

IMDELLTRA[®]

(tarlatamabe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.
Pó Liofilizado para Solução Injetável
1 mg e 10 mg

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE



IMDELLTRA®
tarlatamabe

APRESENTAÇÕES

IMDELLTRA (tarlatamabe) é um pó liofilizado fornecido da seguinte forma:

- embalagem de 1 mg que contém 1 frasco-ampola de IMDELLTRA 1 mg e 2 frasco-ampolas de Solução Estabilizante IV de 7 ml.
- embalagem de 10 mg que contém 1 frasco-ampola de IMDELLTRA 10 mg e 2 frascos-ampola de Solução Estabilizante IV de 7 ml.

Não utilize a solução estabilizante IV (SEIV) para reconstituição do IMDELLTRA

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de uso único contém:

	1 mg*	10 mg**
tarlatamabe.....	1 mg	10 mg
Excipientes: Ácido L-glutâmico, sacarose, polissorbato 80 e hidróxido de sódio	q.s	q.s.

* Após reconstituição com 1,3 ml de água estéril para injeção, o volume total de entrega é de 1,1 ml do produto reconstituído em uma concentração de 0,9 mg/ml de tarlatamabe.

** Após reconstituição com 4,4 ml de água estéril para injeção, o volume total de entrega é de 4,2 ml do produto reconstituído em uma concentração de 2,4 mg/ml de tarlatamabe.

Cada frasco-ampola de solução estabilizante para infusão contém:

	7 mL
Excipientes: ácido cítrico monoidratado, cloridrato de lisina, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para injeção	q.s

ADVERTÊNCIA: SÍNDROME DE LIBERAÇÃO DE CITOCINAS e TOXICIDADE NEUROLÓGICA incluindo SÍNDROME DE NEUROTOXICIDADE ASSOCIADA A CÉLULAS EFETORAS IMUNES

A síndrome de liberação de citocinas (SLC), incluindo reações fatais ou de risco à vida, pode ocorrer em pacientes recebendo IMDELLTRA. Inicie o IMDELLTRA usando o cronograma de administração gradual da dose para reduzir a incidência e a gravidade da SLC. Suspenda o IMDELLTRA, até que a SLC se resolva ou descontinue permanentemente, com base na gravidade (vide "8. POSOLOGIA E MODO DE USO" e "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Toxicidade neurológica e a Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS), incluindo reações fatais ou de ameaça à vida, pode ocorrer em pacientes recebendo IMDELLTRA. Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de toxicidade neurológica, incluindo ICANS, durante o tratamento e trate-os prontamente. Suspenda o IMDELLTRA até que a ICANS seja resolvida ou descontinue permanentemente, com base na gravidade (vide "8. POSOLOGIA E MODO DE USO" e "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

IMDELLTRA é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de pequenas células em estágio extenso (CPPC-EE) com progressão da doença durante ou após quimioterapia à base de platina.

Esse medicamento foi registrado por meio de um procedimento especial, conforme previsão da Resolução RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, considerando a raridade da doença para a qual está indicado e a condição séria debilitante que representa. Dados complementares e provas adicionais ainda serão submetidos à Anvisa, após a concessão do registro do medicamento. A revisão desses novos dados pela Anvisa poderá implicar a alteração das informações descritas nesta bula, ou mesmo a alteração do status de registro do medicamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O tarlatamabe é uma molécula biespecífica ativadora de células T que se liga a DLL3, expresso na superfície das células tumorais, e a CD3, expresso na superfície das células T. O tarlatamabe é produzido usando a tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês. É composto por 982 aminoácidos e tem um peso molecular de aproximadamente 105 quilodaltons.

Classe farmacológica: molécula biespecífica ativadora de células T

Código ATC: L01FX33

DeLLphi-304

A eficácia do IMDELLTRA foi avaliada no DeLLphi-304 (NCT05740566), um ensaio multicêntrico, randomizado e aberto. Os pacientes elegíveis deveriam ter CPPC com progressão da doença após tratamento com quimioterapia à base de platina, com ou sem anticorpo anti-PD-(L)1. Os pacientes deveriam ter um Índice de desempenho de ECOG de 0 ou 1 e pelo menos uma lesão mensurável de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1). Pacientes com metástases cerebrais sintomáticas ou imunodeficiência ativa não eram elegíveis.

Um total de 509 pacientes foram randomizados 1:1 para receber IMDELLTRA (N = 254) em uma dose inicial de 1 mg no Dia 1 do Ciclo 1 seguido por 10 mg nos Dias 8, 15 e a cada 2 semanas a partir de então, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou escolha do investigador de quimioterapia padrão de tratamento (SOC) (N = 255) (topotecano [73%], lurbinectedina [18%] ou anrubicina [9%]) até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. A randomização foi estratificada por exposição prévia ao anti-PD-(L)1 (sim versus não), status de sensibilidade à platina (intervalo livre de quimioterapia (CFI) \geq 180 dias, $<$ 180 a \geq 90 dias ou $<$ 90 dias), presença (anterior ou

atual) de metástases cerebrais (sim versus não) e escolha do investigador do padrão de tratamento (topotecano/anrubicina versus lurbinectina).

A idade média foi de 65 anos (intervalo: 20 a 86); 52% tinham 65 anos ou mais; 69% eram do sexo masculino; 57% eram brancos, 40% asiáticos, 1,4% eram de outras raças ou não informaram a raça, 1% eram negros ou afro-americanos, 0,4% eram índios americanos ou nativos do Alasca; 32% tinham PS de ECOG de 0 e 67% PS de ECOG de 1; 100% tinham doença em estágio extenso no início do estudo, dos quais 91% tinham doença metastática; 45% tinham metástases cerebrais no início do estudo; 35% tinham metástases hepáticas no início do estudo. Sessenta e nove por cento (69%) dos pacientes eram ex-fumantes, 21% eram fumantes atuais e 11% nunca fumaram. Todos os pacientes receberam terapia prévia com platina; 71% receberam terapia prévia com anti-PD-(L)1; 223 pacientes (44%) tiveram intervalo livre de quimioterapia < 90 dias após o término da terapia de primeira linha com platina, enquanto 286 pacientes (56%) tiveram intervalo livre de quimioterapia ≥ 90 dias.

A principal medida de resultado de eficácia foi a sobrevida global (OS). As principais medidas de resultados de eficácia secundária incluíram a sobrevida livre de progressão (SLP) com base na avaliação do investigador de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos Versão 1.1 (RECIST 1.1) e resultados selecionados relatados pelos pacientes.

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

Tabela 1. Resultados de eficácia para pacientes com CPPC que receberam IMDELLTRA

Parâmetro de eficácia	IMDELLTRA (N = 254)	Padrão de tratamento (N = 255)
Sobrevida global (OS)		
Mortes (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Mediana em meses (IC de 95%)	13,6 (11,1, NE)	8,3 (7,0, 10,2)
Razão de risco ^b (IC de 95%)	0,60 (0,47, 0,77)	
Valor de p ^c	< 0,001	
Sobrevida livre de progressão (SLP)^d		
Eventos (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Mediana em meses (IC de 95%)	4,2 (3,0, 4,4)	3,2 (2,9, 4,2)
Razão de risco ^b (IC de 95%)	0,72 (0,59, 0,88)	
valor de p ^c	< 0,001	

^a de acordo com as estimativas de Kaplan-Meier

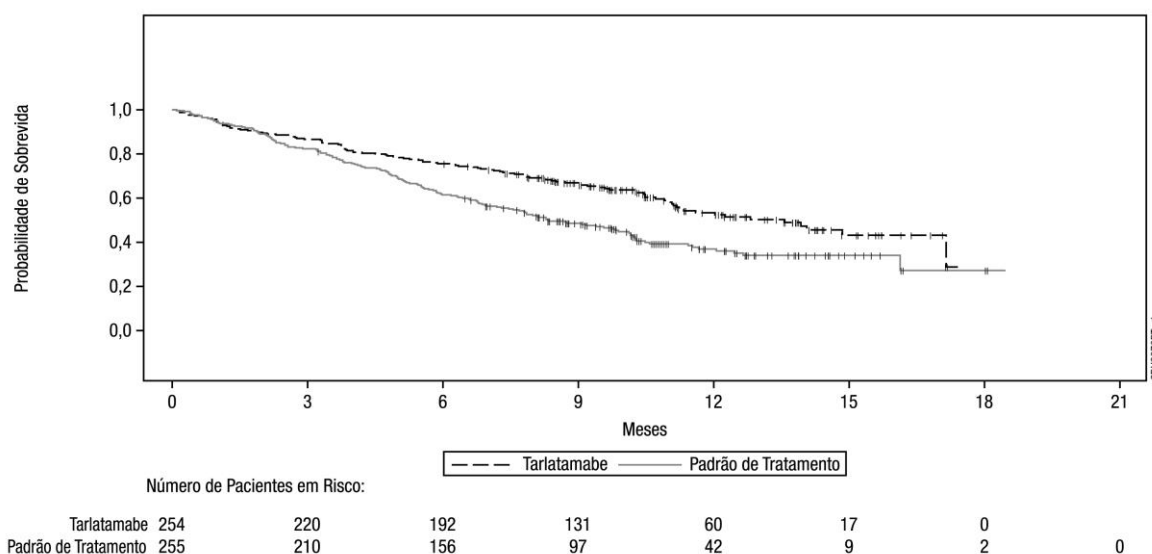
^b Taxa de risco com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

^c Valor de p com base no teste de log-rank estratificado

^d SLP com base na avaliação do investigador de acordo com RECIST 1.1

Em uma análise de subgrupo exploratória pré-especificada, a HR para SG foi semelhante entre pacientes com intervalo livre de quimioterapia (CFI) < 90 dias (n = 223) e pacientes com CFI ≥ 90 dias (n = 286), com HR de 0,60 (IC de 95%: 0,43, 0,84) e 0,65 (IC de 95%: 0,45, 0,93), respectivamente.

