

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IMDYLLTRA 1 mg pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă
IMDYLLTRA 10 mg pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

IMDYLLTRA 1 mg pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă

Un flacon de pulbere conține 1 mg de tarlatamab.

Reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile are ca rezultat o concentrație finală de tarlatamab de 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă

Un flacon de pulbere conține 10 mg de tarlatamab.

Reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile are ca rezultat o concentrație finală de tarlatamab de 2,4 mg/ml.

Tarlatamab este produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

IMDYLLTRA conține 0,04 mg polisorbitat 80 în fiecare flacon de 1 mg și 0,2 mg polisorbitat 80 în fiecare flacon de 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă.

Tarlatamab pulbere (pulbere pentru concentrat): pulbere de culoare albă până la ușor gălbuie.

Soluție (stabilizator): soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie, cu un pH de 7,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

IMDYLLTRA este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiu extins (CPCM-SE) care necesită terapie sistemică după progresia bolii în timpul sau după tratamentul de primă linie cu chimioterapie pe bază de platină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu IMDYLLTRA trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unor medici cu experiență în utilizarea terapiei anticancer. Trebuie administrat într-o unitate medicală adecvată. Vezi tabelul 2 pentru medicamentele concomitente recomandate.

Pacienții trebuie monitorizați de la începutul perfuziei, timp de 6 până la 8 ore, în ziua 1 și ziua 8. Monitorizarea suplimentară și monitorizarea perfuziilor ulterioare sunt la discreția medicului.

În ziua 1 și în ziua 8, pacienții trebuie instruiți ca de la începutul fiecărei perfuzii să rămână timp de 24 ore în apropierea unei unități medicale adecvate, însoțiți de o persoană care are grijă de pacient.

Înainte de externare, atât pacienții, cât și persoanele care au grijă de pacienți trebuie informați cu privire la semnele și simptomele sindromului de eliberare de citokine (SEC) și ale sindromului de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imunitare (SNCEI).

Doze

Schema terapeutică recomandată pentru IMDYLLTRA prevede o doză inițială de 1 mg în ziua 1 urmată de 10 mg în zilele 8 și 15 și apoi la interval de 2 săptămâni, așa cum se arată în tabelul 1.

Pacienții trebuie tratați până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Tabelul 1. Schema terapeutică recomandată pentru IMDYLLTRA

Doza de IMDYLLTRA	
Ziua 1	1 mg
Ziua 8	10 mg
Ziua 15 și ulterior la interval de 2 săptămâni	10 mg

Medicamente concomitente recomandate

Pentru a reduce riscul sindromului de eliberare de citokine (vezi pct. 4.4), medicamentele concomitente pentru administrarea IMDYLLTRA trebuie utilizate așa cum se prezintă în tabelul 2.

Tabelul 2. Medicamente administrate concomitent în ziua 1 și ziua 8

Ziua tratamentului	Medicamente	Administrare
Ziua 1 și ziua 8	Administrați intravenos 8 mg de dexametazonă (sau un echivalent)	Cu 1 oră înainte de perfuzia cu IMDYLLTRA
	Conform ghidurilor de îngrijire standard, se recomandă administrarea intravenoasă a 1 litru de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	Imediat după finalizarea perfuziei cu IMDYLLTRA

Reluarea administrării IMDYLLTRA după întârzierea administrării dozei

Dacă administrarea unei doze de IMDYLLTRA este întârziată, tratamentul trebuie reluat în conformitate cu recomandările prezentate în tabelul 3, iar schema de administrare trebuie reluată în consecință. Medicamentele concomitente recomandate trebuie administrate conform indicațiilor din tabelul 2.

Tabelul 3. Recomandări pentru reluarea tratamentului cu IMDYLLTRA după întârzierea administrării unei doze

Ultima doză administrată	Timp de la ultima doză administrată	Acțiune ^a
1 mg în ziua 1	2 săptămâni sau mai puțin (≤ 14 zile)	Administrați IMDYLLTRA 10 mg, apoi reluați schema terapeutică planificată.
	Mai mult de 2 săptămâni (> 14 zile)	Administrați IMDYLLTRA 1 mg. Dacă tratamentul este tolerat, creșteți doza la 10 mg după 1 săptămână. Apoi reluați schema terapeutică planificată.
10 mg în ziua 8	3 săptămâni sau mai puțin (≤ 21 zile)	Administrați IMDYLLTRA 10 mg, apoi reluați schema terapeutică planificată.
	Mai mult de 3 săptămâni (> 21 zile)	Administrați IMDYLLTRA 1 mg. Dacă tratamentul este tolerat, creșteți doza la 10 mg după 1 săptămână. Apoi reluați schema terapeutică planificată.
10 mg în ziua 15 și ulterior la fiecare 2 săptămâni	4 săptămâni sau mai puțin (≤ 28 zile)	Administrați IMDYLLTRA 10 mg, apoi reluați schema terapeutică planificată.
	Mai mult de 4 săptămâni (> 28 zile)	Administrați IMDYLLTRA 1 mg. Dacă tratamentul este tolerat, creșteți doza la 10 mg după 1 săptămână. Apoi reluați schema terapeutică planificată.

^a Administrați medicamentele concomitente recomandate înainte și după perfuziile cu IMDYLLTRA în ziua 1 și ziua 8 și monitorizați pacienții în mod corespunzător (vezi tabelul 2).

Modificările dozei și abordarea terapeutică a reacțiilor adverse

Nu se recomandă reducerea dozei de IMDYLLTRA.

Vezi tabelul 4 pentru acțiunile recomandate pentru abordarea terapeutică a SEC, tabelul 5 pentru acțiunile recomandate pentru abordarea terapeutică a SNCEI și tabelul 6 pentru abordarea terapeutică a altor reacții adverse.

Sindromul de eliberare de citokine (SEC)

SEC trebuie diagnosticat pe baza tabloului clinic (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie evaluați pentru a se determina dacă există alte cauze de febră, hipoxie și hipotensiune arterială și tratați în consecință. Dacă se suspectează SEC, acesta trebuie abordat terapeutic conform recomandărilor din tabelul 4. Pacienții care prezintă SEC de gradul 2 sau mai mare (de exemplu, hipotensiune arterială care nu răspunde la administrarea de fluide sau hipoxie care necesită administrarea de oxigen suplimentar) trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele de SEC – inclusiv febră, hipotensiune arterială și hipoxie – utilizând pulsoximetrie sau telemetrie cardiacă, după cum este indicat. În cazurile de SEC sever sau care pune viața în pericol, se recomandă terapia anti-IL-6, de exemplu administrarea de tocilizumab și internarea într-o secție de terapie intensivă (ATI) pentru terapie de susținere.

Tabelul 4. Recomandări pentru clasificarea și abordarea terapeutică a sindromului de eliberare de citokine și pentru modificarea dozei^a

Gradul SEC	Simptome definitorii	Modificarea dozei de IMDYLLTRA	Abordare terapeutică
Grad 1	<p>Simptomele necesită doar tratament simptomatic (de exemplu, febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ fără hipotensiune arterială sau hipoxie).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți administrarea IMDYLLTRA până la remiterea evenimentului, apoi reluați administrarea IMDYLLTRA la următoarea doză programată^b. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrați tratament antipiretic simptomatic (de exemplu paracetamol) în caz de febră. • Luați în considerare administrarea orală sau intravenoasă a 4 mg până la 10 mg de dexametazonă^c (sau un echivalent).
Grad 2	<p>Simptomele necesită și răspund la intervenție moderată.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$, • Hipotensiune arterială care răspunde la administrarea de fluide și nu necesită vasopresoare și/sau • Hipoxie care necesită canulă nazală cu debit scăzut de oxigen sau administrare de oxigen prin direcționarea fluxului către fața pacientului fără un dispozitiv etanș (<i>blow-by</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți administrarea IMDYLLTRA până la remiterea evenimentului, apoi reluați administrarea IMDYLLTRA la următoarea doză programată^b. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă spitalizare cu monitorizare pentru febră, hipotensiune arterială și hipoxie prin pulsoximetrie sau, după caz, telemetrie cardiacă. • Administrați tratament antipiretic simptomatic (de exemplu paracetamol) în caz de febră. • Administrați oxigen suplimentar și fluide intravenoase când este indicat. • Luați în considerare administrarea orală sau intravenoasă a 8 mg de dexametazonă^c (sau un echivalent). • Luați în considerare administrarea de tocilizumab (sau un echivalent). <p>La reluarea tratamentului, la următoarea doză planificată, pacienții trebuie monitorizați, la latitudinea medicului, într-o unitate medicală adecvată^b.</p>

