

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IMDYLLTRA 1 mg prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok
IMDYLLTRA 10 mg prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

IMDYLLTRA 1 mg prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 1 mg tarlatamabu.

Rekonstitucí s vodou pro injekci se získá tarlatamab o výsledné koncentraci 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 10 mg tarlatamabu.

Rekonstitucí s vodou pro injekci se získá tarlatamab o výsledné koncentraci 2,4 mg/ml.

Tarlatamab se vyrábí rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách křečička čínského.

Pomocná látka se známým účinkem

Přípravek IMDYLLTRA obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 v jedné 1 mg injekční lahvičce a 0,2 mg polysorbátu 80 v jedné 10 mg injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok.

Prášek tarlatamabu (prášek pro koncentrát): bílý až lehce nažloutlý prášek.

Roztok (stabilizátor): bezbarvý až lehce nažloutlý, čirý roztok s pH 7,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek IMDYLLTRA je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s extenzivním stadiem malobuněčného karcinomu plic (ES-SCLC), kteří vyžadují systémovou léčbu po progresi onemocnění během nebo po první linii léčby chemoterapií na bázi platiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem IMDYLLTRA má být zahájena pod vedením a dohledem lékařů se zkušenostmi s léčbou nádorových onemocnění. Má být podáván ve vhodném zdravotnickém zařízení. Viz tabulka 2, kde jsou uvedeny doporučené souběžně podávané léčivé přípravky.

Pacienti mají být sledováni od začátku infuze po dobu 6 až 8 hodin 1. a 8. den. Monitorování následných infuzí nebo další monitorování nad tento rámec je na uvážení lékaře.

1. a 8. den mají být pacienti poučeni, aby po dobu 24 hodin od podání každé infuze zůstali v blízkosti vhodného zdravotnického zařízení v doprovodu pečovatele.

Pacienti i pečovatelé mají být před propuštěním informováni o známkách a příznacích syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (ICANS).

Dávkování

Doporučený dávkovací režim přípravku IMDYLLTRA je počáteční dávka 1 mg 1. den následovaná dávkou 10 mg 8. a 15. den a poté každé 2 týdny, jak je uvedeno v tabulce 1.

Pacienti mají být léčeni až do progresu onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity.

Tabulka 1. Doporučené dávkovací schéma přípravku IMDYLLTRA

| Dávka přípravku IMDYLLTRA | |
|------------------------------|-------|
| 1. den | 1 mg |
| 8. den | 10 mg |
| 15. den a poté každé 2 týdny | 10 mg |

Doporučené souběžně podávané léčivé přípravky

Léčivé přípravky podávané souběžně s přípravkem IMDYLLTRA mají být podávány podle tabulky 2, aby se snížilo riziko syndromu z uvolnění cytokinů (viz bod 4.4).

Tabulka 2. Souběžně podávané léčivé přípravky pro 1. a 8. den

| Den léčby | Léčivé přípravky | Podání |
|-----------------|---|--|
| 1. den a 8. den | Podajte 8 mg dexamethasonu (nebo ekvivalent) intravenózně | Do 1 hodiny před infuzí přípravku IMDYLLTRA |
| | Podle pokynů pro standardní péči se doporučuje intravenózní podání 1 litru injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) | Bezprostředně po ukončení infuze přípravku IMDYLLTRA |

Opětovné zahájení podávání přípravku IMDYLLTRA po zpoždění dávky

Pokud dojde ke zpoždění dávky přípravku IMDYLLTRA, léčba má být znovu zahájena na základě doporučení uvedených v tabulce 3 a zároveň se má odpovídajícím způsobem pokračovat v dávkovacím schématu. Doporučené souběžně podávané léčivé přípravky mají být podávány podle pokynů v tabulce 2.

Tabulka 3. Doporučení pro znovuzahájení léčby přípravkem IMDYLLTRA po zpožděném podání dávky

| Poslední podaná dávka | Doba od poslední podané dávky | Postup ^a |
|------------------------------------|-------------------------------|--|
| 1 mg 1. den | 2 týdny nebo méně (≤ 14 dní) | Podejte 10 mg přípravku IMDYLLTRA a poté pokračujte podle stanoveného dávkovacího schématu. |
| | Více než 2 týdny (> 14 dní) | Podejte přípravek IMDYLLTRA v dávce 1 mg. Pokud je dobře tolerován, zvyšte dávku o 1 týden později na 10 mg. Následně pokračujte podle stanoveného dávkovacího schématu. |
| 10 mg 8. den | 3 týdny nebo méně (≤ 21 dní) | Podejte 10 mg přípravku IMDYLLTRA a poté pokračujte podle stanoveného dávkovacího schématu. |
| | Více než 3 týdny (> 21 dní) | Podejte přípravek IMDYLLTRA v dávce 1 mg. Pokud je dobře tolerován, zvyšte dávku o 1 týden později na 10 mg. Následně pokračujte podle stanoveného dávkovacího schématu. |
| 10 mg 15. den a poté každé 2 týdny | 4 týdny nebo méně (≤ 28 dní) | Podejte 10 mg přípravku IMDYLLTRA a poté pokračujte podle stanoveného dávkovacího schématu. |
| | Více než 4 týdny (> 28 dní) | Podejte přípravek IMDYLLTRA v dávce 1 mg. Pokud je dobře tolerován, zvyšte dávku o 1 týden později na 10 mg. Následně pokračujte podle stanoveného dávkovacího schématu. |

^a 1. a 8. den podejte před infuzemi přípravku IMDYLLTRA a po nich doporučené souběžně podávané léčivé přípravky a pacienty odpovídajícím způsobem monitorujte (viz tabulka 2).

Úprava dávky a postupy při zvládnání nežádoucích účinků

U přípravku IMDYLLTRA se nedoporučuje snižování dávky.

Doporučené postupy pro léčbu CRS jsou uvedeny v tabulce 4, doporučené postupy pro léčbu ICANS v tabulce 5 a postupy pro léčbu dalších nežádoucích účinků v tabulce 6.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

CRS má být diagnostikován na základě klinického obrazu (viz bod 4.4). Pacienti mají být vyšetřeni a případně léčeni na jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze. Pokud existuje podezření na CRS, má se postupovat podle doporučení v tabulce 4. U pacientů, u kterých se vyskytne CRS stupně 2 nebo vyššího (např. hypotenze nereagující na podání tekutin nebo hypoxie vyžadující podání kyslíku), má být sledován výskyt známek a příznaků CRS, včetně horečky, hypotenze a hypoxie, pomocí pulzní oxymetrie nebo srdeční telemetrie, jak je indikováno. U závažného nebo život ohrožujícího CRS se doporučuje anti-IL-6 terapie, například tocilizumab, a příjem na jednotku intenzivní péče (JIP) za účelem podpůrné terapie.

Tabulka 4. Pokyny pro klasifikaci, úpravu dávky a léčbu syndromu z uvolnění cytokinů^a

| Stupeň CRS | Definující příznaky | Úprava dávky přípravku IMDYLLTRA | Léčba |
|------------|---|---|---|
| Stupeň 1 | <p>Příznaky vyžadují pouze symptomatickou léčbu (např. horečka $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ bez hypotenze nebo hypoxie).</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Pozastavte podávání přípravku IMDYLLTRA, dokud potíže neodezní, a poté pokračujte v podávání přípravku IMDYLLTRA další plánovanou dávkou^b. | <ul style="list-style-type: none"> • Při horečce podávejte symptomatickou antipyretickou léčbu (např. paracetamol). • Zvažte podání 4 mg až 10 mg dexamethasonu^c (nebo ekvivalentu) perorálně nebo intravenózně. |
| Stupeň 2 | <p>Příznaky vyžadují intervenci střední intenzity a reagují na ni.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Horečka $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, • hypotenze reagující na podání tekutin a nevyžadující vazopresory a/nebo • hypoxie vyžadující nízkoprůtokovou nosní kanylu nebo volný přívod kyslíku k obličejí („<i>blow-by</i>“). | <ul style="list-style-type: none"> • Pozastavte podávání přípravku IMDYLLTRA, dokud potíže neodezní, a poté pokračujte v podávání přípravku IMDYLLTRA další plánovanou dávkou^b. | <ul style="list-style-type: none"> • Doporučuje se hospitalizace s monitorováním horečky, hypotenze a hypoxie pomocí pulzní oxymetrie nebo v indikovaných případech s použitím srdeční telemetrie. • Při horečce podávejte symptomatickou antipyretickou léčbu (např. paracetamol). • Pokud je to indikováno, podávejte kyslík a intravenózní tekutiny. • Zvažte perorální nebo intravenózní podání 8 mg dexamethasonu^c (nebo ekvivalentu). • Zvažte použití tocilizumabu (nebo ekvivalentu). <p>Při obnovení léčby podáním další plánované dávky sledujte pacienty podle uvážení lékaře v příslušném zdravotnickém zařízení^b.</p> |