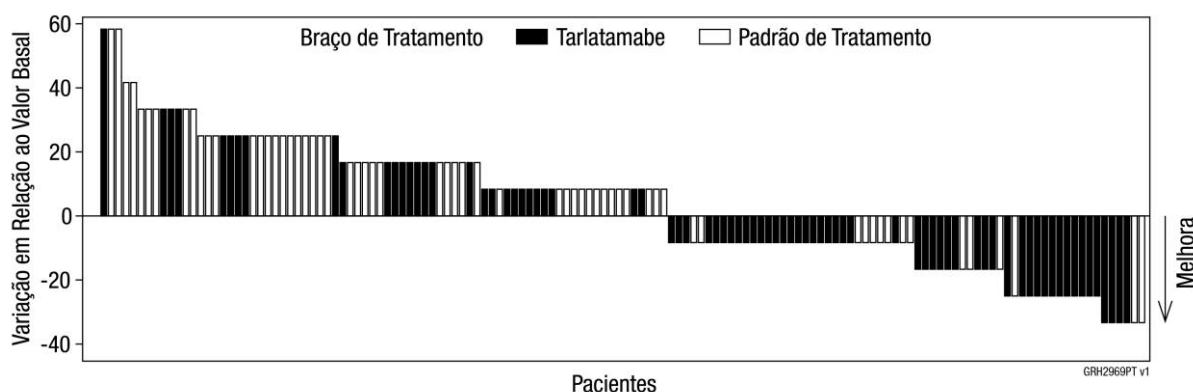
Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevida geral em ITT no DeLLphi-304



A análise da melhora na dispneia, em relação à avaliação basal, foi realizada conforme o EORTC QLQ-C30 e o EORTC QLQ-LC13 na semana 18 e demonstrou uma melhora estatisticamente significativa nos pacientes randomizados para IMDELLTRA em comparação com SOC. Na semana 18, 149 pacientes (59%) randomizados para IMDELLTRA e 116 (45%) pacientes randomizados para SOC ainda estavam em tratamento, e as taxas de adesão foram de 79% e 76%, respectivamente, nesse momento.

A Figura 2 mostra a melhora no sintoma de dispneia na semana 18, em relação à avaliação basal, nos pacientes avaliados (n = 116 para IMDELLTRA, n = 88 para SOC). Dois pacientes com um valor do início do estudo ausente, ambos do grupo do IMDELLTRA, não estão incluídos no gráfico em cascata. Os pacientes sem alteração na pontuação de dispneia não estão representados graficamente na Figura 2 (n = 38 para IMDELLTRA, n = 26 para SOC).

Figura 2: Gráfico em cascata da alteração do início do estudo na dispneia (pontuação composta) na semana 18



DeLLphi-301

A eficácia do IMDELLTRA foi avaliada no DeLLphi-301 [NCT05060016], um estudo clínico fase 2, aberto, multicêntrico e de múltiplas coortes. Os pacientes elegíveis deveriam ter CPPC recidivado/refratário com progressão da doença após receberem tratamento anterior com quimioterapia à base de platina e pelo menos uma outra linha de terapia, status performance ECOG de 0 ou 1 e pelo menos uma lesão mensurável, conforme definido pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1). O estudo clínico excluiu pacientes com metástases cerebrais sintomáticas, evidência de doença pulmonar intersticial ou pneumonite não infecciosa e imunodeficiência ativa.

Um total de 99 pacientes recebeu IMDELLTRA por via intravenosa em uma dose inicial de 1 mg no Dia 1 do Ciclo 1, seguido de 10 mg nos Dias 8, 15 e a cada 2 semanas depois disso, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

As características da população do estudo foram: idade média de 64 anos (intervalo: 35 a 82); 48% dos pacientes \geq 65 anos e 10% dos pacientes \geq 75 anos; 72% do sexo masculino; 58% brancos, 41% asiáticos; 1% hispânicos ou latinos; e 74% tinham ECOG 1.

Noventa e sete por cento dos pacientes tinham doença metastática no início do estudo; 22% tinham metástases cerebrais no início do estudo; e 92% eram ex-fumantes/fumantes atuais. Todos os pacientes receberam quimioterapia prévia à base de platina (mediana de duas linhas); 74% receberam terapia anti-PD-(L)1 prévia (incluindo 59% que receberam terapia anti-PD-(L)1 em combinação com quimioterapia à base de platina na linha de frente); 51% receberam inibidor de topoisomerase I prévio (incluindo 20% que receberam topotecano). O status de sensibilidade à platina, definido pelo tempo de progressão após a primeira linha de terapia com platina, era conhecido em 69/99 pacientes. Vinte e sete pacientes (27%) tinham CPPC resistente à platina, definido como tempo para progressão < 90 dias após a terapia de primeira linha com platina, enquanto 42 pacientes (42%) tinham CPPC sensível à platina.

As avaliações dos tumores foram realizadas a cada 6 semanas durante as primeiras 48 semanas e, posteriormente, a cada 12 semanas. As principais medidas de resultados de eficácia foram a taxa de resposta global (ORR) e a duração da resposta (DOR), conforme avaliado pela Análise Central Independente Cega (BICR) de acordo com RECIST v1.1.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados de eficácia para DeLLphi-301

Parâmetro de eficácia	IMDELLTRA (N = 99)
Taxa de resposta geral (ORR)	
ORR, % (IC 95%) ^a	40 (31, 51)
Resposta completa, n (%)	2 (2)
Resposta parcial, n (%)	38 (38)
Duração da resposta (DOR)^a	
Mediana ^b , meses (intervalo)	9,7 (2,7, 20,7+)
Duração \geq 6 meses ^c , %	68
Duração \geq 12 meses ^c , %	40

^a Avaliado pela Revisão Central Independente Cega, IC = intervalo de confiança

^b Mediana baseada na estimativa de Kaplan-Meier.

^c Com base na duração da resposta observada.

Dos 69 pacientes com dados disponíveis sobre o status de sensibilidade à platina, a ORR foi de 52% (IC de 95%: 32, 71) em 27 pacientes com CPPC resistente à platina e 31% (IC de 95%: 18, 47) em 42 pacientes com CPPC sensível à platina.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O tarlatamabe é uma molécula biespecífica ativadora de células T que se liga à DLL3, expresso na superfície das células tumorais e CD3 expresso na superfície das células T. O tarlatamabe provoca a ativação das células T, a liberação de citocinas inflamatórias e a lise das células que expressam DLL3. O tarlatamabe teve atividade antitumoral em modelos de camundongo de CPPC.

Farmacodinâmica

Relações entre exposição e resposta

Não há relações entre exposição e resposta clinicamente significativas para a eficácia no intervalo de exposição observado entre tarlatamabe 10 mg e 100 mg (10 vezes a maior dose recomendada aprovada).

Existe uma relação de exposição e resposta entre a exposição ao tarlatamabe e a neutropenia ou toxicidade neurológica, incluindo ICANS, com um risco maior de qualquer grau de neutropenia ou toxicidade neurológica, incluindo ICANS, com exposição mais alta.

Citocinas séricas

A elevação transitória das citocinas séricas IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, e IFN- γ foi observada em uma administração de dose de tarlatamabe de 0,3 mg e acima. O pico de elevação das citocinas foi geralmente observado 24 horas após a dose inicial de IMDELLTRA a 1 mg no Dia 1 do Ciclo 1 e geralmente retornou aos níveis do início do estudo antes da próxima infusão no Dia 8 do Ciclo 1.

Farmacocinética

Os dados farmacocinéticos do tarlatamabe em pacientes com CPPC na administração de dose recomendada aprovada são apresentados como média (CV%), salvo indicação em contrário. A exposição ao tarlatamabe aumenta de maneira proporcional à dose no intervalo de dose de 1 mg a 100 mg (10 vezes a dose recomendada mais alta aprovada) a cada duas semanas. O estado de equilíbrio do tarlatamabe é alcançado no Dia 15 do Ciclo 2. Os parâmetros farmacocinéticos são resumidos para a dose recomendada de IMDELLTRA na Tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros farmacocinéticos do tarlatamabe

	Parâmetro		
	C _{méd} (ng/mL)	C _{máx} (ng/mL)	C _{mínimo} (ng/mL)
Primeira dose escalonada 1 mg	106 (26%)	314 (35%)	49 (35%)
Primeira dose do tratamento: 10 mg	1.100 (26%)	3.190 (35%)	517 (36%)
Estado de equilíbrio: 10 mg a cada 2 semanas	1.040 (37%)	3.640 (35%)	472 (62%)

Distribuição

O volume de distribuição estável do tarlatamabe é de 8,5 L (33%).