Gradul SEC	Simptome definitorii	Modificarea dozei de IMDYLLTRA	Abordare terapeutică
Grad 3	<p>Simptome severe, definite ca temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$ cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instabilitate hemodinamică care necesită administrarea unui vasopresor (cu sau fără vasopresină) <p>și/sau</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxie sau detresă respiratorie care se agravează, necesitând canulă nazală cu debit crescut (> 6 l/min oxigen) sau mască facială. 	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți administrarea IMDYLLTRA până la remiterea evenimentului, apoi reluați administrarea IMDYLLTRA la următoarea doză programată^b. • În caz de evenimente recurente de gradul 3, opriți definitiv administrarea IMDYLLTRA. 	<p>Pe lângă tratamentul pentru gradul 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă monitorizare intensivă, de exemplu îngrijire într-o secție ATI. • Administrați intravenos 8 mg de dexametazonă^c (sau un echivalent) la interval de 8 ore, până la maximum 3 doze. • Asigurați suport vasopresor, după cum este necesar. • Asigurați susținere prin administrarea de oxigen cu debit crescut, după cum este necesar. • Se recomandă administrarea de tocilizumab (sau un echivalent). • Înainte de doza următoare, administrați medicamentele concomitente conform recomandărilor pentru ziua 1 și ziua 8 (vezi tabelul 2). <p>La reluarea tratamentului, la următoarea doză planificată, pacienții trebuie monitorizați, la latitudinea medicului, într-o unitate medicală adecvată^b.</p>

Gradul SEC	Simptome definitorii	Modificarea dozei de IMDYLLTRA	Abordare terapeutică
Grad 4	<p>Simptome care pun viața în pericol, definite ca temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$ cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Instabilitate hemodinamică ce necesită vasopresoare multiple (excluzând vasopresina) <p>și/sau</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipoxie sau detresă respiratorie care se agravează, în ciuda oxigenoterapiei, necesitând ventilație cu presiune pozitivă. 	Opriți definitiv administrarea de IMDYLLTRA.	<ul style="list-style-type: none"> Îngrijire în ATI. Tratament conform protocolului pentru grad 3.

^a SEC conform clasificării consensuale ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*), 2019.

^b Vezi tabelul 3 pentru recomandări privind reluarea administrării IMDYLLTRA după întârzierea administrării dozelor.

^c Reduceți treptat steroizii, conform ghidurilor de îngrijire standard.

ATI = secție de terapie intensivă

Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imunitare (SNCEI)

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de SNCEI. Trebuie excluse alte cauze ale simptomelor neurologice. Trebuie asigurată terapie intensivă pentru toxicitățile neurologice severe sau care pun viața în pericol. Dacă se suspectează SNCEI, acesta trebuie abordat terapeutic conform recomandărilor din tabelul 5.

Tabelul 5. Recomandări pentru clasificarea și abordarea terapeutică a sindromului de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imunitare și pentru modificarea dozei^a

Gradul SNCEI ^a	Simptome definitorii	Modificarea dozei de IMDYLLTRA	Abordare terapeutică
Grad 1	Scor ICE 7-9 ^b fără nivel de conștiență redus.	<ul style="list-style-type: none"> Întrerupeți administrarea IMDYLLTRA până la remiterea SNCEI, apoi reluați administrarea IMDYLLTRA la următoarea doză programată^c. 	<ul style="list-style-type: none"> Îngrijire de susținere.

Gradul SNCEI ^a	Simptome definitorii	Modificarea dozei de IMDYLLTRA	Abordare terapeutică
Grad 2	Scor ICE 3-6 ^b și/sau somnolență ușoară, trezire la auzul vocii.	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți administrarea IMDYLLTRA până la remiterea SNCEI, apoi reluați administrarea IMDYLLTRA la următoarea doză programată^c. 	<ul style="list-style-type: none"> • Îngrijire de susținere. • Administrare orală sau intravenoasă a 8 mg până la 10 mg de dexametazonă^d (sau un echivalent). • Dacă simptomele se agravează, repetați administrarea dexametazonei la interval de 12 ore sau administrați intravenos metilprednisolon^d (sau un echivalent) 1 mg/kg la interval de 12 ore. • Monitorizați simptomele neurologice și luați în considerare consultarea cu neurologul și alți specialiști pentru evaluare și abordare terapeutică suplimentare. • Monitorizați pacienții, la latitudinea medicului, după următoarea doză de IMDYLLTRA^c.
Grad 3	<p>Scor ICE 0-2^b și/sau nivel redus de conștiență, trezire doar la stimuli tactili și/sau orice criză convulsivă clinică focală sau generalizată care se remite rapid</p> <p>Sau</p> <p>Crize non-convulsive detectate la EEG care se remit după intervenție și/sau edem focal sau local observat la neuroimagistică.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți administrarea IMDYLLTRA până la remiterea SNCEI, apoi reluați administrarea IMDYLLTRA la următoarea doză programată^c. • Dacă nu există nicio ameliorare până la gradul ≤ 1 în decurs de 7 zile, opriți definitiv administrarea IMDYLLTRA. • În caz de evenimente recurente de gradul 3, opriți administrarea definitiv. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă monitorizare intensivă, de exemplu îngrijire într-o secție ATI. • Luați în considerare ventilația mecanică, pentru protecția căilor respiratorii. Administrare intravenoasă de dexametazonă^d (sau un echivalent) 10 mg intravenos la interval de 6 ore sau administrare intravenoasă de metilprednisolon^d (sau un echivalent) 1 mg/kg la interval de 12 ore. • Luați în considerare repetarea examenului neuroimagistic (CT sau IRM) la interval de 2-3 zile, dacă pacientul prezintă neurotoxicitate persistentă de grad ≥ 3. • Monitorizați pacienții, la latitudinea medicului, după următoarea doză de IMDYLLTRA^c.

Gradul SNCEI ^a	Simptome definitorii	Modificarea dozei de IMDYLLTRA	Abordare terapeutică
Grad 4	Scor ICE 0 ^b (pacientul nu răspunde la stimuli și nu poate efectua ICE) și/sau stupor sau comă și/sau convulsii prelungite care pun viața în pericol (> 5 minute) sau convulsii clinice sau electrice repetitive fără revenire la starea neurologică de bază între episoade și/sau edem cerebral difuz la neuroimagică, postură de decerebrare sau de decorticare sau edem papilar, paralizie de nerv cranian VI sau triadă Cushing.	<ul style="list-style-type: none"> Oprii definitiv administrarea de IMDYLLTRA. 	<ul style="list-style-type: none"> Îngrijire în ATI. Luați în considerare ventilația mecanică pentru protecția căilor respiratorii. Corticosteroizi în doze mari, de exemplu metilprednisolon^d 1 000 mg/zi în doze divizate administrate intravenos timp de 3 zile. Luați în considerare repetarea examenului neuroimagic (CT sau IRM) la interval de 2-3 zile, dacă pacientul prezintă neurotoxicitate persistentă de grad ≥ 3. Tratați status-ul epileptic convulsiv conform ghidurilor instituției.

^a SNCEI conform clasificării consensuale ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*), 2019.

^b Dacă pacientul răspunde la stimuli și este capabil să efectueze testul de evaluare a encefalopatiei asociate cu celulele efectoare imunitare (ICE), se vor evalua: orientarea (orientare în ceea ce privește anul, luna, orașul, spitalul = 4 puncte); numirea (numește 3 obiecte, de exemplu arătați spre ceas, pix, nasture = 3 puncte); respectă indicațiile (de exemplu când spuneți „arătați-mi 2 degete” sau „închideți ochii și scoateți limba” = 1 punct); scrierea (capacitatea de a scrie o propoziție standard = 1 punct) și atenția (numărare inversă de la 100 din zece în zece = 1 punct). Dacă pacientul nu răspunde la stimuli și nu poate efectua evaluarea ICE (SNCEI grad 4) = 0 puncte.

^c Vezi tabelul 3 pentru recomandări privind reluarea administrării IMDYLLTRA după întârzierea administrării dozelor.

^d Reduceți treptat steroizii, conform ghidurilor de îngrijire standard.

CT = tomografie computerizată; EEG = electroencefalogramă; ATI = secție de terapie intensivă;

IRM = imagistică prin rezonanță magnetică

Neutropenie și alte reacții adverse

Neutropenia și alte reacții adverse trebuie abordate terapeutic în conformitate cu tabelul 6.

Tabelul 6. Întreruperi recomandate ale tratamentului cu IMDYLLTRA pentru abordarea terapeutică a altor reacții adverse^{a,b}

Reacții adverse	Severitate ^a	Modificarea dozei ^b
Neutropenie (vezi pct. 4.4)	Gradele 1 și 2	Nu este necesară întreruperea tratamentului.
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu IMDYLLTRA timp de cel puțin 3 zile și până când evenimentul se ameliorează la gradul ≤ 2, apoi reluați tratamentul cu IMDYLLTRA. Luați în considerare utilizarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (FSCG).
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu IMDYLLTRA timp de cel puțin 3 zile și până când evenimentul se ameliorează la gradul ≤ 2, apoi reluați tratamentul cu IMDYLLTRA. • Dacă evenimentul durează > 7 zile sau dacă reapare un eveniment de gradul 4, opriți definitiv tratamentul cu IMDYLLTRA. Luați în considerare utilizarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (FSCG).
Hepatotoxicitate (vezi pct. 4.4) ^c	Grad 3 Valori crescute ale ALT sau AST sau ale bilirubinei	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți administrarea de IMDYLLTRA până la revenirea la gradul ≤ 1.
	Grad 4 Valori crescute ale ALT sau AST sau ale bilirubinei	<ul style="list-style-type: none"> • Opriți definitiv administrarea de IMDYLLTRA.
	AST sau ALT $> 3 \times$ LSN, cu bilirubina totală $> 2 \times$ LSN dacă nu există cauze alternative	<ul style="list-style-type: none"> • Opriți definitiv administrarea de IMDYLLTRA.
Alte reacții adverse (vezi pct. 4.8)	Grad 3 sau 4	Întrerupeți administrarea IMDYLLTRA până la revenirea la gradul ≤ 1 sau la starea inițială. Luați în considerare oprirea definitivă dacă reacția adversă nu se remite în decurs de 28 zile. <ul style="list-style-type: none"> • Luați în considerare oprirea definitivă în cazul evenimentelor de gradul 4.