| Stupeň CRS | Definující příznaky | Úprava dávky přípravku IMDYLLTRA | Léčba |
|------------|---|---|--|
| Stupeň 3 | <p>Závažné příznaky definované jako teplota ≥ 38 °C doprovázená:</p> <ul style="list-style-type: none"> hemodynamickou instabilitou vyžadující podání vazopresoru (s vazopresinem nebo bez něj) <p>a/nebo</p> <ul style="list-style-type: none"> zhoršující se hypoxií nebo respirační tísní vyžadující vysokoprůtokovou nosní kanylu (kyslík > 6 l/min) nebo obličejovou masku. | <ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávání přípravku IMDYLLTRA, dokud potíže neodezní, a poté pokračujte v podávání přípravku IMDYLLTRA další plánovanou dávkou^b. Při opakovaném výskytu příhod stupně 3 podávání přípravku IMDYLLTRA trvale ukončete. | <p>Nad rámec léčby příhod stupně 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Doporučujte se intenzivní monitorování, např. péče na JIP. Podávejte intravenózně 8 mg dexamethasonu^c (nebo ekvivalentu) každých 8 hodin do maxima 3 dávek. Vazopresorická podpora dle potřeby. Vysokoprůtoková kyslíková podpora dle potřeby. Doporučujte se tocilizumab (nebo ekvivalent). Před aplikací další dávky podávejte souběžně léčivé přípravky dle doporučení pro 1. den a 8. den (viz tabulka 2). <p>Při obnovení léčby podáním další plánované dávky sledujte pacienty podle uvážení lékaře v příslušném zdravotnickém zařízení^b.</p> |
| Stupeň 4 | <p>Život ohrožující příznaky definované jako teplota ≥ 38 °C doprovázená:</p> <ul style="list-style-type: none"> hemodynamickou instabilitou vyžadující podání více vazopresorů (s výjimkou vazopresinu) <p>a/nebo</p> <ul style="list-style-type: none"> zhoršující se hypoxií nebo respirační tísní navzdory podávání kyslíku vyžadující podporu pozitivním tlakem. | <p>Podávání přípravku IMDYLLTRA trvale ukončete.</p> | <ul style="list-style-type: none"> Péče na JIP. Léčba jako u stupně 3. |

^a CRS podle klasifikace *American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)* z roku 2019.

^b Doporučení pro znovuzahájení léčby přípravkem IMDYLLTRA po zpožděném podání naleznete v tabulce 3.

^c Dávky kortikosteroidů snižujte podle standardních pokynů pro léčbu.

JIP = jednotka intenzivní péče

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

U pacientů se má sledovat výskyt známek a příznaků ICANS. Je třeba vyloučit jiné možné příčiny neurologických příznaků. Při výskytu závažné nebo život ohrožující neurologické toxicity je třeba poskytnout intenzivní péči. Pokud existuje podezření na ICANS, má se postupovat podle doporučení v tabulce 5.

Tabulka 5. Pokyny pro klasifikaci, úpravu dávky a léčbu syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami^a

| Stupeň ICANS^a | Definující příznaky | Úprava dávky přípravku IMDYLLTRA | Léčba |
|---------------------------------|--|--|---|
| Stupeň 1 | ICE skóre 7–9 ^b bez sníženého stupně vědomí. | <ul style="list-style-type: none">• Pozastavte podávání přípravku IMDYLLTRA, dokud ICANS neodezní, a poté pokračujte v podávání přípravku IMDYLLTRA další plánovanou dávkou^c. | <ul style="list-style-type: none">• Podpůrná péče. |
| Stupeň 2 | ICE skóre 3–6 ^b a/nebo mírná somnolence s probuzením na hlasový podnět. | <ul style="list-style-type: none">• Pozastavte podávání přípravku IMDYLLTRA, dokud ICANS neodezní, a poté pokračujte v podávání přípravku IMDYLLTRA další plánovanou dávkou^c. | <ul style="list-style-type: none">• Podpůrná péče.• 8 mg až 10 mg dexamethasonu^d (nebo ekvivalent) perorálně nebo intravenózně.• Pokud se příznaky zhorší, opakujte podání dexamethasonu každých 12 hodin nebo methylprednisolonu^d (nebo ekvivalentu) v dávce 1 mg/kg intravenózně každých 12 hodin.• Sledujte neurologické příznaky a zvažte konzultaci s neurologem nebo dalšími specialisty za účelem dalšího vyšetření a léčby.• Po další dávce přípravku IMDYLLTRA^c pacienty sledujte podle uvážení lékaře. |

| Stupeň ICANS ^a | Definující příznaky | Úprava dávky přípravku IMDYLLTRA | Léčba |
|---------------------------|--|---|---|
| Stupeň 3 | <p>ICE skóre 0–2^b a/nebo snížená úroveň vědomí s probuzením pouze na taktilní podnět a/nebo jakýkoli klinický fokální nebo generalizovaný epileptický záchvat, který rychle odezní</p> <p>nebo</p> <p>Nekonvulzivní epileptické záchvaty na EEG, které odezní po intervenci a/nebo fokální nebo lokální edém patrný při neurozobrazovacím vyšetření.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Pozastavte podávání přípravku IMDYLLTRA, dokud ICANS neodezní, a poté pokračujte v podávání přípravku IMDYLLTRA další plánovanou dávkou^c. • Pokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1 do 7 dnů, přípravek IMDYLLTRA trvale vysadte. • Při opakovaném výskytu příhod stupně 3 podávání trvale ukončete. | <ul style="list-style-type: none"> • Doporučuje se intenzivní monitorování, např. péče na JIP. • Zvažte mechanickou ventilaci pro zajištění průchodnosti dýchacích cest. Podávejte 10 mg dexamethasonu^d (nebo ekvivalent) intravenózně každých 6 hodin nebo methylprednisolon^d (nebo ekvivalent) v dávce 1 mg/kg intravenózně každých 12 hodin. • Zvažte opakování neurozobrazovacích vyšetření (CT nebo MR) každé 2–3 dny, pokud má pacient přetrvávající neurotoxicitu stupně ≥ 3. • Po další dávce přípravku IMDYLLTRA^c pacienty sledujte podle uvážení lékaře. |
| Stupeň 4 | <p>ICE skóre 0^b (pacient je neprobuditelný a není schopen podstoupit testování ICE) a/nebo stupor či kóma a/nebo život ohrožující prodloužený epileptický záchvat (> 5 minut) nebo opakované klinické nebo elektrografické epileptické záchvaty bez návratu k výchozímu stavu mezi nimi a/nebo difúzní edém mozku patrný při neurozobrazovacím vyšetření, decerebrační nebo dekortikační rigidita nebo papilární edém, paréza VI. hlavového nervu nebo Cushingova trias.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Podávání přípravku IMDYLLTRA trvale ukončete. | <ul style="list-style-type: none"> • Péče na JIP. • Zvažte mechanickou ventilaci pro zajištění průchodnosti dýchacích cest. • Vysoké dávky kortikosteroidů, např. methylprednisolon^d v dávce 1 000 mg/den intravenózně v rozdělených dávkách po dobu 3 dnů. • Zvažte opakování neurozobrazovacích vyšetření (CT nebo MR) každé 2–3 dny, pokud má pacient přetrvávající neurotoxicitu stupně ≥ 3. • Léčbu konvulzivního status epilepticus provádějte podle postupů daného pracoviště. |

^a ICANS podle klasifikace *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) z roku 2019.

^b Pokud je pacient probuditelný a schopný podstoupit testování encefalopatie související s imunitními efektorovými buňkami (ICE), hodnotí se: orientace (orientace v roce, měsíci, městě, nemocnici = 4 body); pojmenování (pojmenuje 3 předměty, např. ukažte na hodiny, pero, knoflík = 3 body); plnění pokynů (např.

„ukáže 2 prsty“ nebo „zavře oči a vyplázne jazyk“ = 1 bod); psaní (schopnost napsat standardní větu = 1 bod); a pozornost (sestupné odečítání po deseti od 100 = 1 bod). Pokud je pacient neprobuditelný a není schopen podstoupit testování ICE (ICANS stupně 4) = 0 bodů.

^c Doporučení pro znovuzahájení léčby přípravkem IMDYLLTRA po zpožděném podání naleznete v tabulce 3.

^d Dávky kortikosteroidů snižujte podle standardních klinických postupů.

CT = počítačová tomografie; EEG = elektroencefalogram; JIP = jednotka intenzivní péče; MR = magnetická rezonance

Neutropenie a další nežádoucí účinky

Neutropenie a další nežádoucí účinky mají být léčeny v souladu s tabulkou 6.

Tabulka 6. Doporučená přerušení léčby přípravkem IMDYLLTRA pro léčbu dalších nežádoucích účinků^{a,b}

| Nežádoucí účinky | Závažnost ^a | Úprava dávky ^b |
|---|--|--|
| Neutropenie (viz bod 4.4) | Stupně 1 a 2 | Není třeba přerušení léčby. |
| | Stupeň 3 | <ul style="list-style-type: none"> Přerušete podávání přípravku IMDYLLTRA na minimálně 3 dny, dokud se příhoda nezlepší na stupeň ≤ 2, a poté pokračujte v podávání přípravku IMDYLLTRA. Zvažte použití faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF). |
| | Stupeň 4 | <ul style="list-style-type: none"> Přerušete podávání přípravku IMDYLLTRA na minimálně 3 dny, dokud se příhoda nezlepší na stupeň ≤ 2, a poté pokračujte v podávání přípravku IMDYLLTRA. Pokud příhoda trvá déle než 7 dní nebo se příhoda stupně 4 opakuje, podávání přípravku IMDYLLTRA trvale ukončete. Zvažte použití faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF). |
| Hepatotoxicita (viz bod 4.4) ^c | Stupeň 3 Zvýšená hladina ALT nebo AST nebo bilirubinu | <ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávání přípravku IMDYLLTRA, dokud se nezlepší na stupeň ≤ 1. |
| | Stupeň 4 Zvýšená hladina ALT nebo AST nebo bilirubinu | <ul style="list-style-type: none"> Podávání přípravku IMDYLLTRA trvale ukončete. |
| | Hladina AST nebo ALT $> 3 \times$ ULN s hodnotou celkového bilirubinu $> 2 \times$ ULN bez alternativních příčin | <ul style="list-style-type: none"> Podávání přípravku IMDYLLTRA trvale ukončete. |

| Nežádoucí účinky | Závažnost ^a | Úprava dávky ^b |
|--------------------------------------|------------------------|--|
| Další nežádoucí účinky (viz bod 4.8) | Stupeň 3 nebo 4 | <p>Pozastavte podávání přípravku IMDYLLTRA až do zotavení na stupeň ≤ 1 nebo do výchozího stavu.</p> <p>Pokud nežádoucí účinek neodezní do 28 dnů, zvažte trvalé vysazení přípravku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Při výskytu příhod stupně 4 zvažte trvalé vysazení přípravku. |

^a Hodnocení závažnosti podle kritérií NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), verze 5.0.

