por perfusão intravenosa.

**Reconstituir IMDYLLTRA com água para preparações injetáveis. Não reconstituir os frascos para injetáveis de IMDYLLTRA com a solução (estabilizadora).**

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver abaixo.

Preparação assética

Deve ser rigorosamente cumprida uma técnica assética durante a preparação da solução para perfusão, uma vez que os frascos para injetáveis de tarlatamab não contêm conservantes antimicrobianos.

Outras instruções

- **IMDYLLTRA deve ser reconstituído com água para preparações injetáveis. Não utilizar a solução (estabilizadora) para reconstituir IMDYLLTRA.** A solução (estabilizadora) é utilizada para revestir o saco de perfusão antes da adição de IMDYLLTRA reconstituído, de modo a prevenir a adsorção de IMDYLLTRA aos sacos de perfusão e à linha de perfusão.
- Demonstrou-se que os sacos de perfusão compostos por acetato de etilvinilo (EVA), poliolefina e cloreto de polivinilo (PVC) são compatíveis com tarlatamab nas condições de administração especificadas.

- Demonstrou-se que os materiais da linha de perfusão e do cateter compostos por poliolefina, PVC e poliuretano são compatíveis com tarlatamab nas condições de administração especificadas.
- Não é recomendada a utilização de um dispositivo de transferência de sistema fechado (CSTD) devido ao potencial risco de erro de medicação. Não foi realizado um ensaio de compatibilidade do adaptador do frasco para injetáveis do CSTD com IMDYLLTRA.

#### Preparação da solução para perfusão

#### *Reconstituição de tarlatamab*

**Tabela 2. Quantidade de água para preparações injetáveis necessária para reconstituir IMDYLLTRA<sup>a</sup>**

Dosagem do frasco para injetáveis de IMDYLLTRA	Quantidade de água para preparações injetáveis necessária para reconstituir IMDYLLTRA	Concentração final
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

<sup>a</sup> Cada frasco para injetáveis contém um sobre-enchimento que permite retirar 1,1 ml (frasco para injetáveis de 1 mg) ou 4,2 ml (frasco para injetáveis de 10 mg) após a reconstituição, de modo a garantir a administração na concentração indicada no rótulo de dosagem do frasco para injetáveis.

1. Transferir a quantidade necessária de água para preparações injetáveis (ver tabela 2) para o frasco para injetáveis de tarlatamab para administrar a concentração final de tarlatamab de 0,9 mg/ml (frasco para injetáveis de 1 mg) ou 2,4 mg/ml (frasco para injetáveis de 10 mg). Direcionar a água para as paredes do frasco de IMDYLLTRA e não diretamente para o pó liofilizado.
  - **Não utilizar a solução (estabilizadora) para reconstituir IMDYLLTRA.**
2. Misturar cuidadosamente o conteúdo. **Não agitar.**
3. Inspeccionar visualmente se a solução é límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela. **Não** utilizar se a solução estiver turva ou contiver partículas.

#### *Preparação do saco de perfusão de IMDYLLTRA*

**Tabela 3. Guia de preparação para perfusão de 1 hora**

Dosagem do frasco para injetáveis de IMDYLLTRA	Dose de IMDYLLTRA	Volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) a retirar do saco de perfusão	Volume de solução (estabilizadora) a adicionar ao saco de perfusão	Volume de tarlatamab reconstituído a adicionar ao saco de perfusão
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Nota: as concentrações finais para os frascos para injetáveis com diferentes dosagens NÃO são idênticas após a reconstituição.

1. Utilizar um saco de perfusão pré-cheio com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).
2. Retirar e descartar o volume necessário de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) do saco de perfusão pré-cheio (ver tabela 3). Descartar qualquer sobre-enchimento no saco de perfusão.

3. Adicionar a solução (estabilizadora).
  - Para revestir o saco de perfusão, transferir 13 ml da solução (estabilizadora) para o saco de perfusão que contém a solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).
  - Misturar cuidadosamente o conteúdo do saco para evitar a formação de espuma. **Não agitar.**
4. Adicionar IMDYLLTRA reconstituído.
  - Transferir o volume necessário de IMDYLLTRA reconstituído para o saco de perfusão estabilizado que contém a solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e a solução (estabilizadora). Ver tabela 3.
  - Misturar cuidadosamente o conteúdo do saco para evitar a formação de espuma. **Não agitar.**
5. Remover o ar do saco de perfusão utilizando uma seringa vazia para evitar a formação de espuma.
6. Preparar a linha de perfusão com a solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou a preparação final.

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

#### Modo de administração

A linha de perfusão para pré-medicação pode ser utilizada para IMDYLLTRA. Deve proceder-se à lavagem da linha de perfusão entre a administração dos medicamentos concomitantes e a administração de IMDYLLTRA.

Administrar todo o conteúdo de tarlatamab como perfusão intravenosa durante 1 hora a uma taxa de perfusão constante utilizando uma bomba de perfusão. A bomba deve ser programável, bloqueável, não elastomérica e ter um alarme.

A linha de perfusão é preparada com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) OU tarlatamab preparado final.

IMDYLLTRA deve ser perfundido durante 1 hora a uma taxa de perfusão de 250 ml/hora.

Após a conclusão da perfusão de IMDYLLTRA, deve proceder-se à lavagem da linha de perfusão intravenosa durante 3-5 minutos utilizando solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

#### Condições de conservação e prazo de validade

##### *Frasco para injetáveis fechado*

4 anos.

##### *Solução diluída para perfusão intravenosa (saco de perfusão)*

Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização durante 28 dias a uma temperatura entre 2°C e 8°C e 8 horas a uma temperatura entre 20°C e 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem, normalmente, exceder 24 horas a uma temperatura entre 2°C e 8°C, exceto se a reconstituição e a diluição tiverem ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

O tempo de conservação inclui o tempo total permitido desde o ponto de reconstituição do primeiro frasco para injetáveis até ao final da administração. Após ter sido retirado do frigorífico, permitir que o saco de perfusão atinja a temperatura ambiente e efetuar a administração da solução de perfusão IMDYLLTRA diluída no tempo permitido de conservação à temperatura ambiente (incluindo o tempo

de perfusão). Se o saco de perfusão de tarlatamab preparado não for administrado no intervalo de tempo e à temperatura indicados, tem de ser descartado; não deve voltar a ser refrigerado.

### 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.