^a Severitate conform criteriilor standard NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), versiunea 5.0.

^b Vezi tabelul 3 pentru recomandări privind reluarea administrării IMDYLLTRA după întârzierea administrării dozelor.

^c La pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice la momentul inițial, pentru evaluarea hepatotoxicității trebuie utilizați mulți ai valorilor de la momentul inițial.

ALT = alanin-aminotransferază; AST = aspartat-aminotransferază; LSN = limita superioară a valorilor normale

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vârsta ≥ 65 ani).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2). Sunt disponibile date limitate privind pacienții cu insuficiență hepatică moderată. IMDYLLTRA nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Nu se pot face recomandări privind doza la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). IMDYLLTRA nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă. Nu se pot face recomandări privind doza la pacienții cu insuficiență renală severă până la boală renală în stadiu terminal.

Copii și adolescenți

IMDYLLTRA nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru tratamentul cancerului pulmonar cu celule mici.

Mod de administrare

IMDYLLTRA este destinat administrării intravenoase.

IMDYLLTRA trebuie reconstituit și apoi diluat suplimentar, înainte de administrarea prin perfuzie intravenoasă.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Linia de perfuzie pentru premedicație poate fi utilizată pentru IMDYLLTRA. Trebuie efectuată o spălare a liniei de perfuzie, între administrarea medicamentelor concomitente și administrarea IMDYLLTRA.

Administrați întregul conținut de IMDYLLTRA ca perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, cu debit constant, utilizând o pompă de perfuzie; vezi tabelul 7. Pompa trebuie să fie programabilă, blocabilă, neelastomerică și să aibă o alarmă.

Linia de perfuzie este amorsată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) SAU cu preparatul final IMDYLLTRA.

După finalizarea perfuziei cu IMDYLLTRA, linia de perfuzie intravenoasă trebuie spălată timp de 3-5 minute utilizând soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Tabelul 7. Informații privind administrarea tarlatamab

Durata de perfuzare a 250 ml de preparat intravenos	Debit de perfuzare (ml/oră)
1 oră	250 ml/oră

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Sindromul de eliberare de citokine (SEC)

Administrarea de tarlatamab a fost asociată cu SEC, inclusiv cu evenimente care pot pune viața în pericol sau pot fi letale; vezi pct. 4.8. SEC poate fi asociat cu simptome precum febră, hipotensiune arterială, hipoxie, oboseală, tahicardie, cefalee, frisoane, greață și vărsături.

Pacienții și persoanele care au grijă de pacienți trebuie informați cu privire la posibilitatea apariției SEC după externare și instruiți să solicite imediat asistență medicală dacă apar semne sau simptome.

Tarlatamab trebuie administrat într-o unitate medicală dotată cu echipament pentru monitorizarea și abordarea terapeutică a SEC. Înainte de începerea perfuziilor trebuie să vă asigurați că pacienții sunt normovolemici. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru semne și simptome de SEC în timpul inițierii tratamentului cu tarlatamab. Pentru a atenua riscul de SEC, este important ca tratamentul cu tarlatamab să se înceapă cu doza inițială recomandată în tabelul 1.

SEC trebuie abordat terapeutic conform recomandărilor din tabelul 4.

Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imunitare (SNCEI)

Administrarea de tarlatamab a fost asociată cu SNCEI, inclusiv cu evenimente care pot pune viața în pericol sau pot fi letale; vezi pct. 4.8. SNCEI poate apărea și după câteva săptămâni de la administrarea tarlatamab. Reacțiile adverse care pot fi asociate cu SNCEI includ cefalee, encefalopatie, confuzie, delir, convulsii, ataxie, neurotoxicitate și tremor. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru semne și simptome de SNCEI în timpul tratamentului cu tarlatamab.

Pacienții și persoanele care au grijă de pacienți trebuie informați cu privire la posibilitatea apariției SNCEI după externare și instruiți să solicite imediat asistență medicală dacă apar semne sau simptome.

SNCEI trebuie abordat terapeutic conform recomandărilor din tabelul 5.

Neutropenie

Administrarea de tarlatamab a fost asociată cu neutropenie; vezi pct. 4.8. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru semne și simptome de neutropenie în timpul tratamentului cu tarlatamab.

Neutropenia trebuie abordată terapeutic conform recomandărilor din tabelul 6.

Infecții

Infecții grave, inclusiv infecții care pun viața în pericol și infecții letale, au fost raportate la pacienții tratați cu tarlatamab. Cele mai frecvente infecții includ pneumonia, infecția tractului urinar, COVID-19, infecția tractului respirator superior, infecția tractului respirator, infecția cu candida, candidoza orală și rinofaringita.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecții înaintea și în timpul tratamentului cu tarlatamab.

Hipersensibilitate

La pacienții tratați cu tarlatamab au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv evenimente severe rare. Semnele și simptomele clinice de hipersensibilitate pot include – dar nu se limitează la – erupție cutanată tranzitorie și bronhospasm. În timpul tratamentului cu tarlatamab, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de hipersensibilitate și tratați conform indicațiilor clinice. Trebuie luate în considerare întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu tarlatamab, în funcție de severitate; vezi tabelul 6 pentru abordarea terapeutică a altor reacții adverse.

Hepatotoxicitate

Administrarea de tarlatamab a fost asociată cu valori crescute ale enzimelor hepatice. O valoare crescută a enzimelor hepatice poate să apară cu sau fără prezența simultană a SEC.

Valorile enzimelor hepatice și ale bilirubinei trebuie monitorizate înainte de tratamentul cu tarlatamab și conform indicațiilor clinice. Posibilele toxicități trebuie abordate terapeutic conform recomandărilor din tabelul 6.

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

Prezența unei sarcini la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de a începe tratamentul cu tarlatamab. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 2 luni după ultima doză de tarlatamab (vezi pct. 4.6).

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține 0,04 mg de polisorbate 80 în fiecare flacon de 1 mg și 0,2 mg în fiecare flacon de 10 mg. Polisorbateii pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Inițierea tratamentului cu tarlatamab determină eliberarea tranzitorie de citokine, care pot inhiba enzimele CYP450 și pot duce la expuneri crescute la substraturile CYP administrate concomitent. Pacienții tratați concomitent cu substraturi CYP450, în special cele cu un indice terapeutic îngust, trebuie monitorizați pentru reacțiile adverse cunoscute. Doza medicamentului administrat concomitent trebuie ajustată, după cum este necesar.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 2 luni după tratament cu tarlatamab.

Sarcina

Nu există date disponibile privind utilizarea tarlatamab la femeile gravide.

Un studiu cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuat la șoareci utilizând molecula surogat murină muS757 a arătat transportul transplacentar al muS757 (vezi pct. 5.3). Având în vedere mecanismul de acțiune al tarlatamabului și potențiala dezvoltare de reacții adverse (cum ar fi SEC) în urma expunerii la tarlatamab, acesta poate provoca leziuni fetale atunci când este administrat unei femei gravide (vezi pct. 5.1).

Tarlatamab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Înainte de a începe tratamentul cu tarlatamab trebuie verificat dacă femeile aflate la vârsta fertilă sunt gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tarlatamab este secretat în laptele matern. Deoarece multe medicamente, inclusiv anticorpii, pot fi secretate în laptele matern, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tarlatamab și timp de cel puțin 2 luni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu există studii clinice care să evalueze efectul tarlatamabului asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Din cauza potențialului de evenimente neurologice asociate cu SNCEI ca urmare a perfuziei cu tarlatamab, tarlatamab poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În cazul apariției oricăror simptome neurologice, pacienții trebuie sfătuiți să se abțină de la a conduce vehicule și de la a se angaja în ocupații sau activități periculoase, cum ar fi folosirea de utilaje grele sau potențial periculoase, până la dispariția simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța IMDYLLTRA a fost evaluată în studii clinice la 473 pacienți cu cancer pulmonar cu celule mici (CPCM) cărora li s-a administrat doza țintă de tarlatamab de 10 mg în monoterapie.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt: SEC (56,7%), scăderea poftei de mâncare (36,4%), febra (31,9%), disgeuzia (31,3%), constipația (30,4%), anemia (30,0%), oboseala (29,8%), greața (24,9%), astenia (19,0%), neutropenia (16,9%), hiponatremia (16,7%), cefaleea (16,3%), limfopenia (15,6%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt SEC (19,7%) și febra (4,7%).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice sunt enumerate în funcție de clasa de sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe date cumulate de la 473 pacienți dintr-un studiu clinic de fază 1, un studiu clinic de fază 2 și un studiu clinic de fază 3. Durata mediană a expunerii a fost de 18,0 săptămâni (interval: 0,1-175,1 săptămâni).

Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA, pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În funcție de categoriile de frecvență, ele sunt definite ca fiind foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 8. Reacții adverse

MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Toate gradele	Grad ≥ 3
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie	Foarte frecvente	Frecvente
	Neutropenie ^{a, c}	Foarte frecvente	Frecvente
	Limfocitopenie ^b	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Trombocitopenie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Leucopenie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Constipație	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Greață	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Diaree	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Oboseală	Foarte frecvente	Frecvente
	Astenie	Foarte frecvente	Frecvente
	Frisoane	Frecvente	Nu au fost raportate
Tulburări ale sistemului imunitar	Sindromul de eliberare de citokine ^c	Foarte frecvente	Frecvente
Investigații diagnostice	Scădere ponderală	Foarte frecvente	Frecvente
	Valoare crescută a alanin-aminotransferazei	Foarte frecvente	Frecvente
	Valoare crescută a aspartat-aminotransferazei	Frecvente	Frecvente
	Număr scăzut de leucocite	Frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a poftei de mâncare	Foarte frecvente	Frecvente
	Hiponatremie	Foarte frecvente	Frecvente
	Hipokalemie	Foarte frecvente	Frecvente
	Hipomagneziemie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie	Frecvente	Nu au fost raportate

MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Toate gradele	Grad ≥ 3
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie	Foarte frecvente	Nu au fost raportate
	Cefalee	Foarte frecvente	Nu au fost raportate
	Amețeală	Frecvente	Nu au fost raportate
	Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imunitare ^c	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Tremor	Frecvente	Nu au fost raportate
	Neurotoxicitate	Mai puțin frecvente	Nu au fost raportate
	Convulsii	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Ataxie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Encefalopatie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Stare de confuzie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Delir	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Foarte frecvente	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Frecvente	Frecvente
	Hipertensiune arterială	Frecvente	Frecvente

^a Include scăderea numărului de neutrofile.

^b Include scăderea numărului de limfocite.

^c Informații suplimentare sunt furnizate în „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul de eliberare de citokine (SEC)

În studiile clinice cu date privind siguranța cumulate de la 473 pacienți cu CPCPM la care s-a administrat IMDYLLTRA 1 mg ca primă doză și 10 mg ca a doua doză și doze ulterioare, SEC a apărut la 56,7% dintre pacienți, cu evenimente de gradul 1 la 39,3% dintre pacienți, de gradul 2 la 15,4% dintre pacienți, de gradul 3 la 1,7% dintre pacienți și de gradul 4 la 0,2% dintre pacienți. Evenimente grave de SEC au fost raportate la 19,7% dintre pacienți. După prima doză de IMDYLLTRA, 41,4% dintre pacienți au prezentat SEC de orice grad, iar 34,0% dintre pacienți au prezentat SEC de orice grad după a doua doză. Majoritatea evenimentelor SEC au apărut după primele două doze, 8,5% dintre pacienți prezentând SEC după a treia doză sau mai târziu. După perfuzia din ziua 1, 13,7% dintre pacienți au prezentat SEC de grad ≥ 2. După perfuzia din ziua 8, 4,4% dintre pacienți au prezentat SEC de grad ≥ 2. Timpul median de la cea mai recentă doză de IMDYLLTRA până la prima apariție a SEC a fost de 15,9 ore (interval: de la 9,0 până la 26,5 ore). Pentru evenimentele de gradul 1 care au progresat la gradul 2 sau mai mult, timpul median de la evenimentul de grad 1 la evenimentele de grad 2 sau mai mare a fost de 22,1 ore (interval intercuartilic: 8,5-31,6 ore). Sindromul de eliberare de citokine a dus la întreruperea tratamentului și/sau la modificarea dozei la 2,1% dintre pacienți și la oprirea tratamentului cu tarlatamab la 0,6% dintre pacienți.

Au fost raportate cazuri letale de SEC în contextul ulterior punerii pe piață.

Pentru abordarea terapeutică clinică a SEC, vezi pct. 4.4.

Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imunitare (SNCEI)

Tarlatamab poate cauza SNCEI, inclusiv evenimente care pot pune viața în pericol sau pot fi letale.

În studiile clinice cu date privind siguranța cumulate de la 473 pacienți cu CPCM la care s-a administrat IMDYLLTRA în doză de 10 mg, SNCEI a fost raportat la 4,7% dintre pacienți. Timpul median de la prima doză de IMDYLLTRA până la primul debut al SNCEI a fost de 9,0 zile (interval intercuartilic: între 2 și 13 zile). Timpul median până la rezoluția SNCEI a fost de 4 zile (interval intercuartilic: între 2 și 8 zile).

Pentru abordarea terapeutică clinică a SNCEI, vezi pct. 4.4.

Neutropenia

În studiile clinice cu date privind siguranța cumulate de la 473 pacienți cu CPCM la care s-a administrat IMDYLLTRA în doză de 10 mg, neutropenia a apărut la 16,9% dintre pacienți, incluzând 8,2% dintre pacienții care au prezentat evenimente de gradul 3 sau gradul 4. Timpul median de la prima doză de IMDYLLTRA până la prima apariție a neutropeniei a fost de 43 zile (interval: între 29 și 109 zile). Neutropenia care a dus la întreruperea administrării dozei a apărut la 3,2% dintre pacienți, niciunul dintre aceste cazuri neducând la întreruperea tratamentului. Tratamentul cu FSCG a fost necesar la 6% dintre pacienți.

Pentru abordarea terapeutică clinică a neutropeniei, vezi pct. 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice au fost evaluate doze de până la 100 mg administrate la interval de 2 săptămâni și de 200 mg administrate la interval de 3 săptămâni. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat atent pentru semne sau simptome de reacții adverse și trebuie tratat simptomatic și, după cum este necesar, trebuie instituite măsuri de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, alți anticorpi monoclonali și conjugate anticorp-medicament, codul ATC: L01FX33

Mecanism de acțiune

Tarlatamab este un agent bispecific de angajare a celulelor T direcționat împotriva ligandului delta-like 3 (DLL3), care se leagă de DLL3 exprimat pe suprafața celulelor tumorale și de CD3 exprimat pe suprafața celulelor T. Tarlatamab se leagă bispecific de limfocitele T și de celulele tumorale care exprimă DLL3, determinând activarea limfocitelor T, producerea de citokine inflamatorii și eliberarea de proteine citotoxice, ceea ce conduce la liza direcționată a celulelor tumorale.

Efecte farmacodinamice

Răspunsul farmacodinamic după o singură perfuzie de tarlatamab a fost caracterizat prin redistribuirea și activarea celulelor T și creșterea tranzitorie a citokinelor. Redistribuirea periferică a celulelor T (adică aderența celulelor T la endoteliul vascular și/sau transmigrarea în țesut) a survenit în decurs de 24 ore de la administrarea dozei inițiale de tarlatamab de 1 mg din ziua 1. Numărul de celule T a scăzut în decurs de 6 ore de la perfuzie și a revenit la valorile inițiale la majoritatea pacienților, înainte de perfuzia următoare din ziua 8.

Valorile citokinelor serice IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ și TNF- α au fost crescute tranzitoriu după administrarea dozei inițiale de tarlatamab de 1 mg din ziua 1. Citokinele au atins valori maxime în primele 2 zile de la începerea perfuziei cu tarlatamab și, în general, au revenit la valorile inițiale, înainte de perfuzia următoare în ziua 8. La tratamentele ulterioare, creșterea valorilor citokinelor a survenit la mai puțini pacienți, cu o intensitate mai redusă comparativ cu perfuzia inițială din ziua 1.

Imunogenitate

Anticorpii anti-medicament (ADA) au fost detectați frecvent. Nu s-au observat dovezi ale impactului ADA asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței; cu toate acestea, datele sunt încă limitate.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul DeLLphi-304

Eficacitatea IMDYLLTRA a fost studiată într-un studiu clinic de fază 3, multicentric randomizat deschis (Studiul DeLLphi-304). Pacienții eligibili trebuiau să fie diagnosticați cu CPCMC cu progresie a bolii după 1 regim pe bază de platină. În regiunile în care tratamentul sistemic de primă linie, conform standardului de îngrijire (SOC) pentru pacienții diagnosticați cu boală în stadiu extins a inclus chimioterapie pe bază de platină în asociere cu un inhibitor al PD-(L)1, pacienții trebuiau fie să fi prezentat eșec la tratamentul cu inhibitor al PD-(L)1 ca parte a tratamentului sistemic de primă linie, fie să nu fie eligibili pentru terapia cu inhibitor al PD-(L)1. În plus, pacienții trebuiau să aibă statusul de performanță ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0-1 și cel puțin o leziune măsurabilă, conform criteriilor de evaluare a răspunsului în tumori solide (RECIST v1.1). Studiul a exclus pacienții cu metastaze cerebrale simptomatice sau cu imunodeficiență activă.

În total 509 pacienți au fost înrolați și randomizați 1:1 pentru a li se administra fie IMDYLLTRA, fie chimioterapie conform standardului de îngrijire (SOC). 254 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra IMDYLLTRA în doză inițială de 1 mg în ziua 1 a ciclului 1, urmată de o doză de 10 mg în zilele 8 și 15 și apoi la interval de 2 săptămâni, într-un ciclu de 28 zile, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Chimioterapiile SOC au inclus topotecan (n = 185), lurbinectedin (n = 47) sau amrubicină (n = 23). Randomizarea a fost stratificată în funcție de expunerea anterioară la anti-PD-(L)1 (da versus nu), statusul sensibilității la platină (interval fără chimioterapie \geq 180 zile, < 180 până la \geq 90 zile sau < 90 zile), prezența (anterioară sau curentă) a metastazelor cerebrale (da versus nu) și tratamentul administrat conform standardului de îngrijire (topotecan/amrubicină sau lurbinectedin). Tratamentul a continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 6 săptămâni în primele 48 săptămâni și apoi la interval de 12 săptămâni.