^b Doporučení pro znovuzahájení léčby přípravkem IMDYLLTRA po zpožděném podání naleznete v tabulce 3.

^c U pacientů s elevací jaterních enzymů ve výchozím stavu se pro hodnocení hepatotoxicity mají použít násobky výchozích hodnot.

ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normálních hodnot

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávky.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje. Přípravek IMDYLLTRA nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Pro pacienty se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nelze stanovit doporučené dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). Přípravek IMDYLLTRA nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin až po konečné stadium renálního onemocnění nelze stanovit doporučené dávkování.

Pediatrická populace

Použití přípravku IMDYLLTRA u pediatrické populace při léčbě malobuněčného karcinomu plic není relevantní.

Způsob podání

Přípravek IMDYLLTRA je určen k intravenóznímu podání.

Přípravek IMDYLLTRA se před podáním intravenózní infuzí musí rekonstituovat a dále naředit.

Návod k rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku před podáním je uveden v bodě 6.6.

Infuzní set pro premedikaci může být použit i pro přípravek IMDYLLTRA. Mezi podáním souběžných léčivých přípravků a přípravku IMDYLLTRA je třeba infuzní set propláchnout.

Celý obsah přípravku IMDYLLTRA podávejte jako intravenózní infuzi po dobu 1 hodiny konstantní rychlostí pomocí infuzní pumpy, viz tabulka 7. Pumpa musí být programovatelná, uzamykatelná, neelastomerová a musí být opatřena alarmem.

Infuzní set se naplní injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) NEBO finálně připraveným přípravkem IMDYLLTRA.

Po dokončení infuze přípravku IMDYLLTRA se intravenózní infuzní set musí po dobu 3–5 minut proplachovat injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Tabulka 7. Informace o podávání tarlatamabu

| Doba trvání infuze pro 250 ml intravenózního přípravku | Rychlost infuze (ml/h) |
|---|-------------------------------|
| 1 hodina | 250 ml/h |

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

Podávání tarlatamabu bylo spojeno s CRS včetně život ohrožujících nebo fatálních příhod, viz bod 4.8. CRS může být spojen s příznaky, jako je pyrexie, hypotenze, hypoxie, únava, tachykardie, bolest hlavy, zimnice, nauzea a zvracení.

Pacienti a pečovatelé mají být informováni o potenciálu pro vznik CRS po propuštění z nemocnice a instruováni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se nějaké známky nebo příznaky objeví.

Tarlatamab musí být podáván ve zdravotnickém zařízení, které disponuje vybavením umožňujícím monitorování pacientů s CRS a péči o ně. Před zahájením infuzí je nutné zajistit, aby byli pacienti euvolemičtí. Při zahajování léčby tarlatamabem mají být pacienti pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytnou známky a příznaky CRS. Ke zmírnění rizika CRS je důležité zahájit léčbu tarlatamabem v doporučené počáteční dávce uvedené v tabulce 1.

Při zvládání CRS se má postupovat podle doporučení v tabulce 4.

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

Podávání tarlatamabu bylo spojeno s ICANS včetně život ohrožujících nebo fatálních příhod, viz bod 4.8. ICANS se může objevit až několik týdnů po podání tarlatamabu. Mezi nežádoucí účinky, které mohou s ICANS souviset, patří bolest hlavy, encefalopatie, zmatenost, delirium, záchvaty, ataxie, neurotoxicita a třes. U pacientů se má během léčby tarlatamabem sledovat výskyt známek a příznaků ICANS.

Pacienti a pečovatelé mají být informováni o potenciálu pro vznik ICANS po propuštění z nemocnice a instruováni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se nějaké známky nebo příznaky objeví.

Při zvládání ICANS se má postupovat podle doporučení v tabulce 5.

Neutropenie

Podávání tarlatamabu bylo spojeno s neutropenií, viz bod 4.8. Během léčby tarlatamabem mají být pacienti pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytnou známky a příznaky neutropenie.

Při zvládání neutropenie se má postupovat podle doporučení v tabulce 6.

Infekce

U pacientů léčených tarlatamabem byly hlášeny závažné infekce, včetně život ohrožujících a fatálních infekcí. Mezi nejčastější infekce patří pneumonie, infekce močových cest, onemocnění covid-19, infekce horních cest dýchacích, infekce dýchacích cest, kandidová infekce, orální kandidóza a nazofaryngitida.

U pacientů se má sledovat výskyt známek a příznaků infekcí před léčbou tarlatamabem a v jejím průběhu.

Hypersenzitivita

U pacientů léčených tarlatamabem byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně vzácných závažných příhod. Klinické známky a příznaky hypersenzitivity mohou mimo jiné zahrnovat vyrážku a bronchospasmus. U pacientů se má během léčby tarlatamabem sledovat výskyt známek a příznaků hypersenzitivity a řešit je, jak je klinicky indikováno. Podle závažnosti se má zvážit pozastavení nebo permanentní ukončení podávání tarlatamabu, viz tabulka 6 o řešení dalších nežádoucích účinků.

Hepatotoxicita

Podávání tarlatamabu je spojeno se zvýšenou hladinou jaterních enzymů. Ke zvýšení hladiny jaterních enzymů může dojít souběžně s CRS nebo bez něj.

Hladiny jaterních enzymů a bilirubinu je třeba monitorovat před zahájením léčby tarlatamabem a podle klinické indikace. Při řešení potenciálních toxicit se má postupovat podle doporučení v tabulce 6.

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

U žen ve fertilním věku je třeba ověřit status těhotenství před zahájením léčby tarlatamabem. Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a 2 měsíce po poslední dávce tarlatamabu (viz bod 4.6).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 v jedné 1 mg injekční lahvičce a 0,2 mg polysorbátu 80 v jedné 10 mg injekční lahvičce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Zahájení léčby tarlatamabem způsobuje přechodné uvolnění cytokinů, které mohou potlačit enzymy CYP450, což může vést ke zvýšené expozici souběžně podávaných substrátů CYP. Pacienti, kteří jsou souběžně léčeni substráty CYP450, zejména těmi s úzkým terapeutickým indexem, mají být sledováni kvůli výskytu známých nežádoucích účinků. Dávka souběžně podávaného léčivého přípravku má být podle potřeby upravena.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby tarlatamabem a ještě 2 měsíce po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání tarlatamabu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity provedená na myších za použití surogátní myší molekuly muS757 ukázala přenos muS757 přes placentu (viz bod 5.3). Na základě mechanismu účinku a potenciálního rozvoje nežádoucích účinků (jako CRS) po expozici tarlatamabu se předpokládá, že tarlatamab může způsobovat poškození plodu při podávání těhotným ženám (viz bod 5.1).

Tarlatamab se nedoporučuje v průběhu těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

U žen ve fertilním věku je třeba ověřit status těhotenství před zahájením léčby tarlatamabem.

Kojení

Není známo, zda se tarlatamab vylučuje do lidského mateřského mléka. Protože mnoho léčivých přípravků, včetně protilátek, se vylučuje do mateřského mléka, riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení je třeba přerušit během léčby tarlatamabem a po dobu nejméně 2 měsíců po poslední dávce.

Fertilita

Neexistují žádná klinická hodnocení hodnotící účinek tarlatamabu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kvůli možným neurologickým příhodám souvisejícím s ICANS po infuzi tarlatamabu může mít tarlatamab výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. V případě jakýchkoli neurologických příznaků je třeba pacienta poučit, aby se zdržel řízení a účasti na rizikových povoláních nebo aktivitách, jako je obsluha těžkých a potenciálně nebezpečných strojů, dokud příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku IMDYLLTRA byla hodnocena u 473 pacientů s malobuněčným karcinomem plic (SCLC), kteří v klinických hodnoceních dostávali cílovou dávku 10 mg tarlatamabu jako monoterapii.

Nejčastější nežádoucí účinky jsou: CRS (56,7 %), snížení chuti k jídlu (36,4 %), pyrexie (31,9 %), dysgeuzie (31,3 %), zácpa (30,4 %), anémie (30,0 %), únava (29,8 %), nauzea (24,9 %), astenie (19,0 %), neutropenie (16,9 %), hyponatremie (16,7 %), bolest hlavy (16,3 %), lymfopenie (15,6 %).