Metabolismo

Espera-se que o tarlatamabe seja metabolizado em pequenos peptídeos por vias catabólicas.

Eliminação

A meia-vida de eliminação terminal do tarlatamabe é de 11 dias (31%) com uma depuração sistêmica estimada de 0,7 L/dia (34%).

Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do tarlatamabe com base na idade (20 a 86 anos), peso corporal (35 a 149 kg), sexo, raça (68% brancos e 27% asiáticos), comprometimento renal leve ou moderado (TFGe 30 a < 90 mL/min) ou comprometimento hepático leve (bilirrubina total \leq limite superior do normal (LSN) e AST > LSN).

Os efeitos da insuficiência renal grave (TFGe 15 a < 30 mL/min), doença renal em estágio terminal (TFGe < 15 mL/min) ou insuficiência hepática moderada a grave (bilirrubina total > 1,5 x LSN e qualquer AST) sobre a farmacocinética do tarlatamabe são desconhecidos.

Efeitos de tarlatamabe nos substratos de CYP450

O tarlatamabe causa a liberação transitória de citocinas que podem suprimir as enzimas CYP450 e pode resultar em um aumento na exposição de substratos de CYP concomitantes durante e até 14 dias depois da ocorrência da síndrome de liberação de citocinas

Imunogenicidade

A incidência observada de anticorpos anti-medicamentos (ADA) é altamente dependente da sensibilidade e da especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos de ensaio impedem comparações significativas da incidência de ADA nos estudos descritos abaixo com a incidência de ADA em outros estudos, incluindo os do tarlatamabe ou de outros produtos tarlatamabe.

Durante o período máximo de tratamento de 3 anos, durante o qual a presença de ADA foi avaliada no DeLLphi-300, DeLLphi-301 e DeLLphi-304, 8% (36/445) dos pacientes que receberam a dose completa e a dose adicional recomendada de IMDELLTRA desenvolveram ADA decorrente do tratamento. No DeLLphi-301 e no DeLLphi-304, que incluíram avaliações de anticorpos neutralizantes, 38% (11/29) dos pacientes que desenvolveram ADA emergente do tratamento também desenvolveram anticorpos neutralizantes. ADA resultou em um aumento de 14% na depuração do tarlatamabe. Devido à baixa ocorrência de ADA, o efeito desses anticorpos sobre a farmacocinética, a farmacodinâmica, a segurança e a eficácia do tarlatamabe é desconhecido.

4. CONTRAINDICAÇÕES

IMDELLTRA é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tarlatamabe ou a qualquer componente da formulação do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome da liberação de citocinas (SLC)

O IMDELLTRA pode causar síndrome de liberação de citocinas (SLC), incluindo reações com risco à vida ou fatais.

Na população de segurança agrupada [vide 9. REAÇÕES ADVERSAS], a SLC ocorreu em 57% (268/473) dos pacientes que receberam IMDELLTRA, incluindo 39% de Grau 1, 15% de Grau 2, 1,7% de Grau 3 e 0,2% de Grau 4. A SLC recorrente ocorreu em 24% dos pacientes tratados com IMDELLTRA, incluindo 20% de Grau 1 e 3,4% de Grau 2; um paciente apresentou recorrência de Grau 3.

Entre os 268 pacientes que apresentaram SLC, 73% tiveram SLC após a primeira dose, 60% tiveram SLC após a segunda dose e 15% tiveram SLC após a terceira dose ou doses posteriores. Após as infusões dos Dias 1, 8 e 15 do Ciclo 1, 24%, 8% e 1% dos pacientes apresentaram SLC de Grau ≥ 2 , respectivamente. A partir do ciclo 2, 1,5% dos pacientes apresentaram SLC de Grau ≥ 2 . Dos pacientes que apresentaram SLC, 31% receberam esteroides e 10% precisaram de tocilizumabe. O tempo mediano para o início de SLC de todos os graus a partir da dose mais recente de IMDELLTRA foi de 16 horas (intervalo: início da infusão a 15 dias). O tempo mediano até o início da SLC de Grau ≥ 2 a partir da dose mais recente de IMDELLTRA foi de 15 horas (intervalo: início da infusão até 15 dias).

Os sinais e sintomas clínicos da SLC incluem pirexia, hipotensão, taquicardia, cefaleia, hipóxia, náusea e vômitos. As complicações possivelmente fatais da SLC podem incluir disfunção cardíaca, síndrome da angústia respiratória aguda, toxicidade neurológica, insuficiência renal e/ou hepática e coagulação intravascular disseminada (CIVD).

Administre IMDELLTRA seguindo a administração de dose escalonada recomendada e administre medicamentos concomitantes antes e depois das infusões de IMDELLTRA do Dia 1 do Ciclo 1 e do Dia 8 do Ciclo 1, conforme descrito na Tabela 5, para reduzir o risco de SLC [vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USO]. Administre IMDELLTRA em um estabelecimento de saúde apropriado, equipado para monitorar e gerenciar a SLC. Certifique-se de que os pacientes estejam bem hidratados antes da administração de IMDELLTRA.

Monitore atentamente os pacientes quanto a sinais e sintomas de SLC durante o tratamento com IMDELLTRA. Ao primeiro sinal de SLC, interrompa imediatamente a infusão de IMDELLTRA, avalie se o paciente deve ser hospitalizado e institua cuidados de suporte, com base na gravidade. Suspenda ou descontinue permanentemente o IMDELLTRA, com base na gravidade [vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USO]. Aconselhe os pacientes e cuidadores a procurarem atendimento médico caso ocorram sinais ou sintomas de SLC.

Toxicidade neurológica incluindo ICANS

O IMDELLTRA pode causar toxicidade neurológica com risco de vida ou fatal, incluindo ICANS.

Na população de segurança agrupada [vide 9. REAÇÕES ADVERSAS], a toxicidade neurológica ocorreu em 65% dos pacientes que receberam IMDELLTRA, com eventos de grau 3 ou superior em 7% dos pacientes, incluindo eventos fatais em 0,2%. As toxicidades neurológicas mais frequentes foram disgeusia (34%), dor de cabeça (17%), neuropatia periférica (9%), tontura (9%) e insônia (8%).

A incidência de sinais e sintomas consistentes com ICANS foi de 10% nos pacientes tratados com IMDELLTRA, incluindo eventos com os termos preferenciais: ICANS (4,7%), fraqueza muscular (3,2%), distúrbio cognitivo (0,6%), afasia (0,6%), nível de consciência deprimido (0,4%), convulsões (0,4%), encefalopatia (0,4%) e leucoencefalopatia (0,2%). Houve uma reação fatal de ICANS [vide 9. REAÇÕES ADVERSAS]. ICANS recorrente ocorreu em 1,5% dos pacientes. Dos pacientes que apresentaram ICANS, a maioria apresentou o evento após o Dia 1 do Ciclo 1 (2,5%) e o Dia 8 do Ciclo 1 (3,6%). Após as infusões dos Dias 1, 8 e 15, 1,3%, 1,3% e 0,4% dos pacientes apresentaram ICANS de Grau ≥ 2 , respectivamente. A ICANS pode ocorrer várias semanas após administração do IMDELLTRA. O tempo médio para o início de ICANS a partir da primeira dose do IMDELLTRA foi de 16 dias (intervalo: 1 a 862 dias). O tempo médio para a resolução da ICANS foi de 4 dias (intervalo: 1 a 40 dias).

O início da ICANS pode ser concomitante à SLC, após a resolução da SLC ou na ausência de SLC. Os sinais e sintomas clínicos da ICANS podem incluir, dentre outros, estado confusional, nível de consciência deprimido, desorientação, sonolência, letargia e bradifrenia.

Os pacientes que recebem IMDELLTRA correm o risco de reações adversas neurológicas e ICANS que resultam em nível de consciência deprimido. Aconselhe os pacientes a não dirigir e não se envolver em ocupações ou atividades de risco, como operar máquinas pesadas ou possivelmente perigosas, até que os sintomas neurológicos desapareçam.

Monitore atentamente os pacientes quanto a sinais e sintomas de toxicidade neurológica e ICANS durante o tratamento com IMDELLTRA. Ao primeiro sinal de ICANS, interrompa imediatamente a infusão, avalie o paciente e forneça terapia de suporte com base na gravidade.

Suspenda ou descontinue permanentemente o IMDELLTRA com base na gravidade [vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USO].

Citopenias

IMDELLTRA pode causar citopenias, incluindo neutropenia, trombocitopenia e anemia.