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial ale populației din studiu au fost următoarele: vârstă mediană 65 ani (interval: 20-86 ani); 41,3% cu vârsta între 65 și 74 ani; 10,8% cu vârsta de 75 ani sau peste; 69% bărbați; 57,2% de rasă albă și 40,1% asiatici; 32% cu status de performanță ECOG 0 și 67,2% cu status de performanță ECOG 1; 91% dintre pacienți prezentau boală metastatică la momentul inițial; 44,8% prezentau metastaze cerebrale la momentul inițial; 35,2% prezentau metastaze hepatice la momentul inițial. 68,8% dintre pacienți erau foști fumători; 20,6% erau fumători, 10,6% nu fumaseră niciodată. Toți pacienții au fost tratați anterior cu cel puțin 1 linie de chimioterapie pe bază de platină (interval: 1 până la 3 linii); 97,6% dintre pacienți au fost tratați anterior cu 1 linie de tratament; 70,7% au fost tratați anterior cu terapie anti-PD-(L)1; 223 pacienți

(43,8%) avuseseră un interval fără chimioterapie < 90 zile ulterior încheierii terapiei de primă linie cu platină, în timp ce 286 pacienți (56,2%) avuseseră un interval fără chimioterapie ≥ 90 zile.

Principalul indicator al eficacității a fost supraviețuirea generală (SG). Criteriul cheie secundar de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) estimată pe baza evaluării investigatorului, conform criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST v1.1) și pe baza anumitor rezultate raportate de pacienți. Criteriile finale suplimentare au inclus rata de răspuns generală (RRG) estimată pe baza evaluării investigatorului conform RECIST v1.1.

Pacienților li s-a administrat un număr median de 5 cicluri de tratament cu IMDYLLTRA (interval: 1 până la 19 cicluri) și un număr median de 4 cicluri de tratament SOC (interval: 1 până la 21 cicluri).

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în tabelul 9 și figura 1. Durata mediană de urmărire (ÎÎ 95%) pentru SG a fost de 11,2 luni (10,4, 12,1) în grupul tratat cu tarlatamab și de 11,7 luni (10,6, 12,3) în grupul tratat cu chimioterapie SOC. Durata mediană de urmărire (ÎÎ 95%) pentru SFP a fost de 11,0 luni (8,5, 11,2) pentru grupul tratat cu tarlatamab și de 9,7 luni (8,4, 11,1) pentru grupul tratat cu chimioterapie SOC.

Tabelul 9. Rezultatele privind eficacitatea pentru pacienții cu CPCM din Studiul DeLLphi-304

Parametru de eficacitate	IMDYLLTRA (N = 254)	Standard de îngrijire (N = 255)
Supraviețuire generală (SG)		
Decese (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Mediana ^a în luni (ÎÎ 95%)	13,6 (11,1, NE)	8,3 (7,0, 10,2)
Raport de risc ^b (ÎÎ 95%)	0,60 (0,47, 0,77)	
Valoare p (test de rang logaritmic stratificat)	< 0,001	
Supraviețuire fără progresia bolii (SFP)^c		
Evenimente (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Mediana ^a în luni (ÎÎ 95%)	4,2 (3,0, 4,4)	3,2 (2,9, 4,2)
Raport de risc ^b (ÎÎ 95%)	0,72 (0,59, 0,88)	
Valoare p (test de rang logaritmic stratificat)	< 0,001	
Rată de răspuns generală (RRG)^c		
RRG, %	35,0	20,4

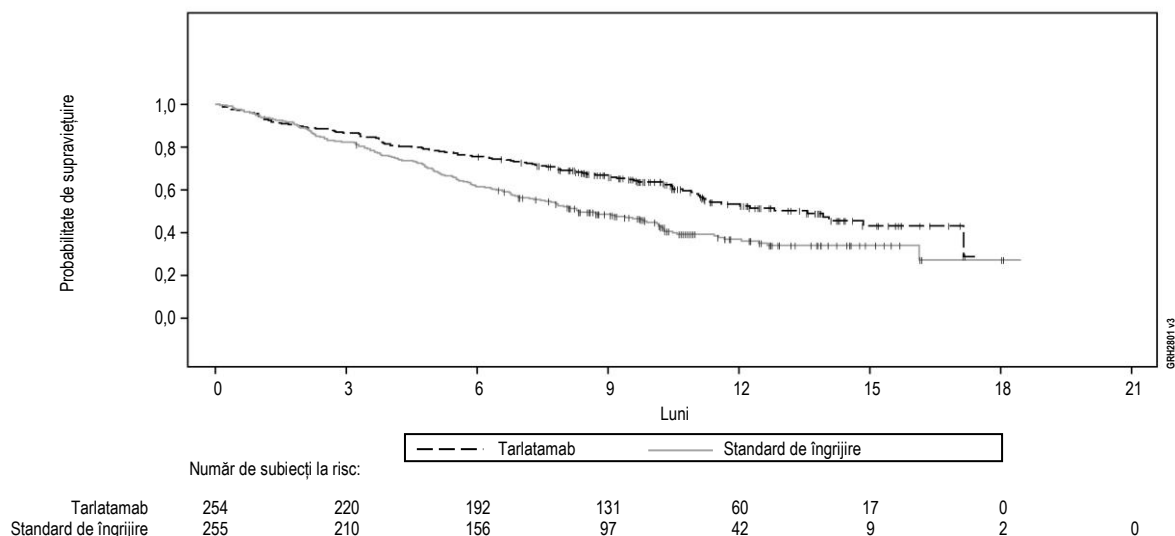
^a Conform estimărilor Kaplan-Meier.

^b Raport de risc bazat pe modelul Cox stratificat al riscurilor proporționale.

^c SFP, RRG pe baza evaluării investigatorului conform RECIST v1.1.

ÎÎ = interval de încredere; N = număr; NE = nu poate fi estimat

Figura 1. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii generale (setul de analiză ITT)



Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tarlatamab la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul cancerului pulmonar cu celule mici (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Analizele farmacocinetice (FC) populaționale ale tarlatamab la subiecți adulți (n = 702) cu CPCM avansat tratat anterior au fost efectuate pentru a caracteriza evoluția în timp a concentrațiilor serice de tarlatamab după administrarea intravenoasă, pentru a cuantifica variabilitatea interindividuală și pentru a evalua efectele covariabilelor specifice subiecților asupra parametrilor FC ai tarlatamab.

Concentrația serică maximă (C_{max}), concentrația serică minimă (C_{min}) și aria de sub curba concentrație serică-timp la starea de echilibru (ASC_{tau}) ale tarlatamab au crescut proporțional cu doza în intervalul de doze evaluat, între 1 mg și 100 mg cu administrare la interval de 2 săptămâni (Q2S) (de 10 ori doza recomandată). Starea de echilibru aproximativă a expunerilor serice la tarlatamab a fost atinsă până în ziua 15 a ciclului 2.

Distribuție

Valoarea tipică (CV% între subiecți) pentru volumul central de distribuție este de 3,23 l (38%), iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de 8,19 l, estimată prin analiza FC populațională.

Metabolizare

Calea metabolică a tarlatamabului nu a fost caracterizată. Similar altor terapii proteice, se așteaptă ca tarlatamab să fie degradat în peptide mici și aminoacizi prin căile catabolice.

Eliminare

Clearance-ul sistemic (CV% între subiecți) a fost de 0,728 l/zi (34%), iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală a fost de aproximativ 10,6 zile la subiecții cu CPCM, conform estimării efectuate prin analiza FC populațională.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în clearance-ul tarlatamab în funcție de vârstă (interval: 20-86 ani), greutate corporală (interval: 35-149 kg), sex, rasă, insuficiență renală ușoară sau moderată (RFG_e ≥ 30 ml/min) sau insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală ≤ limita superioară a valorilor normale (LSN) și AST > LSN). Sunt disponibile date limitate privind pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă sau insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de farmacologie de siguranță și toxicitate după doze repetate.

Genotoxicitate și carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii de genotoxicitate sau carcinogenitate cu tarlatamab.

Afectarea fertilității

Nu au fost efectuate studii care să evalueze efectele tarlatamab asupra fertilității.

Toxicitate asupra aparatului reproducător și a dezvoltării

Un studiu cu privire la toxicitatea asupra aparatului reproducător efectuat la șoareci utilizând molecula surogat murină muS757 a arătat transportul transplacentar al muS757 și nu a indus toxicitate embrio-fetală sau teratogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Acid glutamic

Sucroză

Polisorbat 80 (E433)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Soluție (stabilizator)

Acid citric monohidrat (E330)

Clorhidrat de lizină

Polisorbat 80 (E433)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu se cunosc incompatibilități.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul sigilat

4 ani.

Soluția diluată pentru perfuzie intravenoasă (pungă de perfuzie)

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru o durată de 28 zile de păstrare la temperaturi între 2 °C și 8 °C și de 8 ore la temperaturi între 20 °C și 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de depozitare în vederea întrebuițării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi între 2 °C și 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (între 2°C și 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

IMDYLLTRA este disponibil în două configurații de ambalare. Fiecare ambalaj IMDYLLTRA conține 1 flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă și 2 flacoane de soluție (stabilizator).