Nejčastější závažné nežádoucí účinky jsou CRS (19,7 %) a pyrexie (4,7 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence nežádoucích účinků je založena na souboru sloučených údajů z jedné fáze 1, jedné fáze 2 a jedné fáze 3 klinických hodnocení se 473 pacienty. Medián trvání expozice byl 18,0 týdne (rozpětí: 0,1 až 175,1 týdne).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA a podle frekvence. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině podle frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 8. Nežádoucí účinky

| Třídy orgánových systémů podle MedDRA | Nežádoucí účinky | Všechny stupně | Stupeň ≥ 3 |
|--|--|----------------|-----------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Anémie | Velmi časté | Časté |
| | Neutropenie ^{a, c} | Velmi časté | Časté |
| | Lymfopenie ^b | Velmi časté | Velmi časté |
| | Trombocytopenie | Časté | Méně časté |
| | Leukopenie | Časté | Méně časté |
| Gastrointestinální poruchy | Zácpa | Velmi časté | Méně časté |
| | Nauzea | Velmi časté | Méně časté |
| | Zvracení | Velmi časté | Méně časté |
| | Průjem | Velmi časté | Méně časté |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Pyrexie | Velmi časté | Méně časté |
| | Únava | Velmi časté | Časté |
| | Astenie | Velmi časté | Časté |
| | Zimnice | Časté | Nehlášeno |
| Poruchy imunitního systému | Syndrom z uvolnění cytokinů ^c | Velmi časté | Časté |
| Vyšetření | Snížení tělesné hmotnosti | Velmi časté | Časté |
| | Zvýšení alaninaminotransferázy | Velmi časté | Časté |
| | Zvýšení aspartátaminotransferázy | Časté | Časté |
| | Snížení počtu bílých krvinek | Časté | Časté |
| Poruchy metabolismu a výživy | Snížení chuti k jídlu | Velmi časté | Časté |
| | Hyponatremie | Velmi časté | Časté |
| | Hypokalemie | Velmi časté | Časté |
| | Hypomagnezemie | Časté | Méně časté |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Myalgie | Časté | Nehlášeno |

| Třídy orgánových systémů podle MedDRA | Nežádoucí účinky | Všechny stupně | Stupeň ≥ 3 |
|--|--|----------------|------------|
| Poruchy nervového systému | Dysgeuzie | Velmi časté | Nehlášeno |
| | Bolest hlavy | Velmi časté | Nehlášeno |
| | Závrať | Časté | Nehlášeno |
| | Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami ^c | Časté | Méně časté |
| | Třes | Časté | Nehlášeno |
| | Neurotoxicita | Méně časté | Nehlášeno |
| | Epileptický záchvat | Méně časté | Méně časté |
| | Ataxie | Méně časté | Méně časté |
| Psychiatrické poruchy | Encefalopatie | Méně časté | Méně časté |
| | Stav zmatenosti | Časté | Méně časté |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Delirium | Časté | Méně časté |
| | Dušnost | Velmi časté | Časté |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Pruritus | Velmi časté | Méně časté |
| | Vyrážka | Časté | Méně časté |
| Cévní poruchy | Hypotenze | Časté | Časté |
| | Hypertenze | Časté | Časté |

^a Zahrnuje snížení počtu neutrofilů.

^b Zahrnuje snížení počtu lymfocytů.

^c Další informace viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

V klinickém hodnocení se souborem sloučených údajů o bezpečnosti od 473 pacientů s SCLC, kteří dostávali přípravek IMDYLLTRA 1 mg jako první dávku a 10 mg jako druhou a pozdější dávku, se CRS projevil u 56,7 % pacientů, příhody stupně 1 u 39,3 % pacientů, stupně 2 u 15,4 % pacientů, stupně 3 u 1,7 % pacientů a stupně 4 u 0,2 % pacientů. Závažné příhody CRS byly hlášeny u 19,7 % pacientů. Po první dávce přípravku IMDYLLTRA se kterýkoli stupeň CRS vyskytl u 41,4 % pacientů, přičemž 34,0 % pacientů prodělalo kterýkoli stupeň CRS po druhé dávce. Většina příhod CRS nastala po prvních dvou dávkách, přičemž 8,5 % pacientů prodělalo CRS po třetí dávce nebo později. Po infuzi 1. den prodělalo 13,7 % pacientů CRS stupně ≥ 2. Po infuzi 8. den prodělalo 4,4 % pacientů CRS stupně ≥ 2. Medián doby od poslední dávky přípravku IMDYLLTRA do prvního nástupu CRS byl 15,9 hodin (rozpětí: 9,0 až 26,5 hodin). U příhod stupně 1, které progredovaly do stupně 2 nebo vyššího, byl medián doby od příhody stupně 1 do příhody stupně 2 nebo vyššího 22,1 hodin (mezikvartilové rozpětí: 8,5–31,6 hodin). Syndrom z uvolnění cytokinů vedl k přerušení léčby a/nebo úpravě dávky u 2,1 % pacientů a k ukončení podávání tarlatamabu u 0,6 % pacientů.

Po uvedení na trh byly hlášeny fatální případy CRS.

Klinické řešení CRS viz bod 4.4.

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

Tarlatamab může způsobit ICANS včetně život ohrožujících nebo fatálních příhod.

V klinickém hodnocení se souborem sloučených údajů o bezpečnosti od 473 pacientů s SCLC, kteří dostávali přípravek IMDYLLTRA v dávce 10 mg, byl ICANS hlášen u 4,7 % pacientů. Medián doby

od první dávky přípravku IMDYLLTRA do prvního nástupu ICANS byl 9,0 dní (mezikvartilové rozpětí: 2 až 13 dní). Medián doby k vyřešení ICANS byl 4 dny (mezikvartilové rozpětí: 2 až 8 dní).

Klinické řešení ICANS viz bod 4.4.

Neutropenie

V klinickém hodnocení se souborem sloučených údajů o bezpečnosti od 473 pacientů s SCLC, kteří dostávali přípravek IMDYLLTRA v dávce 10 mg, nastala neutropenie u 16,9 % pacientů včetně 8,2 % pacientů, kteří prodělali příhody stupně 3 nebo stupně 4. Medián doby od první dávky přípravku IMDYLLTRA do prvního nástupu neutropenie byl 43 dní (rozpětí: 29 až 109 dní). Neutropenie, která vedla k přerušení dávky, nastala u 3,2 % pacientů, ale u žádného nedošlo k ukončení léčby. Léčba G-CSF byla požadována u 6 % pacientů.

Klinické řešení neutropenie viz bod 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly hodnoceny dávky až 100 mg každé 2 týdny a 200 mg každé 3 týdny. V případě předávkování musí být pacient pečlivě sledován na známky nebo příznaky nežádoucích účinků, léčba má být symptomatická a podle potřeby mají být zahájena podpurná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka–léčivo, ATC kód: L01FX33

Mechanismus účinku

Tarlatamab je bispecifický aktivátor CD3 T-lymfocytů zaměřený na delta-like ligand 3 (DLL3), který se váže na DLL3 exprimovaný na povrchu nádorových buněk a CD3 exprimovaný na povrchu T-lymfocytů. Bispecifická vazba tarlatamabu na T-lymfocyty a nádorové buňky pozitivně na DLL3 spustí aktivaci T-lymfocytů, produkci zánětlivých cytokinů a uvolnění cytotoxických proteinů, což má za následek přesměrovanou lýzu nádorových buněk.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamická odpověď po jedné infuzi tarlatamabu byla charakterizována redistribucí a aktivací T-lymfocytů a přechodným zvýšením cytokinů. Periferní redistribuce T-lymfocytů (tj. adheze T-lymfocytů na endotel krevních cév a/nebo transmigrace do tkáně) nastala do 24 hodin po počáteční dávce 1 mg tarlatamabu 1. den. Počet T-lymfocytů klesl do 6 hodin po infuzi a na výchozí úroveň se vrátil u většiny pacientů před další infuzí 8. den.

Sérové cytokiny IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ a TNF- α byly přechodně zvýšené po počáteční dávce tarlatamabu 1 mg 1. den. Hladiny cytokinů dosáhly vrcholu v prvních 2 dnech po zahájení infuze tarlatamabu a obecně se vrátily na výchozí hladiny před další infuzí 8. den. Při následných léčbách nastalo zvýšení cytokinů u méně pacientů s menší intenzitou ve srovnání s počáteční dávkou 1. den.

Imunogenita

Často byly detekovány protilátky proti léku (ADA). Nebyly pozorovány žádné důkazy dopadu ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost, ale údaje jsou stále omezené.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie DeLLphi-304

Účinnost přípravku IMDYLLTRA byla hodnocena v multicentrickém randomizovaném otevřeném hodnocení fáze 3 (studie DeLLphi-304). Způsobilí pacienti museli mít SCLC s progresí onemocnění po 1 režimu na bázi platiny. V oblastech, kde standard péče (SOC) systémové léčby první linie pro pacienty s diagnostikovaným extenzivním stadiem onemocnění zahrnoval chemoterapii na bázi platiny v kombinaci s inhibítorem PD-(L)1, museli mít pacienti selhání inhibítora PD-(L)1 jako součást systémové léčby první linie nebo nebyť způsobilí k podávání léčby inhibítorem PD-(L)1. Navíc museli mít pacienti status výkonnosti podle ECOG 0–1 a nejméně jednu měřitelnou lézi, jak je definováno kritérii hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST v1.1). Studie vyloučila pacienty se symptomatickými metastázami do mozku nebo s aktivní imunodeficiencí.