Na população de segurança agrupada, [vide 9. REAÇÕES ADVERSAS] com base em dados laboratoriais, a diminuição de neutrófilos ocorreu em 16% dos pacientes, incluindo 9% de Grau 3 ou 4. O tempo mediano para o início da contagem reduzida de neutrófilos de Grau 3 ou 4 foi de 41 dias (intervalo: 2 a 306 dias). A diminuição de plaquetas ocorreu em 30%, incluindo 2,2% de Grau 3 ou 4. O tempo mediano para o início da redução de plaquetas de Grau 3 ou 4 foi de 67 dias (intervalo: 3 a 420 dias). A diminuição da hemoglobina ocorreu em 56% dos pacientes, incluindo 4,7% de Grau 3 ou 4.

A neutropenia febril foi relatada como um evento adverso em 1,5% dos pacientes tratados com IMDELLTRA.

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de citopenias. Realize hemograma completo antes do tratamento com todas as doses de IMDELLTRA, até o Dia 15 do Ciclo 5 e, em seguida, antes da administração de IMDELLTRA no Dia 1 de cada ciclo, começando com o Ciclo 6. Com base na gravidade das citopenias, suspenda temporariamente ou descontinue permanentemente IMDELLTRA [vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USO].

Infecções

O IMDELLTRA pode causar infecções sérias, incluindo infecções de risco à vida e fatais.

Na população de segurança agrupada, [vide 9. REAÇÕES ADVERSAS], infecções, incluindo infecções oportunistas, ocorreram em 43% dos pacientes que receberam IMDELLTRA, incluindo 14% de Grau 3 ou Grau 4. As infecções mais frequentes foram pneumonia (11%), infecção do trato urinário (9%), COVID-19 (6%), infecção do trato respiratório superior (4,7%), infecção do trato respiratório (4%), infecção por cândida (2,1%), candidíase oral (2,1%) e nasofaringite (2,1%)

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção antes e durante o tratamento com IMDELLTRA e administre conforme clinicamente indicado. Suspenda ou descontinúe permanentemente o IMDELLTRA, com base na gravidade [vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USO].

Hepatotoxicidade

IMDELLTRA pode causar hepatotoxicidade.

Na população de segurança agrupada [vide 9. REAÇÕES ADVERSAS], com base nos dados laboratoriais, ocorreu a elevação de ALT em 39% dos pacientes que receberam IMDELLTRA, incluindo 2,5% de ALT de Grau 3 ou 4. A AST elevada ocorreu em 43% dos pacientes, incluindo 3,2% de Grau 3 ou 4. A bilirrubina elevada ocorreu em 16% dos pacientes, incluindo 1,3% de Grau 3 ou 4 [vide 9. REAÇÕES ADVERSAS]. A elevação das enzimas hepáticas pode ocorrer com ou sem SLC concomitante. Monitore as enzimas hepáticas e a bilirrubina antes do tratamento com IMDELLTRA, e conforme clinicamente indicado. Suspenda ou descontinúe permanentemente o IMDELLTRA com base na gravidade [vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USO].

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes de cada dose e conforme clinicamente indicado

Hipersensibilidade

Foram relatadas reações de hipersensibilidade em pacientes tratados com IMDELLTRA, incluindo eventos graves raros.

Os sinais e sintomas clínicos de hipersensibilidade podem incluir, dentre outros, erupção cutânea e broncoespasmo. Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipersensibilidade durante o tratamento com IMDELLTRA e controle conforme clinicamente indicado. Suspenda ou considere a descontinuação permanente de IMDELLTRA, com base na gravidade. [vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USO].

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da fertilidade

Nenhum estudo de carcinogenicidade nem de genotoxicidade foi realizado com o tarlatamabe.

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos do tarlatamabe na fertilidade.

Populações especiais

Toxicidade embriofetal

Com base em seu mecanismo de ação, IMDELLTRA pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. Informe as pacientes sobre o possível risco para o feto. Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com IMDELLTRA e por 2 meses após a última dose.

Gravidez

Resumo dos riscos

Com base em seu mecanismo de ação, o IMDELLTRA pode causar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas [vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS]. Não há dados disponíveis sobre o uso de IMDELLTRA em mulheres grávidas para informar um risco associado ao medicamento.

Em um estudo de reprodução animal, uma molécula substituta murina administrada por via intravenosa a camundongos prenhes atravessou a barreira placentária.

O tarlatamabe causa ativação de células T e liberação de citocinas; a ativação imunológica pode comprometer a manutenção da gravidez.

Sabe-se que a imunoglobulina G (IgG) humana e as proteínas que compreendem domínios cristalizáveis de fragmentos derivados de IgG (Fc) atravessam a barreira placentária. Portanto, o IMDELLTRA tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Informe as mulheres sobre o possível risco para o feto.

Na população geral dos EUA, o risco de base estimado de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% - 4% e 15% - 20%, respectivamente.

Dados

Dados sobre animais

Não foram realizados estudos de reprodução animal com o tarlatamabe. Em um estudo de toxicidade do desenvolvimento embriofetal, uma molécula substituta murina foi administrada por via intravenosa a camundongos prenhes durante o período de organogênese. A molécula substituta atravessou a barreira placentária e não causou toxicidade materna, toxicidade embriofetal nem teratogenicidade.

Categoria B para gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Resumo dos riscos

Não há dados sobre a presença de tarlatamabe no leite humano ou sobre os efeitos na criança amamentada ou na produção de leite. Sabe-se que a IgG materna está presente no leite humano. Os efeitos da exposição gastrointestinal local e da exposição sistêmica limitada da criança amamentada ao IMDELLTRA são desconhecidos. Devido ao potencial de reações adversas graves em uma criança amamentada, aconselhe as pacientes a não amamentar durante o tratamento com IMDELLTRA e por 2 meses após a última dose.

Uso contraindicado na amamentação ou na doação de leite humano:

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

O IMDELLTRA pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida.

Teste de gravidez

Verifique o status da gravidez em mulheres com potencial reprodutivo, antes de iniciar o IMDELLTRA.

Contracepção

Mulheres

Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com IMDELLTRA e por 2 meses após a última dose.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia do IMDELLTRA em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

Uso geriátrico

Dos 473 pacientes com CPPC que receberam IMDELLTRA a 10 mg como um agente único 51% tinham 65 anos ou mais e 11% tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças gerais na farmacocinética, na segurança ou na eficácia do IMDELLTRA entre pacientes mais velhos (≥ 65 anos de idade) e pacientes mais jovens.

Comprometimento hepático

Com base nos resultados farmacocinéticos da população, não é necessário o ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. O IMDELLTRA não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave.

Comprometimento renal

Com base nos resultados farmacocinéticos da população, não é necessário o ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. O IMDELLTRA não foi estudado em pacientes com comprometimento renal grave.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos dos efeitos do IMDELLTRA sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, devido a possíveis eventos neurológicos associados a ICANS, depois da infusão do IMDELLTRA, aconselhe os pacientes a não dirigir e não se envolver em ocupações ou atividades perigosas, como operar máquinas pesadas ou possivelmente perigosas, no caso de qualquer sintoma neurológico, até que eles desapareçam.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com IMDELLTRA. O início do tratamento com IMDELLTRA causa liberação transitória de citocinas que podem suprimir as enzimas CYP450 e pode resultar em exposições elevadas dos substratos de CYP concomitantes. Em pacientes que estejam recebendo concomitantemente substratos de CYP450, particularmente aqueles com um índice terapêutico estreito, monitore eventos adversos conhecidos. Ajuste a dose do medicamento concomitante conforme necessário.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene os frasco-ampolas de IMDELLTRA e da Solução Estabilizante IV na embalagem original em geladeira (2 °C a 8 °C) e protegidos da luz, até o momento do uso. Não congelar.

Prazo de validade: 36 meses.

As informações na Tabela 4 indicam o tempo de armazenamento da bolsa de infusão preparada com IMDELLTRA.

Tabela 4. Tempo máximo de armazenamento

	Temperatura ambiente Até 30 °C	Em geladeira 2 °C a 8 °C
Bolsa de infusão preparada com IMDELLTRA	4 horas*	7 dias*

*O tempo de armazenamento inclui o tempo total permitido desde o momento da reconstituição do frasco até o fim da administração. Se a infusão não for administrada imediatamente, armazene a solução diluída de IMDELLTRA sob refrigeração, conforme especificado na Tabela 4. Depois de retirada da refrigeração, aguarde a bolsa de infusão atingir a temperatura ambiente e complete a administração da solução de infusão diluída de IMDELLTRA em até 4 horas (incluindo o tempo de infusão). Se a bolsa de infusão preparada com IMDELLTRA não for administrada nos prazos e temperaturas indicados, ela deve ser descartada; não deve ser refrigerada novamente. A reconstituição e a diluição devem ocorrer em condições assépticas controladas e validadas.

IMDELLTRA (tarlatamabe) injetável é um pó liofilizado estéril, sem conservantes, de cor branca a ligeiramente amarelada, fornecido da seguinte forma:

- embalagem de 1 mg que contém 1 frasco-ampola de dose única de 1 mg de IMDELLTRA e 2 frascos-ampola de 7 mL de solução intravenosa estabilizante.
- embalagem de 10 mg que contém 1 frasco-ampola de dose única de 10 mg de IMDELLTRA e 2 frascos-ampola de 7 mL de solução intravenosa estabilizante.