IMDYLLTRA 1 mg pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă

- 1 mg de pulbere de tarlatamab într-un flacon de sticlă de tip 1, cu dop elastomeric, sigiliu din aluminiu și capac gri detașabil
- 7 ml de soluție într-un flacon de sticlă de tip 1, cu dop elastomeric, sigiliu din aluminiu și capac alb detașabil

IMDYLLTRA 10 mg pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă

- 10 mg de pulbere de tarlatamab într-un flacon de sticlă de tip 1 cu dop elastomeric, sigiliu din aluminiu și capac portocaliu detașabil
- 7 ml de soluție într-un flacon de sticlă de tip 1 cu dop elastomeric, sigiliu din aluminiu și capac alb detașabil

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Preparare aseptică

Respectați cu strictețe tehnica aseptică la prepararea soluției pentru perfuzie, deoarece flacoanele de tarlatamab nu conțin conservanți antimicrobieni.

Alte instrucțiuni

- **Reconstituirea IMDYLLTRA se face cu apă pentru preparate injectabile. Nu utilizați soluția (stabilizatorul) pentru a reconstitui IMDYLLTRA.** Soluția (stabilizatorul) este utilizată pentru a amorsa punga de perfuzie înainte de a adăuga IMDYLLTRA reconstituit, pentru a preveni adsorbția IMDYLLTRA pe pereții pungii de perfuzie și ai liniei de perfuzare.
- Pungile de perfuzie fabricate din acetat de etil vinil (EVA), poliolefină și clorură de polivinil (PVC) s-au dovedit a fi compatibile cu tarlatamab în condițiile de administrare specificate.

- Materialele liniei de perfuzare și cateterului, fabricate din poliolefină, PVC și poliuretan, s-au dovedit a fi compatibile cu tarlatamabul în condițiile de administrare specificate.
- Utilizarea de dispozitive de transfer cu sistem închis (CSTD, *Closed System Transfer Device*) nu este recomandată, din cauza riscului potențial de eroare de medicație. Compatibilitatea dispozitivelor CSTD adaptoare de flacon cu IMDYLLTRA nu a fost studiată.

Prepararea soluției perfuzabile

Reconstituirea tarlatamab

Tabelul 10. Cantitatea de apă pentru preparate injectabile necesară pentru reconstituirea IMDYLLTRA^a

Concentrația flaconului de IMDYLLTRA	Cantitatea de apă pentru preparate injectabile necesară pentru reconstituirea IMDYLLTRA	Concentrație finală
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Fiecare flacon conține un volum suplimentar, pentru a permite extragerea a 1,1 ml (flacon de 1 mg) sau a 4,2 ml (flacon de 10 mg) după reconstituire, pentru a asigura administrarea în concentrația specificată pe eticheta flaconului.

1. Transferați cantitatea necesară de apă pentru preparate injectabile (consultați tabelul 10) în flaconul de tarlatamab pentru a obține o concentrație finală de tarlatamab de 0,9 mg/ml (flacon de 1 mg) sau 2,4 mg/ml (flacon de 10 mg). Direcționați apa de-a lungul pereților flaconului de IMDYLLTRA, nu direct pe pulberea liofilizată.
 - **Nu utilizați soluția (stabilizatorul) pentru a reconstitui IMDYLLTRA.**
2. Rotiți ușor conținutul. **Nu agitați.**
3. Inspectați vizual dacă soluția este limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. **Nu** utilizați soluția dacă este tulbure sau conține particule.

Pregătirea pungii de perfuzie IMDYLLTRA

Tabelul 11. Ghid de preparare pentru o perfuzie cu durata de 1 oră

Concentrația flaconului de IMDYLLTRA	Doza de IMDYLLTRA	Volumul de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) care trebuie extras din punga de perfuzie	Volumul de soluție (stabilizator) care trebuie adăugat în punga de perfuzie	Volumul de IMDYLLTRA reconstituit care trebuie adăugat în punga de perfuzie
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Notă: concentrațiile finale ale flacoanelor de concentrații diferite NU sunt aceleași după reconstituire.

1. Utilizați o pungă de perfuzie preumplută cu 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
2. Aspirați volumul necesar de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) din punga de perfuzie preumplută și aruncați-l (consultați tabelul 11). Ignorați orice volum suplimentar din punga de perfuzie.

3. Adăugați soluție (stabilizator).
 - Pentru a amorsa punga de perfuzie, transferați 13 ml de soluție (stabilizator) în punga de perfuzie care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
 - Omogenizați conținutul pungii cu mișcări ușoare, pentru a evita formarea de spumă. **Nu agitați.**
4. Adăugați IMDYLLTRA reconstituit.
 - Transferați volumul necesar de IMDYLLTRA reconstituit în punga de perfuzie stabilizată care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și soluția (stabilizatorul). Consultați tabelul 11.
 - Omogenizați conținutul pungii cu mișcări ușoare, pentru a evita formarea de spumă. **Nu agitați.**
5. Evacuați aerul din punga de perfuzie folosind o seringă goală, pentru a evita formarea de spumă.
6. Amorsați linia de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu medicamentul final preparat din punga de perfuzie.

Timpul de depozitare conform pct. 6.3 include timpul total permis de la momentul reconstituirii primului flacon până la sfârșitul administrării. După scoaterea din frigider, lăsați punga de perfuzie să ajungă la temperatura camerei și finalizați administrarea soluției perfuzabile diluate de IMDYLLTRA în timpul permis în condițiile de păstrare la temperatura camerei (luând în calcul inclusiv timpul de perfuzare). Dacă punga de perfuzie cu tarlatamab pregătită nu este administrată în intervalele de timp și la temperaturile indicate, aceasta trebuie aruncată; nu trebuie introdusă din nou la frigider.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Statele Unite

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea IMDYLLTRA în fiecare stat membru, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) trebuie să convină cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv asupra mijloacelor de comunicare, a modalităților de distribuție și a oricăror altor aspecte ale programului.

Programul educațional are ca scop instruirea pacienților/persoanelor care au grijă de pacienți cu privire la riscurile importante identificate ale sindromului de eliberare de citokine (SEC) și sindromului de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imunitare (SNCEI) asociate cu IMDYLLTRA.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care este comercializat IMDYLLTRA, toți pacienții/persoanele care au grijă de pacienți care urmează să utilizeze IMDYLLTRA au acces la/li se oferă un Card al pacientului. Cardul pacientului va include următoarele mesaje cheie:

- O descriere a semnelor și simptomelor cheie de SEC și SNCEI
- O descriere a momentului când trebuie să se solicite asistență medicală urgentă din partea furnizorului de servicii medicale sau când trebuie să se solicite asistență de urgență, dacă apar semne și simptome de SEC și SNCEI
- O reamintire că pacienții trebuie să se afle în apropierea unei unități medicale timp de 24 de ore de la începerea fiecărei perfuzii cu IMDYLLTRA, în ziua 1 și ziua 8, și trebuie să fie însoțiți de o persoană care are grijă de pacient.
- Datele de contact ale medicului care a prescris tratamentul

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMDYLLTRA 1 mg pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă
tarlatamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de pulbere conține 1 mg de tarlatamab.
După reconstituire cu apă pentru preparate injectabile, fiecare flacon conține 0,9 mg/ml de tarlatamab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: sucroză, polisorbat 80 (E433), acid glutamic și hidroxid de sodiu.
Soluție (stabilizator): acid citric monohidrat (E330), clorhidrat de lizină, polisorbat 80 (E433),
hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă
1 flacon cu pulbere
2 flacoane cu soluție (stabilizator). A se adăuga doar în punga cu clorură de sodiu.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu agitați soluția reconstituită.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2033/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU PULBERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

IMDYLLTRA 1 mg pulbere pentru concentrat
tarlatamab
Administrare i.v. după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMDYLLTRA 10 mg pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă
tarlatamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de pulbere conține 10 mg de tarlatamab.
După reconstituire cu apă pentru preparate injectabile, fiecare flacon conține 2,4 mg/ml de tarlatamab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: sucroză, polisorbat 80 (E433), acid glutamic și hidroxid de sodiu.
Soluție (stabilizator): acid citric monohidrat (E330), clorhidrat de lizină, polisorbat 80 (E433),
hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă

1 flacon cu pulbere

2 flacoane cu soluție (stabilizator). A se adăuga doar în punga cu clorură de sodiu.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu agitați soluția reconstituită.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2033/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU PULBERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

IMDYLLTRA 10 mg pulbere pentru concentrat
tarlatamab
Administrare i.v. după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU SOLUȚIE (STABILIZATOR)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Soluție (stabilizator)
IMDYLLTRA

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

7 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se adăuga doar în punga cu clorură de sodiu.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

IMDYLLTRA 1 mg pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă IMDYLLTRA 10 mg pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă tarlatamab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este IMDYLLTRA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați IMDYLLTRA
3. Cum să utilizați IMDYLLTRA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează IMDYLLTRA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este IMDYLLTRA și pentru ce se utilizează

IMDYLLTRA conține substanța activă tarlatamab. Acesta aparține unui grup de medicamente numite agenți antineoplazici care țintesc celulele canceroase.