Celkem bylo zařazeno a randomizováno 509 pacientů v poměru 1 : 1, aby dostali buď přípravek IMDYLLTRA, nebo chemoterapii dle SOC. 254 pacientů bylo randomizováno k podávání přípravku IMDYLLTRA s počáteční dávkou 1 mg 1. den 1. cyklu následovanou 10 mg 8. a 15. den a poté každé 2 týdny v 28denních cyklech do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Chemoterapie dle SOC zahrnovaly topotekan (n = 185), lurbinektedin (n = 47) nebo amrubicin (n = 23). Randomizace byla stratifikována předchozí expozicí anti-PD-(L)1 (ano vs. ne), stavem senzitivity na platinu (interval bez chemoterapie \geq 180 dní, $<$ 180 až \geq 90 dní nebo $<$ 90 dní), přítomností (dřívější nebo aktuální) metastáz do mozku (ano vs. ne) a standardem péče (topotekan/amrubicin vs. lurbinektedin). Léčba pokračovala do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Hodnocení nádoru byla provedena každých 6 týdnů po dobu prvních 48 týdnů a poté každých 12 týdnů.

Výchozí demografická data a charakteristiky onemocnění populace studie byly: medián věku 65 let (rozpětí: 20 až 86 let); 41,3 % ve věku 65 až 74; 10,8 % ve věku 75 a více; 69 % muži; 57,2 % běloši a 40,1 % Asiaté; 32 % ECOG PS 0 a 67,2 % ECOG PS 1; 91 % pacientů mělo ve výchozím stavu metastazující onemocnění; 44,8 % mělo ve výchozím stavu metastázy do mozku; 35,2 % mělo ve výchozím stavu metastázy do jater. 68,8 % pacientů byli bývalí kuřáci; 20,6 % byli aktivní kuřáci; 10,6 % nikdy nekouřilo. Všichni pacienti podstoupili alespoň 1 linii předchozí chemoterapie na bázi platiny (rozpětí: 1 až 3 linie); 97,6 % pacientů podstoupilo 1 předchozí linii léčby; 70,7 % podstoupilo předchozí léčbu anti-PD-(L)1; 223 pacientů (43,8 %) mělo interval bez chemoterapie $<$ 90 dní po ukončení první linie léčby platinou, zatímco 286 pacientů (56,2 %) mělo interval bez chemoterapie \geq 90 dní.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Klíčovými sekundárními cílovými parametry účinnosti bylo přežití bez progresse (PFS) na základě hodnocení zkoušejícího lékaře podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST v1.1) a vybrané výsledky hlášené pacientem. Další cílové parametry zahrnovaly celkovou míru odpovědi (ORR) na základě hodnocení zkoušejícího lékaře podle RECIST v1.1.

Pacienti podstoupili medián 5 cyklů léčby přípravkem IMDYLLTRA (rozpětí: 1 až 19 cyklů) a medián 4 cykly léčby dle SOC (rozpětí: 1 až 21 cyklů).

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 9 a na obrázku 1. Medián (95% CI) doby následného sledování pro OS byl 11,2 měsíce (10,4; 12,1) ve skupině s tarlatamabem a 11,7 měsíce (10,6; 12,3) ve skupině s chemoterapií dle SOC. Medián (95% CI) doby následného sledování pro PFS byl 11,0 měsíce (8,5; 11,2) pro tarlatamab a 9,7 měsíce (8,4; 11,1) pro chemoterapii dle SOC.

Tabulka 9. Výsledky účinnosti pro pacienty s SCLC ve studii DeLLphi-304

| Parametr účinnosti | IMDYLLTRA (n = 254) | Standard péče (n = 255) |
|--|---------------------|-------------------------|
| Celkové přežití (OS) | | |
| Úmrtí (%) | 111 (43,7) | 152 (59,6) |
| Medián ^a , měsíce (95% CI) | 13,6 (11,1; NE) | 8,3 (7,0; 10,2) |
| Poměr rizik ^b (95% CI) | 0,60 (0,47; 0,77) | |
| p-hodnota (stratifikovaný log-rank test) | < 0,001 | |
| Přežití bez progresu (PFS)^c | | |
| Příhody (%) | 191 (75,2) | 205 (80,4) |
| Medián ^a , měsíce (95% CI) | 4,2 (3,0; 4,4) | 3,2 (2,9; 4,2) |
| Poměr rizik ^b (95% CI) | 0,72 (0,59; 0,88) | |
| p-hodnota (stratifikovaný log-rank test) | < 0,001 | |
| Celková míra odpovědi (ORR)^c | | |
| ORR, % | 35,0 | 20,4 |

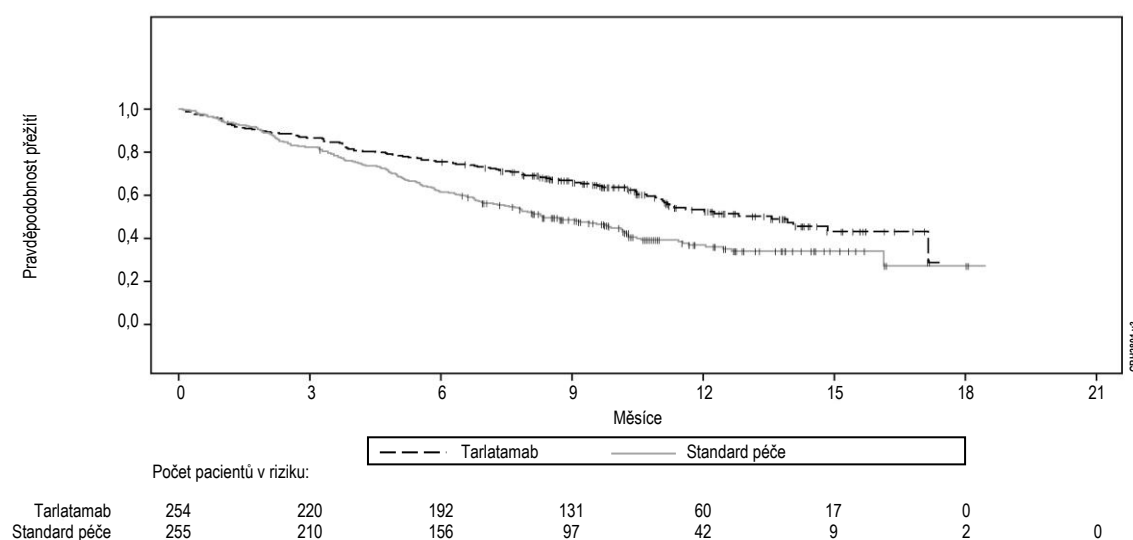
^a podle Kaplanova-Meierova odhadu.

^b Poměr rizik podle stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik.

^c PFS, ORR na základě hodnocení zkoušejícího lékaře podle RECIST v1.1.

CI = interval spolehlivosti; n = počet; NE = nelze odhadnout

Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití (set pro analýzu ITT)



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tarlatamabem u všech podskupin pediatrické populace při léčbě malobuněčného karcinomu plic (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Byly provedeny farmakokinetické (FK) analýzy populace s tarlatamabem u dospělých pacientů (n = 702) s dříve léčeným pokročilým SCLC, aby charakterizovaly časový průběh koncentrací tarlatamabu v séru po intravenózním podání ke kvantifikaci interindividuální variability a k hodnocení účinků kovariátů specifických pro pacienta na FK parametry tarlatamabu.

Nejvyšší sérová koncentrace (C_{max}), nejnižší sérová koncentrace (C_{trough}) a plocha pod křivkou sérové koncentrace oproti časové křivce v rovnovážném stavu (AUC_{tau}) tarlatamabu zvýšila dávku

proporcionálně v hodnoceném rozpětí dávky 1 mg až 100 mg každé 2 týdny (10násobek doporučené dávky). Přibližný rovnovážný stav v expozicích sérového tarlatamabu byl dosažen do 15. dne 2. cyklu.

Distribuce

Typická hodnota (interindividuální CV%) pro centrální objem distribuce je 3,23 l (38 %) a objem distribuce v ustáleném stavu je 8,19 l, jak bylo odhadnuto populační FK analýzou.

Biotransformace

Metabolická dráha tarlatamabu nebyla charakterizována. Jako u jiných proteinových terapeutik se u tarlatamabu předpokládá odbourávání na malé peptidy a aminokyseliny přes katabolické dráhy.

Eliminace

Systémová clearance (interindividuální CV%) byla 0,728 l/den (34 %) a terminální eliminační poločas byl přibližně 10,6 dne u pacientů se SCLC, jak bylo odhadnuto na základě analýzy populační farmakokinetiky.

Zvláštní populace

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v clearance tarlatamabu na základě věku (rozpětí: 20–86 let), tělesné hmotnosti (rozpětí: 35–149 kg), pohlaví, rasy, lehké nebo středně těžké poruchy funkce ledvin (eGFR \geq 30 ml/min) nebo lehké poruchy funkce jater (celkový bilirubin \leq horní hranice normálních hodnot (ULN) a AST $>$ ULN). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin nejsou k dispozici žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Genotoxicita a kancerogenita

Neproběhly žádné studie genotoxicity a kancerogenního potenciálu tarlatamabu.

Porucha fertility

Neproběhly žádné studie hodnotící účinek tarlatamabu na fertilitu.

Reprodukční a vývojová toxicita

Studie reprodukční toxicity provedená u myši za použití surogátní myší molekuly muS757 ukázala přenos muS757 přes placentu a neindukovala embryo-fetální toxicitu nebo teratogenitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Kyselina glutamová

Sacharóza

Polysorbát 80 (E 433)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Roztok (stabilizátor)
Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Lysin-hydrochlorid
Polysorbát 80 (E 433)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Žádné známé inkompatibility.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky.