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: consulte embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USO

Informações importantes sobre a dosagem e administração

- Administre IMDELLTRA de acordo com o esquema e dose gradual da Tabela 5 para reduzir a incidência e a gravidade da síndrome de liberação de citocinas (SLC).
- Avalie o hemograma completo, as enzimas hepáticas e a bilirrubina antes da administração de todas as doses de IMDELLTRA até o Dia 15 do Ciclo 5 e, em seguida, antes da administração de IMDELLTRA no Dia 1 de cada ciclo, a partir do Ciclo 6. Avaliações mais frequentes podem ser necessárias, se clinicamente indicado. [vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES]
- Certifique-se de que o paciente esteja bem hidratado antes da administração de IMDELLTRA. [vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES]
- Para o Ciclo 1, administre os medicamentos concomitantes recomendados na Tabela 7 antes e depois das infusões de IMDELLTRA do Dia 1 do Ciclo 1 e do Dia 8 do Ciclo 1 para reduzir o risco de reações de SLC.
- O IMDELLTRA só deve ser administrado por um profissional de saúde qualificado com suporte médico adequado para gerenciar reações graves, como a SLC e a toxicidade neurológica, incluindo a síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunológicas (ICANS) [vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].
- Devido ao risco de SLC e toxicidade neurológica, incluindo ICANS, monitore os pacientes desde o início da infusão de IMDELLTRA por 22 a 24 horas no Dia 1 do Ciclo 1 e no Dia 8 do Ciclo 1 em um ambiente de saúde apropriado [vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].
- Recomende que os pacientes fiquem a no máximo 1 hora de um centro de saúde apropriado por um total de 48 horas a partir do início da infusão com IMDELLTRA após as doses do Dia 1 do Ciclo 1 e do Dia 8 do Ciclo 1, acompanhados por um cuidador.
- Informe o paciente e o cuidador sobre os sinais e sintomas da síndrome de liberação de citocinas (SLC) e da síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes (ICANS) antes da alta

Posologia

- Administre IMDELLTRA como uma infusão intravenosa por uma hora.
- O esquema de administração de dose gradual recomendado para IMDELLTRA é fornecido na Tabela 5. Administre o esquema e a dose gradual no Dia 1 do Ciclo 1 para reduzir a incidência e a gravidade da SLC.
- Após o esquema e a dose gradual no Dia 1 do Ciclo 1, administre IMDELLTRA a cada 2 semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Tabela 5. Cronograma e dose de administração recomendada de IMDELLTRA

Cronograma de dose	Dia	Dose de IMDELLTRA	Instruções de administração	Monitoramento recomendado
Cronograma de administração de dose gradual Ciclo 1	Dia 1 ^a	Dose gradual de ^a 1 mg	Administre o IMDELLTRA como uma infusão intravenosa de 1 hora em um estabelecimento de saúde apropriado.	Monitore os pacientes desde o início da infusão de IMDELLTRA por 22 a 24 horas no Dia 1 do Ciclo 1 e no Dia 8 do Ciclo 1 em um centro de saúde apropriado.
	Dia 8 ^a	10 mg ^a		Recomende que os pacientes permaneçam a no máximo 1 hora de um centro de saúde apropriado por um total de 48 horas a partir do início da infusão com IMDELLTRA, acompanhados por um cuidador.
	Dia 15	10 mg		Observe os pacientes por 6 a 8 horas após a infusão de IMDELLTRA ^b .
Ciclo 2	Dia 1 e 15	10 mg	Administre os medicamentos concomitantes recomendados antes e depois das infusões de IMDELLTRA do Dia 1 do Ciclo 1 e Dia 8 do Ciclo 1, conforme descrito na Tabela 7.	Observe os pacientes por 6 a 8 horas após a infusão de IMDELLTRA ^b .
Ciclos 3 e 4	Dia 1 e 15	10 mg		Observe os pacientes por 3 a 4 horas após a infusão de IMDELLTRA ^b .
Ciclo 5 e infusões posteriores	Dia 1 e 15	10 mg		Observe os pacientes por 2 horas após a infusão de IMDELLTRA ^b .

^a Administre os medicamentos concomitantes recomendados antes e depois das infusões de IMDELLTRA do Dia 1 do Ciclo 1 e Dia 8 do Ciclo 1, conforme descrito na Tabela 7.

^b O monitoramento prolongado em um centro de saúde não é necessário, a menos que o paciente apresente SLC de grau ≥ 2 , ICANS ou toxicidade neurológica durante tratamentos anteriores. Consulte as Tabelas 9 e 10 para recomendações de monitoramento.

Observação: vide a Tabela 8 para obter recomendações sobre o reinício do IMDELLTRA depois de atrasos na dose.

Administração

- O cateter intravenoso (IV) para administração de medicamentos concomitantes pode ser usado para administrar a infusão de IMDELLTRA.
- Para garantir a permeabilidade, lave o cateter IV durante 3 a 5 minutos usando cloreto de sódio a 0,9% para injeção.

- Administre o IMDELLTRA reconstituído e diluído como uma infusão intravenosa de 1 hora em uma taxa de fluxo constante usando uma bomba de infusão. A bomba deve ser programável, bloqueável, não elastomérica e ter um alarme. Lave a linha IV após o término da infusão de IMDELLTRA.
- A Tabela 6 fornece a duração e a taxa de infusão.

Tabela 6. Duração e taxa de infusão do IMDELLTRA

Duração da infusão para a preparação de 250 mL IV	Taxa de infusão
1 hora	250 mL/hora

Medicamentos concomitantes recomendados para a administração de IMDELLTRA no Dia 1 do Ciclo 1 e Dia 8 do Ciclo 1

Administre os medicamentos concomitantes recomendados para a administração de IMDELLTRA durante o Dia 1 do Ciclo 1 e Dia 8 do Ciclo 1, conforme apresentado na Tabela 7, para reduzir o risco da SLC [vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].

Tabela 7. Medicamentos concomitantes recomendados para a administração de IMDELLTRA no Dia 1 do Ciclo 1 e Dia 8 do Ciclo 1

Dia do tratamento	Medicamento	Administração
Dia 1 do Ciclo 1 e Dia 8 do Ciclo 1	Administre dexametasona a 8 mg via intravenosa (ou equivalente)	Em até 1 hora antes da administração de IMDELLTRA
	Administre 1 litro de solução salina normal via intravenosa durante 2 a 4 horas	Imediatamente após o término da infusão de IMDELLTRA

Reinício de IMDELLTRA após atraso da administração da dose

Se uma dose de IMDELLTRA for atrasada, reinicie a terapia com base na recomendação listada na Tabela 8 e retome o esquema de administração da dose de acordo. Administre os medicamentos concomitantes recomendados, conforme indicado na Tabela 7.

Tabela 8. Recomendações para reiniciar IMDELLTRA depois do atraso na administração da dose

Última dose administrada	Tempo desde a última dose administrada	Ação ^a
1 mg no Dia 1 do Ciclo 1	2 semanas ou menos (≤ 14 dias)	Administre IMDELLTRA 10 mg e depois retome o esquema e a dose planejados.
	Mais de 2 semanas (> 14 dias)	Administre a dose gradual de IMDELLTRA 1 mg. Se tolerado, aumente para 10 mg 1 semana depois. Em seguida, retome o esquema e a dose planejados.
10 mg no Dia 8 do Ciclo 1	3 semanas ou menos (≤ 21 dias)	Administre IMDELLTRA 10 mg e depois retome o esquema e a dose planejados.
	Mais de 3 semanas (> 21 dias)	Administre a dose gradual de IMDELLTRA 1 mg. Se tolerado, aumente para 10 mg 1 semana depois. Em seguida, retome o esquema e a dose planejados.
10 mg no Dia 15 do Ciclo 1 e nos Ciclos posteriores a cada 2 semanas	4 semanas ou menos (≤ 28 dias)	Administre IMDELLTRA 10 mg e depois retome o esquema e a dose planejados.
	Mais de 4 semanas (> 28 dias)	Administre a dose gradual de IMDELLTRA 1 mg. Se tolerado, aumente para 10 mg 1 semana depois. Em seguida, retome o esquema e a dose planejados.

^a Administre os medicamentos concomitantes recomendados antes e depois das infusões de IMDELLTRA do Dia 1 do Ciclo 1 e Dia 8 do Ciclo 1 e monitore os pacientes adequadamente

Modificações de dose IMDELLTRA e controle das reações adversas

Não é recomendada a redução da dose administrada de IMDELLTRA. Consulte a Tabela 9 e a Tabela 10 para ver o tratamento da SLC, toxicidade neurológica, incluindo ICANS, respectivamente, e a Tabela 11 para citopenias, infecções e outras reações adversas.

Síndrome da liberação de citocinas (SLC)

Realize o diagnóstico da SLC com base na apresentação clínica [vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES]. Avalie e trate outras causas de febre, hipóxia e hipotensão.