IMDYLLTRA este utilizat la adulți pentru a trata cancerul pulmonar cu celule mici (CPCM) care s-a răspândit în plămâni și/sau în alte părți ale corpului (CPCM în stadiu extins). Este utilizat la adulții al căror cancer nu a răspuns la sau nu mai răspunde la tratament cu chimioterapie care conține platină.

IMDYLLTRA diferă de chimioterapie. Substanța activă din IMDYLLTRA, tarlatamab, acționează împreună cu sistemul dumneavoastră imunitar pentru a găsi și distruge celulele tumorale ale cancerului pulmonar cu celule mici. Acționează prin legarea unei proteine numită DLL3, prezentă în celulele canceroase și o proteină numită CD3, prezentă în celulele T, un tip de leucocite. Prin legarea acestora, tarlatamab activează celulele T, și le determină să elibereze substanțe care distrug celulele canceroase.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați IMDYLLTRA

Nu utilizați IMDYLLTRA

- dacă sunteți alergic la tarlatamab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur, înainte de a vi se administra IMDYLLTRA.

Atenționări și precauții

Tarlatamab poate provoca reacții adverse grave, cum sunt cele prezentate mai jos. Dacă aveți întrebări, discutați cu medicul dumneavoastră, înainte de a vi se administra IMDYLLTRA.

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă manifestați oricare dintre următoarele în timp ce vi se administrează IMDYLLTRA, deoarece este posibil să fie nevoie să vi se trateze simptomele:

- **Sindromul de eliberare de citokine (SEC) apare când organismul dumneavoastră eliberează în sânge substanțe numite citokine. SEC este foarte frecvent și poate pune viața în pericol sau poate fi letal. Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați orice semne și simptome de SEC, inclusiv:**
 - febră
 - senzație de lipsă de aer, dificultăți la respirație
 - bătăi rapide sau neregulate ale inimii: palpitații
 - amețelă
 - durere de cap
 - frisoane
 - greață
 - vărsături
- **Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imunitare (SNCEI) este o afecțiune care pune viața în pericol, posibil letală, care afectează creierul și sistemul nervos. Aceste probleme pot apărea la zile sau săptămâni după ce vi s-a administrat IMDYLLTRA. Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați orice semne sau simptome de SNCEI, inclusiv:**
 - dificultăți de vorbire
 - pierderi de memorie
 - stare de conștiență alterată sau diminuată
 - confuzie
 - senzație de dezorientare sau incapacitate de a gândi clar (delir)
 - convulsii
 - pierderea echilibrului sau a coordonării (ataxie)
 - slăbiciune sau amorțeală la nivelul brațelor și picioarelor
 - tremurături ale mâinilor sau membrelor (tremor)
 - durere de cap
- **Număr scăzut de neutrofile, un tip de leucocite care luptă împotriva infecției (neutropenie). Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați orice semne sau simptome de infecție, inclusiv:**
 - frisoane sau tremurături
 - senzație de căldură
 - temperatură corporală ridicată
- **Reacții alergice (hipersensibilitate), inclusiv contractură excesivă și prelungită a mușchilor căilor respiratorii, care determină dificultăți la respirație (bronhospasm). Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați orice semne sau simptome de reacții alergice, inclusiv:**
 - erupție trecătoare pe piele
 - dificultăți la respirație

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor monitoriza semnele și simptomele acestor reacții pe durata administrării perfuziei și după perfuzie și vă vor informa, pe dumneavoastră și pe persoana care vă îngrijește, cu privire la semnele și simptomele SEC și SNCEI.

Copii și adolescenți

IMDYLLTRA nu a fost studiat la copii sau adolescenți. Tratamentul cu IMDYLLTRA nu este recomandat la pacienți cu vârsta sub 18 ani.

IMDYLLTRA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și contracepția

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. IMDYLLTRA nu trebuie administrat în timpul sarcinii. Motivul constă în faptul că efectele IMDYLLTRA la femeile gravide nu sunt cunoscute. Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vor verifica dacă sunteți gravidă înainte de a începe tratamentul cu IMDYLLTRA.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă pe durata tratamentului cu IMDYLLTRA. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să discute cu dumneavoastră despre riscurile potențiale.

Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive (anticoncepționale) eficiente pe durata tratamentului cu IMDYLLTRA și timp de 2 luni după ultima doză. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive adecvate.

Nu trebuie să alăptați pe durata tratamentului cu IMDYLLTRA și timp de cel puțin 2 luni după ultima doză. Nu se cunoaște dacă ingredientele din IMDYLLTRA trec în laptele matern. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă alăptați sau intenționați să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

IMDYLLTRA poate avea efecte majore asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acest lucru este determinat de simptomele care pot fi cauzate de sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imunitare (SNCEI). Dacă după ce vi se administrează o perfuzie cu IMDYLLTRA prezentați reacții adverse cu impact asupra sistemului nervos, cum ar fi amețeli, convulsii și confuzie, evitați să conduceți vehicule, să folosiți utilaje grele sau potențial periculoase și să vă angajați în activități sau ocupații periculoase, până la dispariția acestora.

IMDYLLTRA conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu“.

IMDYLLTRA conține polisorbat

Acest medicament conține 0,04 mg de polisorbat 80 în fiecare flacon de 1 mg și 0,2 mg în fiecare flacon de 10 mg. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați IMDYLLTRA

Cum se administrează IMDYLLTRA

IMDYLLTRA vă va fi administrat de către medic sau asistenta medicală prin perfuzie (picurare) într-o venă, pe o durată de 1 oră.

Vi se va administra o doză de 1 mg de IMDYLLTRA în ziua 1. Vi se va administra doza completă de tratament de 10 mg de IMDYLLTRA în ziua 8, ziua 15 și apoi la interval de 2 săptămâni.

Cu o oră înainte de tratamentul cu primele două doze de IMDYLLTRA, vi se va administra o clasă de medicamente numite corticosteroizi, pentru a ajuta la reducerea riscului de SEC. Acestea vă vor fi administrate prin perfuzie (picurare) într-o venă. De asemenea, după primele două doze de IMDYLLTRA vi se pot administra fluide prin perfuzie într-o venă.

Medicul dumneavoastră va stabili cât timp trebuie să fiți tratat cu IMDYLLTRA.

Medicul dumneavoastră poate amâna sau opri complet tratamentul cu IMDYLLTRA dacă dezvoltăți SEC, probleme neurologice sau orice alte reacții adverse severe.

Monitorizare după perfuzia cu IMDYLLTRA

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza timp de 6 până la 8 ore de la începerea perfuziei cu IMDYLLTRA în ziua 1 și în ziua 8, într-o unitate medicală. Medicul dumneavoastră vă va informa dacă trebuie să fiți monitorizat mai mult timp. În timpul tratamentului cu IMDYLLTRA, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va monitoriza pentru semne și simptome de SEC și reacții adverse cu impact asupra sistemului nervos, precum și pentru alte reacții adverse, și vă va trata după cum va fi necesar. Dacă în timpul tratamentului cu IMDYLLTRA dezvoltăți semne sau simptome de SEC sau probleme neurologice, este posibil să fiți spitalizat.

În ziua 1 și ziua 8, trebuie să vă planificați ca timp de 24 ore de la începerea fiecărei perfuzii cu IMDYLLTRA să stați în apropierea unei unități medicale și să fiți însoțit de o persoană care are grijă de dumneavoastră.

Pentru toate perfuziile viitoare, medicul dumneavoastră vă va informa cât timp este posibil să fie necesar să fiți monitorizat după perfuzia cu IMDYLLTRA.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- **foarte frecvente:** sindrom inflamator brusc și sever, cu simptome incluzând febră, frisoane, nivel scăzut de oxigen în sânge, dureri de cap, scădere a tensiunii arteriale, greață sau vărsături – acestea pot fi semne ale sindromului de eliberare de citokine (SEC).
- **frecvente:** tremurături (sau tremor), confuzie, tulburări ale funcției cerebrale (encefalopatie), dificultăți de comunicare (afazie), crize epileptice (convulsii) – acestea pot fi semne ale sindromului de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imunitare (SNCEI).