Naředěný roztok pro intravenózní infuzi (infuzní vak)

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 dní při teplotě 2 °C – 8 °C a na dobu 8 hodin při teplotě 20 °C – 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek IMDYLLTRA sestává ze dvou komponent. Jedno balení přípravku IMDYLLTRA obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem pro koncentrát pro infuzní roztok a 2 injekční lahvičky roztoku (stabilizátoru).

IMDYLLTRA 1 mg prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok

- 1 mg tarlatamabu v prášku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou, hliníkovým těsněním a šedým odtrhovacím víčkem
- 7 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou, hliníkovým těsněním a bílým odtrhovacím víčkem

IMDYLLTRA 10 mg prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok

- 10 mg tarlatamabu v prášku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou, hliníkovým těsněním a oranžovým odtrhovacím víčkem
- 7 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou, hliníkovým těsněním a bílým odtrhovacím víčkem

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Aseptická příprava

Při přípravě infuzního roztoku striktně dodržujte aseptické podmínky, protože injekční lahvičky s tarlatamabem neobsahují antimikrobiální konzervační látky.

Další pokyny

- **Přípravek IMDYLLTRA se rekonstruuje vodou pro injekci. K rekonstituci přípravku IMDYLLTRA nepoužívejte roztok (stabilizátor).** Roztok (stabilizátor) je určen k potažení infuzního vaku před přidáním rekonstituovaného přípravku IMDYLLTRA, aby se zabránilo adsorpci přípravku IMDYLLTRA na stěny infuzních vaků a infuzního setu.
- Byla prokázána kompatibilita infuzních vaků z ethylvinylacetátu (EVA), polyolefinu a polyvinylchloridu (PVC) s tarlatamabem za stanovených podmínek při podání.
- Byla prokázána kompatibilita infuzního setu a katétru z polyolefinu, PVC a polyuretanu s tarlatamabem za stanovených podmínek při podání.
- Použití přenosného zařízení s uzavřeným systémem (CSTD) se nedoporučuje z důvodu potenciálního rizika vzniku chyby v medikaci. Testování kompatibility adaptéru CSTD pro injekční lahvičku s přípravkem IMDYLLTRA nebylo provedeno.

Příprava infuzního roztoku

Rekonstituce tarlatamabu

Tabulka 10. Množství vody pro injekci potřebné k rekonstituci přípravku IMDYLLTRA^a

| Síla injekční lahvičky přípravku IMDYLLTRA | Množství vody pro injekci potřebné k rekonstituci přípravku IMDYLLTRA | Výsledná koncentrace |
|--|---|----------------------|
| 1 mg | 1,3 ml | 0,9 mg/ml |
| 10 mg | 4,4 ml | 2,4 mg/ml |

^a Jedna injekční lahvička obsahuje přeplnění umožňující odebrání 1,1 ml (1 mg injekční lahvička) nebo 4,2 ml (10 mg injekční lahvička) po rekonstituci, aby bylo zajištěno podání v koncentraci odpovídající síle uvedené na štítku injekční lahvičky.

1. Přeneste požadované množství vody pro injekci (viz tabulka 10) do injekční lahvičky s tarlatamabem k dosažení výsledné koncentrace tarlatamabu 0,9 mg/ml (1 mg injekční lahvička) nebo 2,4 mg/ml (10 mg injekční lahvička). Nasměrujte vodu, aby stékala po stěnách injekční lahvičky přípravku IMDYLLTRA a ne přímo na lyofilizovaný prášek.
 - **K rekonstituci přípravku IMDYLLTRA nepoužívejte roztok (stabilizátor).**
2. Obsah opatrně zamíchejte kroužením. **Neprotřepávejte.**
3. Vizually zkontrolujte, že je roztok čirý až mírně opalizující, bezbarvý až nažloutlý. Roztok **nepoužívejte**, pokud je zakalený nebo obsahuje částice.

Tabulka 11. Návod k přípravě 1hodinové infuze

| Síla injekční lahvičky přípravku IMDYLLTRA | Dávka přípravku IMDYLLTRA | Objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který má být odebrán z infuzního vaku | Objem roztoku (stabilizátoru), který má být přidán do infuzního vaku | Objem rekonstituovaného přípravku IMDYLLTRA, který má být přidán do infuzního vaku |
|--|---------------------------|---|--|--|
| 1 mg | 1 mg | 14 ml | 13 ml | 1,1 ml |
| 10 mg | 10 mg | 17 ml | 13 ml | 4,2 ml |

Poznámka: výsledné koncentrace pro různé síly injekčních lahviček NEJSOU po rekonstituci stejné.

1. Použijte předplněný infuzní vak s 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
2. Odeberte požadovaný objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) z předplněného infuzního vaku a zlikvidujte ho (viz tabulka 11). Nezhledňujte případné přeplnění infuzního vaku.
3. Přidejte roztok (stabilizátor).
 - K potažení infuzního vaku přeneste 13 ml roztoku (stabilizátoru) do infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
 - Opatrně zamíchejte obsahem vaku, aby se nevytvořila pěna. **Neprotřepávejte.**
4. Přidejte rekonstituovaný přípravek IMDYLLTRA.
 - Přeneste požadovaný objem rekonstituovaného přípravku IMDYLLTRA do stabilizovaného infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a roztok (stabilizátor). Viz tabulka 11.
 - Opatrně zamíchejte obsahem vaku, aby se nevytvořila pěna. **Neprotřepávejte.**
5. Odstraňte vzduch z infuzního vaku pomocí prázdné injekční stříkačky, abyste zabránili tvorbě pěny.
6. Naplňte infuzní set injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo finálně připraveným přípravkem z infuzního vaku.

Doba uchovávání podle bodu 6.3 zahrnuje celkovou povolenou dobu od okamžiku rekonstituce první injekční lahvičky po dokončení podávání. Po vyjmutí z chladničky nechte infuzní vak dosáhnout pokojové teploty a dokončete podávání naředěného infuzního roztoku přípravku IMDYLLTRA během povolené doby uchovávání při pokojové teplotě (včetně doby trvání infuze). Pokud není připravený infuzní vak s tarlatamabem podán během stanoveného časového období a při stanovené teplotě, musí být zlikvidován; nesmí být znovu chlazen.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2033/001

EU/1/26/2033/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Spojené státy

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku IMDYLLTRA na trh v jednotlivých členských státech musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout obsah a formát edukačního programu včetně komunikačních médií, způsobu distribuce a jakýchkoli dalších aspektů tohoto programu s příslušným vnitrostátním orgánem.

Edukační program cílí na poučení pacienta/pečovatele o důležitých známých rizicích syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) spojených s přípravkem IMDYLLTRA.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek IMDYLLTRA uveden na trh, měli všichni pacienti/pečovatelé, u kterých se očekává, že budou přípravek IMDYLLTRA používat, přístup ke kartě pacienta nebo jim byla předána. Karta pacienta bude obsahovat následující klíčová sdělení:

- Popis klíčových známek a příznaků CRS a ICANS
- Popis situací, kdy je třeba vyhledat urgentní lékařskou péči u poskytovatele zdravotní péče nebo na pohotovosti, pokud se objeví známky a příznaky CRS nebo ICANS
- Připomenutí, že pacienti mají zůstat v doprovodu pečovatele v blízkosti zdravotnického zařízení 1. a 8. den po dobu 24 hodin od počátku každé infuze přípravku IMDYLLTRA
- Kontaktní detaily předepisujícího lékaře

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IMDYLLTRA 1 mg prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok
tarlatamab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 1 mg tarlatamabu.
Po rekonstituci vodou pro injekci obsahuje jedna injekční lahvička 0,9 mg/ml tarlatamabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: sacharóza, polysorbát 80 (E 433), kyselina glutamová a hydroxid sodný.
Roztok (stabilizátor): monohydrát kyseliny citronové (E 330), lysin-hydrochlorid, polysorbát 80 (E 433), hydroxid sodný a voda pro injekci.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok
1 injekční lahvička s práškem
2 injekční lahvičky s roztokem (stabilizátorem). Přidejte pouze do vaku s chloridem sodným.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Rekonstituovaný roztok neprotřepávejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte v chladu.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2033/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

IMDYLLTRA 1 mg prášek pro koncentrát
tarlatamab
i.v. po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IMDYLLTRA 10 mg prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok
tarlatamab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 10 mg tarlatamabu.
Po rekonstituci vodou pro injekci obsahuje jedna injekční lahvička 2,4 mg/ml tarlatamabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: sacharóza, polysorbát 80 (E 433), kyselina glutamová a hydroxid sodný.
Roztok (stabilizátor): monohydrát kyseliny citronové (E 330), lysin-hydrochlorid, polysorbát 80 (E 433), hydroxid sodný a voda pro injekci.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok
1 injekční lahvička s práškem
2 injekční lahvičky s roztokem (stabilizátorem). Přidejte pouze do vaku s chloridem sodným.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Rekonstituovaný roztok neprotřepávejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte v chladu.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2033/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

IMDYLLTRA 10 mg prášek pro koncentrát
tarlatamab
i.v. po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA S ROZTOKEM (STABILIZÁTOREM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Roztok (stabilizátor)
IMDYLLTRA

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

7 ml

6. JINÉ

Přidejte pouze do vaku s chloridem sodným.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

IMDYLLTRA 1 mg prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok IMDYLLTRA 10 mg prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok tarlatamab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek IMDYLLTRA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMDYLLTRA používat
3. Jak se přípravek IMDYLLTRA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IMDYLLTRA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek IMDYLLTRA a k čemu se používá

Přípravek IMDYLLTRA obsahuje léčivou látku tarlatamab. Patří do skupiny přípravků zvaných cytostatika, které cílí na nádorové buňky.