Se houver suspeita de SLC, faça o tratamento de acordo com as recomendações da Tabela 9. Monitore os pacientes com SLC de grau 2 ou superior (por ex., hipotensão que não responde a fluidos ou hipóxia que requer oxigênio complementar) com telemetria cardíaca contínua e oximetria de pulso.

Em caso de SLC grave ou de risco à vida, recomende administrar tocilizumabe ou terapia equivalente e monitoramento intenso (por ex. UTI) para terapia de suporte. Realize exames laboratoriais para monitorar a coagulação intravascular disseminada (CID), os parâmetros hematológicos, bem como a função pulmonar, cardíaca, renal e hepática.

A Tabela 9 fornece as diretrizes para a classificação e modificação da dosagem e tratamento da síndrome de liberação de citocinas.

Tabela 9. Orientações para classificação e modificação da dosagem e controle da síndrome de liberação de citocinas^a

Grau de SLC	Definição de sintomas	Modificação da dosagem do IMDELLTRA	Controle ^a
Grau 1	Os sintomas requerem apenas tratamento sintomático (por ex., febre $\geq 38^\circ\text{C}$ sem hipotensão ou hipóxia)	Suspenda o IMDELLTRA, até que o evento seja resolvido e, em seguida, retome o IMDELLTRA na próxima dose programada ^b .	<ul style="list-style-type: none"> - Administre tratamento sintomático (por ex. paracetamol) para febre. - Considere dexametasona 4 mg a 10 mg oral ou IV (ou equivalente)^c.
Grau 2	Os sintomas requerem e respondem a uma intervenção moderada. <ul style="list-style-type: none"> - Febre $\geq 38^\circ\text{C}$, - A hipotensão responsiva a fluidos não requer vasopressores, e/ou - A hipóxia requer cânula nasal de baixo fluxo ou respiração de apoio 	Suspenda o IMDELLTRA, até que o evento seja resolvido e, em seguida, retome o IMDELLTRA na próxima dose programada ^b .	<ul style="list-style-type: none"> - Recomende a hospitalização por um mínimo de 24 horas com telemetria cardíaca e oximetria de pulso. - Administre tratamento sintomático (por ex., paracetamol) para febre. - Administre oxigênio complementar e fluidos intravenosos quando indicado. - Considere dexametasona^c (ou equivalente) 8 mg oral ou IV. - Considere tocilizumabe (ou equivalente). <p>Ao retomar a próxima dose planejada, monitore os pacientes desde o início da infusão de IMDELLTRA por 22 a 24 horas em um centro de saúde apropriado^b.</p>
Grau 3	Sintomas graves definidos conforme temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$ com: <ul style="list-style-type: none"> - Instabilidade hemodinâmica que requer um vasopressor (com ou sem vasopressina) e/ou - Agravamento da hipóxia ou dificuldade respiratória requer cânula nasal de alto fluxo (oxigênio $> 6\text{ L/min}$) ou máscara facial 	<p>Suspenda o uso de IMDELLTRA, até que o evento seja resolvido, depois retome IMDELLTRA na próxima dose programada^b.</p> <p>Para eventos recorrentes de grau 3, interrompa permanentemente o uso de IMDELLTRA.</p>	<p>Além do tratamento de grau 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recomende monitoramento intensivo, por ex., tratamento na UTI. - Administre dexametasona^c (ou equivalente) 8 mg IV a cada 8 horas, até 3 doses. - Suporte vasopressor, conforme necessário. - Suporte de oxigênio de alto fluxo, conforme necessário. - Recomende tocilizumabe (ou equivalente). - Antes da próxima dose, administre medicamentos concomitantes, conforme recomendado para o Dia 1 do Ciclo 1 e Dia 8 do Ciclo 1 (vide a Tabela 7). <p>Ao retomar a próxima dose planejada, monitore os pacientes desde o início da infusão de IMDELLTRA por 22 a 24 horas em um centro de saúde apropriado^b.</p>
Grau 4	Sintomas de risco à vida definidos conforme temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$ com: <ul style="list-style-type: none"> - Instabilidade hemodinâmica requer vários vasopressores (excluindo vasopressina). <p>e/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agravamento da hipóxia ou dificuldade respiratória, apesar da administração de oxigênio requer pressão positiva 	Descontinúe permanentemente o IMDELLTRA.	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento na UTI - Conforme tratamento de grau 3 - Recomende o tocilizumabe (ou equivalente).

^a SLC com base na classificação por consenso da Sociedade Americana de Transplante e Terapia Celular (ASTCT) (2019)

^b Consulte a Tabela 8 para recomendações sobre o reinício do IMDELLTRA depois de atrasos na dose

^c Reduza gradualmente os esteroides, de acordo com as diretrizes de padrão de tratamento

Toxicidade neurológica incluindo ICANS

Ao primeiro sinal de toxicidade neurológica, incluindo ICANS, suspenda o IMDELLTRA e considere uma avaliação neurológica. Exclua outras causas de sintomas neurológicos. Forneça terapia de suporte, que pode incluir cuidados intensivos, para toxicidades neurológicas graves ou com risco de vida, inclusive ICANS [vide 5, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES]. Trate a ICANS e a toxicidade neurológica de acordo com as recomendações da Tabela 10 e considere o tratamento adicional, de acordo com as diretrizes práticas atuais.

Tabela 10. Orientações para o controle da toxicidade neurológica, incluindo a síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes (ICANS)^a

Grau de ICANS ^a	Definição de sintomas	Modificações da dosagem do IMDELLTRA	Controle
Grau 1	Pontuação de ICE 7-9 ^b sem nível de consciência reduzido.	Suspenda o IMDELLTRA, até que a ICANS seja resolvida e, em seguida, retome o IMDELLTRA na próxima dose programada ^c .	- Tratamento de suporte
Grau 2	Pontuação de ICE 3-6 ^b e/ou sonolência leve ao despertar com a voz.	Suspenda o IMDELLTRA, até que a ICANS seja resolvida e, em seguida, retome o IMDELLTRA na próxima dose programada ^c .	- Tratamento de suporte - Dexametasona ^d (ou equivalente) 8 a 10 mg oral ou IV. Pode ser repetida a cada 12 horas ou metilprednisolona ^d (ou equivalente) a 1 mg/kg IV a cada 12 horas, se os sintomas piorarem. - Monitore os sintomas neurológicos e considere uma consulta com um neurologista e outros especialistas, para avaliação e tratamento adicionais. - Monitore os pacientes desde o início da infusão de IMDELLTRA por 22 a 24 horas depois da próxima dose de IMDELLTRA.
Grau 3	Score ICE 0-2 ^b e/ou nível de consciência reduzido, despertando apenas a estímulos táteis e/ou qualquer convulsão clínica focal ou generalizada que se resolva rapidamente ou ataques não convulsivos no EEG que se resolvam com intervenção e/ou edema focal ou local na neuroimagem	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda o IMDELLTRA, até que a ICANS seja resolvida e, em seguida, retome o IMDELLTRA na próxima dose programada^c. Se não houver melhora para Grau ≤ 1 em até 7 dias, descontinue permanentemente o IMDELLTRA Para eventos recorrentes de grau 3, interrompa permanentemente IMDELLTRA. 	- Recomende monitoramento intensivo, por ex., tratamento na UTI - Considere a ventilação mecânica para proteção das vias aéreas. Dexametasona ^d (ou equivalente) 10 mg/kg IV a cada 6 horas ou metilprednisolona ^d (ou equivalente) a 1 mg/kg IV a cada 12 horas. - Considere repetir a neuroimagem (TC ou RM) a cada 2-3 dias, se o paciente apresentar neurotoxicidade persistente de grau ≥ 3 . - Monitore os pacientes desde o início da infusão de IMDELLTRA por 22 a 24 horas depois da próxima dose de IMDELLTRA.
Grau 4	Score ICE 0 ^b (o paciente não está desperto e não consegue realizar a ICE) e/ou estupor ou coma e/ou convulsão prolongada de risco à vida (> 5 minutos) ou convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem retorno ao estado inicial entre elas e/ou edema cerebral difuso na neuroimagem, postura descerebrada ou decorticada ou papiledema, paralisia do sexto nervo craniano ou tríade de Cushing	Descontinue permanentemente o IMDELLTRA.	- Tratamento na UTI - Considere a ventilação mecânica para proteção das vias aéreas. - Corticosteroides de alta dose (por exemplo, metilprednisolona ^d 1.000 mg/dia em doses divididas IV por 3 dias). - Considere repetir a neuroimagem (TC ou RM) a cada 2-3 dias, se o paciente apresentar neurotoxicidade persistente de grau ≥ 3 . - Trate o estado epiléptico convulsivo de acordo com as diretrizes institucionais.