Alte reacții adverse posibile

Următoarele reacții adverse au fost raportate în asociere cu IMDYLLTRA:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scădere a poftei de mâncare
- febră (pirexie)
- gust neplăcut în gură (disgeuzie)
- constipație

- scădere a numărului de globule roșii (anemie)
- oboseală (fatigabilitate)
- greață (senzație de rău)
- slăbiciune fizică sau lipsă de energie (astenie)
- durere de cap
- scădere a numărului de neutrofile, un tip de globule albe care luptă împotriva infecției (neutropenie)
- număr scăzut de limfocite, un tip de globule albe (limfopenie)
- scădere în greutate
- vărsături
- tuse seacă sau umedă, dificultăți la respirație (dispnee)
- diaree
- valori crescute ale enzimelor hepatice (valoare crescută a alanin-aminotransferazei)
- mâncărime (prurit)
- valori scăzute de sodiu în sânge (hiponatremie)
- valori scăzute de potasiu în sânge (hipokaliemie)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- valori crescute ale enzimelor hepatice (valoare crescută a aspartat-aminotransferazei)
- valori scăzute de magneziu în sânge (hipomagneziemie)
- amețelă
- erupție trecătoare pe piele
- număr scăzut de trombocite, componente care ajută la coagularea sângelui (trombocitopenie)
- tensiune arterială mică
- tensiune arterială mare
- durere musculară (mialgie)
- număr scăzut de leucocite
- scădere a numărului anumitor leucocite (leucopenie)
- frisoane
- confuzie (stare confuzională)
- tremurături ale mâinilor sau membrelor (tremor)
- senzație de dezorientare (delir)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- modificare a activității normale a sistemului nervos (neurotoxicitate)
- convulsii
- pierdere a echilibrului sau a coordonării (ataxie)
- dificultăți de vorbire, pierderi de memorie, modificări de personalitate (encefalopatie)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează IMDYLLTRA

IMDYLLTRA va fi păstrat de către profesioniștii din domeniul sănătății la spital sau la clinică.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta cutiei și eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoanele sigilate

- A se păstra și transporta la frigider (între 2°C și 8°C).
- A nu se congela.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

IMDYLLTRA preparat (pungă de perfuzie)

- După ce a ajuns la temperatura camerei (între 20 °C și 25 °C), a nu se păstra mai mult de 8 ore.
- După păstrarea la frigider (între 2 °C și 8 °C), punga de perfuzie trebuie utilizată în decurs de 28 zile.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține IMDYLLTRA

- Substanța activă este tarlatamab.
- IMDYLLTRA 1 mg: fiecare flacon conține 1 mg de tarlatamab. Reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile are ca rezultat o concentrație finală de tarlatamab de 0,9 mg/ml.
- IMDYLLTRA 10 mg: fiecare flacon conține 10 mg de tarlatamab. Reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile are ca rezultat o concentrație finală de tarlatamab de 2,4 mg/ml.
- Celelalte componente din pulbere sunt: acid glutamic, sucroză, polisorbitat 80 și hidroxid de sodiu (vezi pct. 2).
- Soluția (stabilizatorul) conține acid citric monohidrat, clorhidrat de lizină, polisorbitat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2).

Cum arată IMDYLLTRA și conținutul ambalajului

IMDYLLTRA este o pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă. Fiecare ambalaj conține câte 1 flacon de sticlă cu pulbere și 2 flacoane a câte 7 ml soluție (stabilizator).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

França

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Irlanda

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

Portugalia

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Schema terapeutică recomandată pentru IMDYLLTRA prevede o doză inițială de 1 mg în ziua 1 urmată de doza de 10 mg în zilele 8, 15 și apoi la interval de 2 săptămâni (vezi tabelul 1). IMDYLLTRA trebuie administrat prin perfuzie cu durată de 1 oră, cu un debit de perfuzare de 250 ml/oră.

Tabelul 1. Schema terapeutică recomandată pentru IMDYLLTRA

Doza de IMDYLLTRA	
Ziua 1	1 mg
Ziua 8	10 mg
Ziua 15 și ulterior la interval de 2 săptămâni	10 mg

IMDYLLTRA trebuie reconstituit și apoi diluat suplimentar, înainte de administrarea prin perfuzie intravenoasă.

Reconstituiți IMDYLLTRA cu apă pentru preparate injectabile. Nu reconstituiți flacoanele de IMDYLLTRA cu soluția (stabilizatorul).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi mai jos.

Preparare aseptică

Respectați cu strictețe tehnica aseptică la prepararea soluției pentru perfuzie, deoarece flacoanele de tarlatamab nu conțin conservanți antimicrobieni.

Alte instrucțiuni

- **Reconstituirea IMDYLLTRA se face cu apă pentru preparate injectabile. Nu utilizați soluția (stabilizatorul) pentru a reconstitui IMDYLLTRA.** Soluția (stabilizatorul) este utilizată pentru a amorsa punga de perfuzie înainte de a adăuga IMDYLLTRA reconstituit, pentru a preveni adsorbția IMDYLLTRA pe pereții pungii de perfuzie și ai liniei de perfuzare.
- Pungile de perfuzie fabricate din acetat de etil vinil (EVA), poliolefină și clorură de polivinil (PVC) s-au dovedit a fi compatibile cu tarlatamab în condițiile de administrare specificate.

- Materialele liniei de perfuzare și cateterului, fabricate din poliolefină, PVC și poliuretan, s-au dovedit a fi compatibile cu tarlatamab în condițiile de administrare specificate.
- Utilizarea de dispozitive de transfer cu sistem închis (CSTD, *Closed System Transfer Device*) nu este recomandată, din cauza riscului potențial de eroare de medicație. Compatibilitatea dispozitivelor CSTD adaptoare de flacon cu IMDYLLTRA nu a fost studiată.

Prepararea soluției perfuzabile

Reconstituirea tarlatamab

Tabelul 2. Cantitatea de apă pentru preparate injectabile necesară pentru reconstituirea IMDYLLTRA^a

Concentrația flaconului de IMDYLLTRA	Cantitatea de apă pentru preparate injectabile necesară pentru reconstituirea IMDYLLTRA	Concentrație finală
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Fiecare flacon conține un volum suplimentar, pentru a permite extragerea a 1,1 ml (flacon de 1 mg) sau a 4,2 ml (flacon de 10 mg) după reconstituire, pentru a asigura administrarea în concentrația specificată pe eticheta flaconului.

1. Transferați cantitatea necesară de apă pentru preparate injectabile (consultați tabelul 2) în flaconul de tarlatamab pentru a obține o concentrație finală a tarlatamab de 0,9 mg/ml (flacon de 1 mg) sau 2,4 mg/ml (flacon de 10 mg). Direcționați apa de-a lungul pereților flaconului de IMDYLLTRA, nu direct pe pulberea liofilizată.
 - **Nu utilizați soluția (stabilizatorul) pentru a reconstitui IMDYLLTRA.**
2. Rotiți ușor conținutul. **Nu agitați.**
3. Inspectați vizual dacă soluția este limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. **Nu** utilizați soluția dacă este tulbure sau conține particule.

Pregătirea pungii de perfuzie IMDYLLTRA

Tabelul 3. Ghid de preparare pentru o perfuzie cu durata de 1 oră

Concentrația flaconului de IMDYLLTRA	Doza de IMDYLLTRA	Volumul de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) care trebuie extras din punga de perfuzie	Volumul de soluție (stabilizator) care trebuie adăugat în punga de perfuzie	Volumul de tarlatamab reconstituit care trebuie adăugat în punga de perfuzie
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Notă: concentrațiile finale ale flacoanelor de concentrații diferite NU sunt aceleași după reconstituire.

1. Utilizați o pungă de perfuzie preumplută cu 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
2. Aspirați volumul necesar de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) din punga de perfuzie preumplută și aruncați-l (consultați tabelul 3). Ignorați orice volum suplimentar din punga de perfuzie.

3. Adăugați soluție (stabilizator).
 - Pentru a amorsa punga de perfuzie, transferați 13 ml de soluție (stabilizator) în punga de perfuzie care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
 - Omogenizați conținutul pungii cu mișcări ușoare, pentru a evita formarea de spumă. **Nu agitați.**
4. Adăugați IMDYLLTRA reconstituit.
 - Transferați volumul necesar de IMDYLLTRA reconstituit în punga de perfuzie stabilizată care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și soluția (stabilizatorul). A se vedea tabelul 3.
 - Omogenizați conținutul pungii cu mișcări ușoare, pentru a evita formarea de spumă. **Nu agitați.**
5. Evacuați aerul din punga de perfuzie folosind o seringă goală, pentru a evita formarea de spumă.
6. Amorsați linia de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu produsul final preparat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Mod de administrare

Linia de perfuzie pentru premedicație poate fi utilizată pentru IMDYLLTRA. Trebuie efectuată o spălare a liniei de perfuzie, între administrarea medicamentelor concomitente și administrarea IMDYLLTRA.

Administrați întregul conținut de tarlatamab ca perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, cu debit constant, utilizând o pompă de perfuzie. Pompa trebuie să fie programabilă, blocabilă, neelastomerică și să aibă o alarmă.

Linia de perfuzie este amorsată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) SAU cu preparatul tarlatamab final.

IMDYLLTRA trebuie administrat prin perfuzie cu durată de 1 oră, cu un debit de perfuzare de 250 ml/oră.

După finalizarea perfuziei cu IMDYLLTRA, linia de perfuzie intravenoasă trebuie spălată timp de 3-5 minute utilizând soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Condiții de depozitare și termen de valabilitate

Flaconul sigilat

4 ani.

Soluția diluată pentru perfuzie intravenoasă (pungă de perfuzie)

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru o durată de 28 zile de păstrare la temperaturi între 2 °C și 8 °C și de 8 ore la temperaturi între 20 °C și 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de depozitare în vederea întrebuițării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi între 2 °C și 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Timpul de depozitare include timpul total permis de la momentul reconstituirii primului flacon până la sfârșitul administrării. După scoaterea din frigider, lăsați punga de perfuzie să ajungă la temperatura camerei și finalizați administrarea soluției perfuzabile diluate de IMDYLLTRA în timpul permis în condițiile de depozitare la temperatura camerei (luând în calcul inclusiv timpul de perfuzare). Dacă punga de perfuzie cu tarlatamab pregătită nu este administrată în intervalele de timp și la temperaturile indicate, aceasta trebuie aruncată; nu trebuie refrigerată din nou.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.