Přípravek IMDYLLTRA se používá u dospělých k léčbě malobuněčného karcinomu plic (SCLC), který se rozšířil do plic a/nebo dalších částí těla (extenzivní stádium SCLC). Používá se u dospělých, u kterých karcinom na léčbu chemoterapií obsahující platinu nezareagoval nebo na ni přestal reagovat.

Přípravek IMDYLLTRA se od chemoterapie liší. Léčivá látka v přípravku IMDYLLTRA, tarlatamab, spolupracuje s imunitním systémem a vyhledává a ničí buňky malobuněčného karcinomu plic. Účinkuje tak, že propojuje bílkovinu zvanou DLL3, která se nachází na nádorových buňkách, s bílkovinou zvanou CD3, která se nachází na T-buňkách, což je typ bílých krvinek. Propojením těchto bílkovin tarlatamab aktivuje T-buňky a ty pak uvolňují látky, které rakovinné buňky zabíjejí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMDYLLTRA používat

Nepoužívejte přípravek IMDYLLTRA

- jestliže jste alergický(á) na tarlatamab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), před podáním přípravku IMDYLLTRA se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Tarlatamab může způsobit závažné nežádoucí účinky, jak je uvedeno níže. Pokud máte jakékoli otázky, před podáním přípravku IMDYLLTRA se poradte se svým lékařem.

Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud při použití přípravku IMDYLLTRA zaznamenáte kterékoli z následujících příznaků, protože je možná bude nutno léčit:

- **Při syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) tělo uvolňuje do krve látky zvané cytokiny. CRS je velmi častý a může být život ohrožující nebo vést k úmrtí. Okamžitě informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte jakékoli známky a příznaky CRS jako:**
 - horečka
 - dušnost, potíže s dýcháním
 - rychlý nebo nepravidelný tlukot srdce: palpitace
 - závrať
 - bolest hlavy
 - zimnice
 - pocit na zvracení
 - zvracení
- **Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) je život ohrožující stav, který může vést k úmrtí a který postihuje mozek a nervový systém. Tyto problémy mohou nastat dny nebo týdny po podání přípravku IMDYLLTRA. Okamžitě informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte jakékoli známky nebo příznaky ICANS jako:**
 - problémy s řečí
 - ztráta paměti
 - změna vědomí nebo snížení stupně vědomí
 - zmatenost
 - pocit dezorientace nebo neschopnost myslet jasně (delirium)
 - záchvat
 - ztráta rovnováhy nebo koordinace (ataxie)
 - slabost nebo necitlivost horních nebo dolních končetin
 - třes rukou nebo končetin
 - bolest hlavy
- **Nízká hladina neutrofilů, typu bílých krvinek, které bojují s infekcemi (neutropenie). Okamžitě informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte jakékoli známky nebo příznaky infekce jako:**
 - zimnice nebo třesavka
 - pocit tepla
 - vysoká tělesná teplota
- **Alergické reakce (hypersenzitivita) včetně nadměrného a dlouhodobého stažení svalů dýchacích cest způsobující ztížené dýchání (bronchospasmus). Okamžitě informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví známky nebo příznaky alergických reakcí jako:**
 - vyrážka
 - ztížené dýchání

Lékař nebo zdravotní sestra budou sledovat, zda se u Vás nevyskytnou známky a příznaky těchto reakcí během infuze a po ní, a budou Vás a Vašeho pečovatele informovat o známkách a příznacích CRS a ICANS.

Děti a dospívající

Přípravek IMDYLLTRA nebyl u dětí a dospívajících hodnocen. Léčba přípravkem IMDYLLTRA se u pacientů mladších 18 let nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek IMDYLLTRA

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a antikoncepce

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou. Přípravek IMDYLLTRA se nemá používat během těhotenství. Je to proto, že účinky přípravku IMDYLLTRA u těhotných žen nejsou známy. Pokud jste žena, která může otěhotnět, lékař nebo zdravotní sestra před zahájením léčby přípravkem IMDYLLTRA zkontroluje, zda nejste těhotná.

Pokud při léčbě přípravkem IMDYLLTRA otěhotníte, sdělte to svému lékaři. Lékař s Vámi možná bude muset probrat možná rizika.

Pokud můžete otěhotnět, musíte používat účinnou antikoncepci (prevenci početí) během léčby přípravkem IMDYLLTRA a po dobu 2 měsíců po poslední dávce. Proberte s lékařem vhodné metody antikoncepce.

Během léčby přípravkem IMDYLLTRA a nejméně po dobu 2 měsíců po poslední dávce nemáte kojít. Není známo, zda látky z přípravku IMDYLLTRA procházejí do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo plánujete kojít, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek IMDYLLTRA může mít výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Je to z důvodu příznaků, které mohou být způsobeny syndromem neurotoxicity souvisejícím s imunitními efektorovými buňkami (ICANS). Pokud po podání infuze přípravku IMDYLLTRA pociťujete nežádoucí účinky ovlivňující nervový systém jako závrať, epileptické záchvaty a zmatenost, vyhněte se řízení, obsluze těžkých a potenciálně nebezpečných strojů a účasti na rizikových povoláních nebo aktivitách, dokud příznaky neodezní.

Přípravek IMDYLLTRA obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek IMDYLLTRA obsahuje polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 v jedné 1 mg injekční lahvičce a 0,2 mg polysorbátu 80 v jedné 10 mg injekční lahvičce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek IMDYLLTRA používá

Jak se přípravek IMDYLLTRA podává

Přípravek IMDYLLTRA Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra infuzí (kapačkou) do žíly po dobu 1 hodiny.

1. den dostanete dávku 1 mg přípravku IMDYLLTRA. 8. den, 15. den a poté každé 2 týdny dostanete plnou léčebnou dávku 10 mg přípravku IMDYLLTRA.

Během jedné hodiny před podáním prvních dvou dávek přípravku IMDYLLTRA dostanete přípravek ze skupiny léků nazývaných kortikosteroidy, aby se snížilo riziko CRS. Přípravek dostanete infuzí (kapačkou) do žíly. Po podání prvních dvou dávek přípravku IMDYLLTRA Vám možná také bude podána infuze tekutin do žíly.

Lékař určí, jak dlouho máte být léčen(a) přípravkem IMDYLLTRA.

Lékař může odložit nebo zcela zastavit léčbu přípravkem IMDYLLTRA, pokud se u Vás rozvinou CRS, neurologické problémy nebo jakékoli jiné závažné nežádoucí účinky.

Sledování po infuzi přípravku IMDYLLTRA

1. den a 8. den Vás lékař bude sledovat po dobu 6 až 8 hodin od začátku infuze přípravku IMDYLLTRA ve zdravotnickém zařízení. Lékař Vás bude informovat, pokud bude potřebné Vás sledovat déle. Lékař nebo zdravotní sestra budou sledovat případné známky a příznaky CRS a nežádoucí účinky ovlivňující nervový systém během léčby přípravkem IMDYLLTRA a další nežádoucí účinky a podle potřeby je léčit. Pokud se u Vás při léčbě přípravkem IMDYLLTRA rozvinou známky nebo příznaky CRS nebo neurologických problémů, možná budete muset být hospitalizován(a).

Měl(a) byste si naplánovat zůstat v blízkosti zdravotnického zařízení po dobu 24 hodin od počátku každé infuze přípravku IMDYLLTRA 1. den a 8. den a mít u sebe pečovatele.

U všech dalších infuzí Vás lékař bude informovat, jak dlouho bude potřebné Vás po infuzi přípravku IMDYLLTRA sledovat.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Ihned informujte svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- **Velmi časté:** náhlý a závažný zánětlivý syndrom s příznaky zahrnujícími horečku, zimnici, nízkou hladinu kyslíku v krvi, bolest hlavy, snížení krevního tlaku, pocit na zvracení nebo zvracení – mohou to být známky syndromu z uvolnění cytokinů (CRS).
- **Časté:** třes, zmatenost, poruchy funkce mozku (encefalopatie), potíže s komunikací (afázie), epileptický záchvat (záchvat křečí) – mohou to být známky syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (ICANS).

Další možné nežádoucí účinky

U přípravku IMDYLLTRA byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- snížení chuti k jídlu
- horečka (pyrexie)
- nepříjemná chuť v ústech (dysgeuzie)
- zácpa
- snížení hladiny červených krvinek (anémie)
- únava

- pocit na zvracení (nauzea)
- fyzická slabost nebo nedostatek energie (astenie)
- bolest hlavy
- snížení hladin neutrofilů, typu bílých krvinek, které bojují s infekcemi (neutropenie)
- nízké hladiny lymfocytů, typu bílých krvinek (lymfopenie)
- pokles tělesné hmotnosti
- zvracení
- suchý nebo vlhký kašel, dušnost (dyspnoe)
- průjem
- zvýšení hladin jaterních enzymů (zvýšení alaninaminotransferázy)
- svědění (pruritus)
- nízké hladiny sodíku v krvi (hyponatremie)
- nízké hladiny draslíku v krvi (hypokalemie)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zvýšení hladin jaterních enzymů (zvýšení aspartátaminotransferázy)
- nízká hladina hořčíku v krvi (hypomagnezemie)
- závrať
- vyrážka
- snížení hladin krevních destiček, složek, které pomáhají srážení krve (trombocytopenie)
- nízký krevní tlak
- vysoký krevní tlak
- bolest svalů (myalgie)
- snížení počtu bílých krvinek
- snížení počtu určitých bílých krvinek (leukopenie)
- zimnice
- zmatenost (stav zmatenosti)
- třes rukou a končetin
- pocit dezorientace (delirium)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- změna normální činnosti nervového systému (neurotoxicita)
- epileptický záchvat
- ztráta rovnováhy nebo koordinace (ataxie)
- problémy s řečí, ztráta paměti, změny osobnosti (encefalopatie)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IMDYLLTRA uchovávat

Přípravek IMDYLLTRA budou uchovávat zdravotničtí pracovníci v nemocnici nebo na klinice.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a na štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky

- Uchovávejte a převážejte v chladu (2 °C – 8 °C).

- Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Připravený přípravek IMDYLLTRA (infuzní vak)

- Při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) neuchovávejte déle než 8 hodin.
- Při uchovávání v chladu (2 °C – 8 °C) musí být infuzní vak použit do 28 dní.

6. Obsah balení a další informace

Co obsahuje přípravek IMDYLLTRA

- Léčivou látkou je tarlatamab.
- IMDYLLTRA 1 mg: jedna injekční lahvička obsahuje 1 mg tarlatamabu. Rekonstitucí s vodou pro injekci se získá tarlatamab o výsledné koncentraci 0,9 mg/ml.
- IMDYLLTRA 10 mg: jedna injekční lahvička obsahuje 10 mg tarlatamabu. Rekonstitucí s vodou pro injekci se získá tarlatamab o výsledné koncentraci 2,4 mg/ml.
- Dalšími složkami v prášku jsou kyselina glutamová, sacharóza, polysorbát 80 a hydroxid sodný (viz bod 2).
- Roztok (stabilizátor) obsahuje monohydrát kyseliny citronové, lysin-hydrochlorid, polysorbát 80, hydroxid sodný a vodu pro injekci (viz bod 2).

Jak přípravek IMDYLLTRA vypadá a co obsahuje toto balení

IMDYLLTRA je prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok. Jedno balení obsahuje 1 skleněnou injekční lahvičku s práškem a 2 injekční lahvičky se 7 ml roztoku (stabilizátoru).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Doporučený dávkovací režim přípravku IMDYLLTRA je počáteční dávka 1 mg 1. den následovaná dávkou 10 mg 8. a 15. den a poté každé 2 týdny (viz tabulka 1). Přípravek IMDYLLTRA se má podávat po dobu 1 hodiny rychlostí infuze 250 ml/h.

Tabulka 1. Doporučené dávkovací schéma přípravku IMDYLLTRA

| Dávka přípravku IMDYLLTRA | |
|------------------------------|-------|
| 1. den | 1 mg |
| 8. den | 10 mg |
| 15. den a poté každé 2 týdny | 10 mg |

Přípravek IMDYLLTRA se před podáním intravenózní infuzí musí rekonstituovat a dále naředit.

Rekonstituujte přípravek IMDYLLTRA vodou pro injekci. Nerekonstituujte přípravek IMDYLLTRA injekční lahvičkou s roztokem (stabilizátorem).

Návod k rekonstrukci tohoto léčivého přípravku a jeho ředění před podáním je uveden níže.

Aseptická příprava

Při přípravě infuzního roztoku striktně dodržujte aseptické podmínky, protože injekční lahvičky s tarlatamabem neobsahují antimikrobiální konzervační látky.

Další pokyny

- **Přípravek IMDYLLTRA se rekonstruuje vodou pro injekci. K rekonstrukci přípravku IMDYLLTRA nepoužívejte roztok (stabilizátor).** Roztok (stabilizátor) je určen k potažení infuzního vaku před přidáním rekonstituovaného přípravku IMDYLLTRA, aby se zabránilo adsorpci přípravku IMDYLLTRA na stěny infuzních vaků a infuzního setu.
- Byla prokázána kompatibilita infuzních vaků z ethylvinylacetátu (EVA), polyolefinu a polyvinylchloridu (PVC) s tarlatamabem za stanovených podmínek při podání.
- Byla prokázána kompatibilita infuzního setu a katétru z polyolefinu, PVC a polyuretanu s tarlatamabem za stanovených podmínek při podání.
- Použití přenosného zařízení s uzavřeným systémem (CSTD) se nedoporučuje z důvodu potenciálního rizika vzniku chyby v medikaci. Testování kompatibility adaptéru CSTD pro injekční lahvičku s přípravkem IMDYLLTRA nebylo provedeno.

Příprava infuzního roztoku

Rekonstituce tarlatamabu

Tabulka 2. Množství vody pro injekci potřebné k rekonstituci přípravku IMDYLLTRA^a

| Síla injekční lahvičky přípravku IMDYLLTRA | Množství vody pro injekci potřebné k rekonstituci přípravku IMDYLLTRA | Výsledná koncentrace |
|--|---|----------------------|
| 1 mg | 1,3 ml | 0,9 mg/ml |
| 10 mg | 4,4 ml | 2,4 mg/ml |

^a Jedna injekční lahvička obsahuje přeplnění umožňující odebrání 1,1 ml (1 mg injekční lahvička) nebo 4,2 ml (10 mg injekční lahvička) po rekonstituci, aby bylo zajištěno podání v koncentraci odpovídající síle uvedené na štítku injekční lahvičky.

1. Přeneste požadované množství vody pro injekci (viz tabulka 2) do injekční lahvičky s tarlatamabem k dosažení výsledné koncentrace tarlatamabu 0,9 mg/ml (1 mg injekční lahvička) nebo 2,4 mg/ml (10 mg injekční lahvička). Nasměřujte vodu, aby stékala po stěnách injekční lahvičky přípravku IMDYLLTRA a ne přímo na lyofilizovaný prášek.
 - **K rekonstituci přípravku IMDYLLTRA nepoužívejte roztok (stabilizátor).**
2. Obsah opatrně zamíchejte kroužením. **Neprotřepávejte.**
3. Vizually zkontrolujte, že je roztok čirý až mírně opalizující, bezbarvý až nažloutlý. Roztok **nepoužívejte**, pokud je zakalený nebo obsahuje částice.

Příprava infuzního vaku s přípravkem IMDYLLTRA

Tabulka 3. Návod k přípravě 1hodinové infuze

| Síla injekční lahvičky přípravku IMDYLLTRA | Dávka přípravku IMDYLLTRA | Objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který má být odebrán z infuzního vaku | Objem roztoku (stabilizátoru), který má být přidán do infuzního vaku | Objem rekonstituovaného tarlatamabu, který má být přidán do infuzního vaku |
|--|---------------------------|---|--|--|
| 1 mg | 1 mg | 14 ml | 13 ml | 1,1 ml |
| 10 mg | 10 mg | 17 ml | 13 ml | 4,2 ml |

Poznámka: výsledné koncentrace pro různé síly injekčních lahviček NEJSOU po rekonstituci stejné.

1. Použijte předplněný infuzní vak s 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
2. Odeberte požadovaný objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) z předplněného infuzního vaku a zlikvidujte ho (viz tabulka 3). Nezhledujte případné přeplnění infuzního vaku.
3. Přidejte roztok (stabilizátor).
 - K potažení infuzního vaku přeneste 13 ml roztoku (stabilizátoru) do infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
 - Opatrně zamíchejte obsahem vaku, aby se nevytvořila pěna. **Neprotřepávejte.**
4. Přidejte rekonstituovaný přípravek IMDYLLTRA.
 - Přeneste požadovaný objem rekonstituovaného přípravku IMDYLLTRA do stabilizovaného infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a roztok (stabilizátor). Viz tabulka 3.
 - Opatrně zamíchejte obsahem vaku, aby se nevytvořila pěna. **Neprotřepávejte.**

5. Odstraňte vzduch z infuzního vaku pomocí prázdné injekční stříkačky, abyste zabránili tvorbě pěny.
6. Naplňte infuzní set injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo finálně připraveným přípravkem.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Způsob podání

Infuzní set pro premedikaci může být použit i pro přípravek IMDYLLTRA. Mezi podáním souběžných léčivých přípravků a přípravku IMDYLLTRA je třeba infuzní set propláchnout.

Celou dávku tarlatamabu podávejte jako intravenózní infuzi po dobu 1 hodiny konstantní rychlostí pomocí infuzní pumpy. Pumpa musí být programovatelná, uzamykatelná, neelastomerová a musí být opatřena alarmem.

Infuzní set se naplní injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) NEBO finálně připraveným tarlatamabem.

Přípravek IMDYLLTRA se má podávat po dobu 1 hodiny rychlostí infuze 250 ml/h.

Po dokončení infuze přípravku IMDYLLTRA se intravenózní infuzní set musí po dobu 3–5 minut proplachovat injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Podmínky skladování a doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky.

Naředěný roztok pro intravenózní infuzi (infuzní vak)

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 dní při teplotě 2 °C – 8 °C a na dobu 8 hodin při teplotě 20 °C – 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Doba uchování zahrnuje celkovou povolenou dobu od okamžiku rekonstituce první injekční lahvičky po dokončení podávání. Po vyjmutí z chladničky nechte infuzní vak dosáhnout pokojové teploty a dokončete podávání naředěného infuzního roztoku přípravku IMDYLLTRA během povolené doby uchování při pokojové teplotě (včetně doby trvání infuze). Pokud není připravený infuzní vak s tarlatamabem podán během stanoveného časového období a při stanovené teplotě, musí být zlikvidován; nesmí být znovu chlazen.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.