^a ICANS com base na classificação por consenso da Sociedade Americana de Transplante e Terapia Celular (ASTCT) (2019)

^b Se o paciente estiver desperto e for capaz de realizar a avaliação da encefalopatia associada a células imunes efectoras (ICE), avalie: Orientação (orientado para ano, mês, cidade, hospital = 4 pontos); nomeação (nomear 3 objetos, por ex., apontar para o relógio, caneta, botão = 3 pontos); seguir comandos (por ex., "mostre-me 2 dedos" ou "feche os olhos e ponha a língua para fora" = 1 ponto); escrita (capacidade de escrever uma frase padrão = 1 ponto); e atenção (contagem regressiva de 100 a dez = 1 ponto). Se o paciente não estiver desperto e não puder realizar a Avaliação de ICE (ICANS de grau 4) = 0 pontos

^c Consulte a **Tabela 8** para recomendações sobre o reinício do IMDELLTRA depois de atrasos na dose

^d Reduza gradualmente os esteroides, de acordo com as diretrizes de padrão de tratamento

Tabela 11. Interrupções do tratamento recomendadas de IMDELLTRA para o controle de citopenias, infecções e outras reações adversas

Reações adversas	Gravidade ^b	Modificação da dose ^a
Citopenias [vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES]	Neutropenia de Grau 3	Suspenda IMDELLTRA até a recuperação para Grau ≤ 2. Considere o uso do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). Descontinue permanentemente, se a recuperação para Grau ≤ 2 não ocorrer em até 3 semanas.
	Neutropenia de Grau 4	Suspenda IMDELLTRA até a recuperação para Grau ≤ 2. Considere o uso do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). Descontinue permanentemente, se a recuperação para Grau ≤ 2 não ocorrer em até 1 semana.
	Neutropenia recorrente de Grau 4	Descontinue permanentemente o IMDELLTRA
	Neutropenia febril	Suspenda o IMDELLTRA, até que a neutropenia se recupere para o Grau ≤ 2 e a febre desapareça.
	Hemoglobina < 8 g/dL	Suspenda o IMDELLTRA, até que a hemoglobina esteja ≥ 8 g/dL.
	Contagem reduzida de plaquetas Grau 3 ou Grau 4	Suspenda IMDELLTRA, até que a contagem de plaquetas seja Grau ≤ 2 e não haja evidência de sangramento. Descontinue permanentemente, se a recuperação para Grau ≤ 2 não ocorrer em até 3 semanas.
	Contagem reduzida de plaquetas de grau 3 recorrente	Descontinue permanentemente o IMDELLTRA.
Infecções [vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES]	Todos os graus	Suspenda o IMDELLTRA na fase de aumento da dose em pacientes, até que a infecção seja resolvida.
	Grau 3	Suspenda o IMDELLTRA durante a fase de tratamento, até que a infecção melhore para Grau ≤ 1 ^a .
	Grau 4	Descontinue permanentemente o IMDELLTRA.
Hepatotoxicidade [vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES]	Aumento de ALT ou AST ou bilirrubina de grau 3	Suspenda o IMDELLTRA, até que melhore para Grau ≤ 1.
	Aumento de ALT ou AST ou bilirrubina de grau 4	Descontinue permanentemente o IMDELLTRA.
	AST ou ALT > 3 × LSN com bilirrubina total > 2 × LSN na ausência de causas alternativas	Descontinue permanentemente o IMDELLTRA.

Reações adversas	Gravidade ^b	Modificação da dose ^a
Outras reações adversas [vide 9. REAÇÕES ADVERSAS]	Grau 3 ou Grau 4	Suspenda o IMDELLTRA até a recuperação para grau ≤ 1 ou da avaliação inicial. Considere a descontinuação permanente, se a reação adversa não for resolvida em 28 dias. Considere a descontinuação permanente para eventos de Grau 4.

^a Consulte a Tabela 8 para obter orientação sobre o reinício da dose

^b Gravidade com base nos Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer (NCI CTCAE), versão 5.0.

Preparação

Informações sobre compatibilidade de materiais

- As bolsas IV compostas de acetato de etil vinila (EVA), poliolefina e cloreto de polivinila (PVC) demonstraram ser compatíveis com IMDELLTRA, nas condições de administração especificadas.
- Materiais de cateteres e de linhas intravenosas compostos de poliolefina, PVC e poliuretano demonstraram ser compatíveis com IMDELLTRA nas condições de administração especificadas.
- O uso do dispositivo de transferência de sistema fechado (CSTD) não é recomendado devido ao risco potencial de erro de medicação por dose errada. A Amgen não realizou testes de compatibilidade de CSTDs adaptadores de frasco-ampola com IMDELLTRA.

Etapa 1: Reconstituir IMDELLTRA com água estéril para injeção

- A Tabela 12 fornece a quantidade necessária de água estéril para injeção para reconstituir os frascos-ampola de IMDELLTRA 1 mg e 10 mg.

Não use o Estabilizador de solução IV (SEIV) para reconstituir IMDELLTRA.

O estabilizador de solução IV (SEIV) é usado para revestir a bolsa intravenosa antes da adição de IMDELLTRA reconstituído, para evitar a adsorção de IMDELLTRA às bolsas IV e aos tubos IV.

Tabela 12. Quantidade necessária de água estéril para injeção (SWFI) para reconstituir IMDELLTRA^a

Concentração do frasco-ampola de IMDELLTRA	Quantidade de água estéril para injeção necessária para reconstituir IMDELLTRA	Concentração final
1 mg	1,3 mL	0,9 mg/mL
10 mg	4,4 mL	2,4 mg/mL

^a Cada frasco-ampola contém excesso de enchimento para permitir a retirada de 1,1 mL (frasco-ampola de 1 mg) ou 4,2 mL (frasco-ampola de 10 mg) após a reconstituição, para garantir a administração na concentração indicada no rótulo do frasco-ampola.

- Usando uma agulha e uma seringa preenchidas com a quantidade necessária de água estéril, injete a água estéril no frasco-ampola de vidro. Evite injetar a água diretamente sobre o pó, para evitar a formação de espuma.
- Agite suavemente o conteúdo para misturar. Não agite.
- Inspeccione os medicamentos parenterais quanto à presença de partículas e descoloração, antes da administração. Verifique se a solução está límpida a opalescente, incolor a levemente amarelada. Não use se a solução estiver turva ou com partículas.
- Dilua ainda mais o IMDELLTRA reconstituído.
- O IMDELLTRA reconstituído deve ser diluído em até 4 horas após a reconstituição ou descartado.

Prepare a bolsa de infusão: Etapas 2 a 5

Etapa 2: Retirada de cloreto de sódio a 0,9% para injeção

- Usando uma bolsa pré-preenchida de 250 mL de cloreto de sódio a 0,9% para injeção, retire a quantidade de cloreto de sódio especificada na Tabela 13 e descarte.

Tabela 13. Quantidade necessária de cloreto de sódio a 0,9% para retirar da bolsa IV de 250 mL

Concentração do frasco-ampola de IMDELLTRA	Dose de IMDELLTRA	Volume de cloreto de sódio a 0,9% a ser retirado da bolsa IV de 250 mL
1 mg	1 mg	14 mL
10 mg	10 mg	17 mL

Etapa 3: Adicione o estabilizador de solução IV à bolsa de infusão

- Injete 13 mL de estabilizador de solução IV (IVSS) na bolsa de infusão de 250 mL de cloreto de sódio a 0,9%, consulte a Tabela 14.
- Misture suavemente o conteúdo da bolsa de infusão para evitar a formação de espuma. Não agite.

Tabela 14. Quantidade necessária de estabilizador de solução IV (IVSS) para adicionar à bolsa IV

Concentração do frasco-ampola de IMDELLTRA	Dose de IMDELLTRA	Volume do estabilizador de solução IV (IVSS) para adicionar à bolsa IV
1 mg	1 mg	13 mL
10 mg	10 mg	13 mL

Etapa 4: Dilua o IMDELLTRA reconstituído na bolsa de infusão

- Transfira o volume necessário de IMDELLTRA reconstituído listado na Tabela 15 para a bolsa de infusão (*contendo o estabilizador de solução IV*).

OBSERVAÇÃO: As concentrações finais para os frascos-ampola de diferentes concentrações NÃO são as mesmas após a reconstituição e a diluição adicional.

Tabela 15. Quantidade necessária de IMDELLTRA reconstituído para adicionar a uma bolsa IV de 250 mL

Concentração do frasco-ampola de IMDELLTRA	Dose de IMDELLTRA	Volume de IMDELLTRA reconstituído a ser adicionado à bolsa IV de 250 mL
1 mg	1 mg	1,1 mL
10 mg	10 mg	4,2 mL

- Misture suavemente os conteúdos da bolsa. Não agite.

Etapa 5: Remoção de ar da bolsa IV

Remova o ar da bolsa IV preparada usando uma seringa vazia para evitar a formação de espuma.

Etapa 6: Preparação do tubo IV

- Prepare o tubo IV com cloreto de sódio a 0,9% para injeção ou com o produto final preparado.
- Consulte a Tabela 16 para saber o tempo máximo de armazenamento da infusão preparada com IMDELLTRA.

Requisitos de armazenamento da bolsa de infusão preparada com IMDELLTRA

- Administre IMDELLTRA reconstituído e diluído imediatamente.
- A Tabela 16 exhibe o tempo máximo de armazenamento para a bolsa de infusão preparada com IMDELLTRA.
- O tempo máximo de armazenamento inclui a duração total desde o momento da reconstituição do frasco-ampola de IMDELLTRA até o final da infusão.

Tabela 16. Tempo máximo de armazenamento da bolsa de infusão IMDELLTRA preparada

	Temperatura ambiente Até 30 °C	Refrigerado 2 °C a 8 °C
Bolsa de infusão preparada com IMDELLTRA	4 horas*	7 dias*

*O tempo de armazenamento inclui o tempo total permitido desde o momento da reconstituição do frasco-ampola até o fim da administração. Se a infusão não for administrada imediatamente, armazene a solução diluída de IMDELLTRA sob refrigeração, conforme especificado na Tabela 16. Depois de retirada da refrigeração, leve a bolsa de infusão à temperatura ambiente e complete a administração da solução de infusão diluída de IMDELLTRA em até 4 horas (incluindo o tempo de infusão). Se a bolsa de infusão preparada com IMDELLTRA não for administrada nos prazos e temperaturas indicados, ela deve ser descartada; não deve ser refrigerada novamente. A reconstituição e a diluição devem ocorrer em condições assépticas controladas e validadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança do IMDELLTRA, com base em dados agrupados dos Estudos DeLLphi-300, DeLLphi-301 e DeLLphi-304, foi avaliada em 473 pacientes com câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) que receberam 10 mg como monoterapia. A duração média da exposição ao IMDELLTRA foi de 18 semanas (intervalo: 6 a 38).

As reações adversas mais comuns foram síndrome de liberação de citocinas (56,7%), pirexia (31,9%), disgeusia (31,3%), diminuição de apetite (36,4%), constipação (30,4%), fadiga (29,8%), anemia (30,0%) e astenia (19,0%).

Lista tabulada de reações adversas

Reações adversas relatadas em estudos clínicos do IMDELLTRA são apresentadas na Tabela 17 abaixo. A frequência é fornecida por categoria *MedDRA*: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito rara (< 10.000). Em cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 17. Reações adversas

Classe de sistema de órgãos do MedDRA	Muito Comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Anemia Neutropenia ^{a,c} Linfopenia ^b		
Distúrbios gastrointestinais	Constipação Náusea		
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Pirexia Fadiga Astenia		
Distúrbios do sistema imune	Síndrome de liberação de citocinas ^b		
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Diminuição do apetite Hiponatremia		
Distúrbios do sistema nervoso	Disgeusia Dor de cabeça	Síndrome de neurotoxicidade associada a células imunes efetoras ^c Neurotoxicidade Tremor Encefalopatia ^a	Convulsão Ataxia
Distúrbios psiquiátricos		Estado de confusão Delírio	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Dispneia		
Investigações	Diminuição do peso		

^a Inclui neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.

^b Inclui linfopenia e diminuição da contagem de linfócitos.

^c Informações adicionais são fornecidas em "Descrições de reações adversas selecionadas".

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome da liberação de citocinas (SLC)

Em estudos clínicos com dados de segurança agrupados de 473 pacientes com CPPC nos estudos DeLLphi-300, DeLLphi-301 e DeLLphi-304, que receberam a dose de IMDELLTRA a 10 mg, a SLC ocorreu em 56,7% dos pacientes, com eventos de Grau 1 em 39,3%, Grau 2 em 15,4% dos pacientes, Grau 3 em 1,7% dos pacientes e Grau 4 em 0,2% dos pacientes. Nenhum paciente apresentou eventos Grau 5. Foram relatados eventos graves de SLC em 19,7% dos pacientes. Depois da primeira dose de IMDELLTRA, 41,4% dos pacientes apresentaram algum grau de SLC, com 34% dos pacientes apresentando algum grau de SLC depois da segunda dose. A maioria dos eventos de SLC ocorreu após as primeiras doses, com 8,5% dos pacientes apresentando SLC depois da terceira dose ou mais tarde. Depois da infusão do Dia 1, 13,7% dos pacientes apresentaram SLC \geq Grau 2. Depois da infusão do Dia 8, 4,4% dos pacientes apresentaram SLC \geq Grau 2. O tempo mediano da dose mais recente de IMDELLTRA até os primeiros sintomas da SLC foi de 15,9 horas (intervalo: 9 a 26,5 horas)

Em pacientes tratados com IMDELLTRA a 10 mg incluídos no Estudo DeLLphi-304 (n=252), a SLC ocorreu em 56,3% dos pacientes, incluindo Grau 1 em 42,5%, Grau 2 em 12,7% e Grau 3 em 1,2% dos pacientes. Nenhum paciente apresentou eventos de Graus 4 ou 5. A maioria dos pacientes apresentou SLC depois das primeiras duas doses de IMDELLTRA com 6,3% apresentando SLC depois da terceira dose ou mais tarde. Depois da infusão do Dia 1, 11,5% dos pacientes apresentaram SLC \geq Grau 2. Depois da infusão do Dia 8, 4,8% dos pacientes apresentaram SLC \geq Grau 2. Para os eventos de grau 1 que progrediram para grau 2 ou mais, o tempo mediano entre o evento de grau 1 e os eventos de grau 2 foi de 22,3 horas (intervalo: 6,5 a 40,1 horas).

Síndrome de neurotoxicidade associada a células imunes efectoras (ICANS)

Em estudos clínicos com dados de segurança agrupados de 473 pacientes com CPPC incluídos nos estudos DeLLphi-300, DeLLphi-301 e DeLLphi-304, que receberam IMDELLTRA a 10 mg, a ICANS foi relatada em 4,7% dos pacientes. O tempo mediano da primeira dose de IMDELLTRA até o primeiro início da ICANS foi de 9,0 dias (intervalo: 2 a 13 dias). O tempo mediano até a resolução de ICANS foi de 4 dias (intervalo: 2 a 8 dias).

Neutropenia

Em estudos clínicos com dados de segurança agrupados para 473 pacientes com CPPC incluídos nos estudos DeLLphi-300, DeLLphi-301 e DeLLphi-304, que receberam IMDELLTRA a 10 mg, a neutropenia ocorreu em 16,9% incluindo 8,2% dos pacientes que apresentaram eventos de Grau 3 e Grau 4. O tempo mediano da primeira dose de IMDELLTRA até o primeiro sintoma da neutropenia foi de 43 dias (intervalo: 29 a 109 dias). A neutropenia que levou à interrupção da dose e/ou a redução de tarlatamabe ocorreu em 34,9% dos pacientes e nenhuma levou à descontinuação do tratamento.

Imunogenicidade

A incidência observada de anticorpos antimedicamento é altamente dependente da sensibilidade e da especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos de ensaio impedem comparações significativas da incidência de anticorpos antimedicamento nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos anti-tarlatamabe em outros estudos, incluindo os de tarlatamabe ou de outros produtos ativadores de células T ligantes de DLL3.

Nos estudos DeLLphi-300, DeLLphi-301 e no DeLLphi-304, a incidência de desenvolvimento de anticorpos anti-tarlatamabe foi de 7,7% (34/444) em pacientes que receberam a dose de 10 mg. Nos estudos DeLLphi-301 e DeLLphi-304 que empregaram o ensaio de neutralização, 7,5% (27/359) dos pacientes desenvolveram anticorpos anti-tarlatamabe, incluindo 3,1% (11/359) dos pacientes que desenvolveram anticorpos neutralizantes anti-tarlatamabe. O status de anticorpo anti-tarlatamabe positivo não teve impacto clinicamente relevante na eficácia, segurança e farmacocinética.

Notificação de suspeitas de reações adversas

É importante notificar suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento. Ela permite o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento. Solicita-se aos profissionais de saúde que relatem qualquer suspeita de reação adversa.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa. Informe também a empresa por meio de seu serviço de atendimento ao cliente.

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

10. SUPERDOSE

Não há experiência clínica com superdosagem do IMDELLTRA. Doses de até 100 mg a cada duas semanas e 200 mg a cada três semanas foram administradas em estudos clínicos. Em caso de superdosagem, o paciente deve ser tratado sintomaticamente e medidas de suporte devem ser instituídas, conforme necessário.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Registro: 1.0244.0023

Importado e Registrado por:
Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.
CNPJ: 18.774.815/0001-93

Produzido por:
Amgen Inc.
Thousand Oaks - Estados Unidos da América

0800 264 0800

SAC

sacbrasil@amgen.com



IMD_PO_VPS_02-1

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data Expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
Pendente	Pendente	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Bula do Profissional de Saúde: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS NO ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do Paciente: 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	1 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 2 FA SOL ESTABIL X 7 ML 10 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 2 FA SOL ESTABIL X 7 ML
18/11/2024	1580525/24-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração	N/A	N/A	N/A	N/A	Bula do Profissional de Saúde: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VP/VPS	1 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 2 FA SOL ESTABIL X 7 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data Expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
		de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USO 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do Paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?		10 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 2 FA SOL ESTABIL X 7 ML
18/11/2024	1580431/24-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/11/2023	1243501/23-5	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	18/11/2024	TEXTO INICIAL	VP/VPS	1 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 2 FA SOL ESTABIL X 7 ML 10 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 2 FA SOL ESTABIL X 7 ML