

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IMDYLLTRA 1 mg pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning
IMDYLLTRA 10 mg pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

IMDYLLTRA 1 mg pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas med pulver indeholder 1 mg tarlatamab.

Rekonstitution med vand til injektionsvæsker giver en endelig tarlatamabkoncentration på 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas med pulver indeholder 10 mg tarlatamab.

Rekonstitution med vand til injektionsvæsker giver en endelig tarlatamabkoncentration på 2,4 mg/ml.

Tarlatamab produceres i ovarieceller fra kinesiske hamstere vha. rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

IMDYLLTRA indeholder 0,04 mg polysorbat 80 pr. 1 mg hætteglas og 0,2 mg polysorbat 80 pr. 10 mg hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning.

Tarlatamabpulver (pulver til koncentrat): Hvidt til let gult pulver.

Opløsning (stabilisator): Farveløs til let gul klar opløsning med en pH-værdi på 7,0.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

IMDYLLTRA er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskreden småcellet lungecancer (ES-SCLC, *extensive-stage small cell lung cancer*), som har behov for systemisk behandling efter sygdomsprogression ved eller efter førstelinjebehandling med platinbaseret kemoterapi.

4.2 Dosering og administration

Behandling med IMDYLLTRA skal igangættes under ledelse og tilsyn af læger, der har erfaring med anvendelse af cancerbehandling. Behandlingen skal administreres på en passende sundhedsfacilitet. Se tabel 2 for anbefalede samtidige lægemidler.

Patienterne skal overvåges i 6 til 8 timer fra påbegyndelse af infusionen på dag 1 og dag 8. Behovet for yderligere overvågning samt overvågning ved efterfølgende infusioner bestemmes af lægen.

På dag 1 og dag 8 skal patienterne instrueres om at opholde sig i nærheden af en passende sundhedsfacilitet i 24 timer efter hver infusion, ledsaget af en omsorgsperson.

Både patienterne og deres omsorgspersoner skal informeres om tegn og symptomer på cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) og immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) før udskrivelse.

Dosering

Den anbefalede doseringsplan for IMDYLLTRA er en startdosis på 1 mg på dag 1 efterfulgt af 10 mg på dag 8, dag 15 og så hver 2. uge efterfølgende, som vist i tabel 1.

Patienterne skal behandles indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Tabel 1. Anbefalet doseringsplan for IMDYLLTRA

Dosis af IMDYLLTRA	
Dag 1	1 mg
Dag 8	10 mg
Dag 15 og hver 2. uge efterfølgende	10 mg

Anbefalede samtidige lægemidler

Lægemidler til administration samtidigt med IMDYLLTRA skal administreres som vist i tabel 2 for at reducere risikoen for cytokinfrigivelsessyndrom (se pkt. 4.4).

Tabel 2. Samtidige lægemidler til dag 1 og dag 8

Behandlingsdag	Lægemidler	Administration
Dag 1 og dag 8	Administrer 8 mg dexamethason intravenøst (eller tilsvarende)	Inden for 1 time forud for infusion af IMDYLLTRA
	Intravenøs administration af 1 liter natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, anbefales i henhold til retningslinjerne for standardbehandling	Straks efter afslutning af infusionen af IMDYLLTRA

Genoptagelse af IMDYLLTRA efter dosisudsættelse

Hvis en dosis af IMDYLLTRA udsættes, skal behandlingen genoptages baseret på anbefalingerne i tabel 3, og doseringsplanen skal genoptages i overensstemmelse hermed. Anbefalede samtidige lægemidler skal administreres som angivet i tabel 2.

Tabel 3. Anbefalinger for genoptagelse af behandling med IMDYLLTRA efter dosisudsættelse

Sidste administrerede dosis	Tid siden administration af den sidste dosis	Handling ^a
1 mg på dag 1	2 uger eller mindre (≤ 14 dage)	Administrer IMDYLLTRA 10 mg, og genoptag derefter den planlagte doseringsplan.
	Mere end 2 uger (> 14 dage)	Administrer IMDYLLTRA 1 mg. Forøg til 10 mg 1 uge senere, hvis denne dosis tåles. Genoptag derefter den planlagte doseringsplan.
10 mg på dag 8	3 uger eller mindre (≤ 21 dage)	Administrer IMDYLLTRA 10 mg, og genoptag derefter den planlagte doseringsplan.
	Mere end 3 uger (> 21 dage)	Administrer IMDYLLTRA 1 mg. Forøg til 10 mg 1 uge senere, hvis denne dosis tåles. Genoptag derefter den planlagte doseringsplan.
10 mg på dag 15 og hver 2. uge derefter	4 uger eller mindre (≤ 28 dage)	Administrer IMDYLLTRA 10 mg, og genoptag derefter den planlagte doseringsplan.
	Mere end 4 uger (> 28 dage)	Administrer IMDYLLTRA 1 mg. Forøg til 10 mg 1 uge senere, hvis denne dosis tåles. Genoptag derefter den planlagte doseringsplan.

^a Administrer anbefalede samtidige lægemidler før og efter infusioner af IMDYLLTRA på dag 1 og dag 8, og overvåg patienterne på passende vis (se tabel 2).

Dosismodifikationer og håndtering af bivirkninger

Der er ingen anbefalet dosisreduktion af IMDYLLTRA.

Se tabel 4 for anbefalede handlinger til håndtering af CRS, tabel 5 for anbefalede handlinger til håndtering af ICANS og tabel 6 for håndtering af andre bivirkninger.

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)

Diagnosen CRS skal stilles på baggrund af klinisk præsentation (se pkt. 4.4). Patienterne skal evalueres og behandles for andre årsager til feber, hypoxi og hypotension. Ved mistanke om CRS skal dette håndteres i henhold til anbefalingerne i tabel 4. Patienter, som får CRS af grad 2 eller højere (f.eks. hypotension, som ikke reagerer på væske, eller hypoxi, som kræver supplerende ilt), skal overvåges for tegn og symptomer på CRS, herunder feber, hypotension og hypoxi, vha. pulsoximetri eller kardiell telemetri som indiceret. Ved svær eller livstruende CRS anbefales anti-IL-6-behandling, for eksempel tocilizumab og indlæggelse på intensivafdeling (ITA) med henblik på understøttende behandling.

Tabel 4. Retningslinjer for vurdering af grad, dosismodifikation og håndtering af cytokinfrigivelsessyndrom^a

CRS-grad	Definerende symptomer	IMDYLLTRA dosismodifikation	Håndtering
Grad 1	Symptomerne kræver kun symptomatisk behandling (f.eks. feber ≥ 38 °C uden hypotension eller hypoxi).	<ul style="list-style-type: none"> Hold pause med IMDYLLTRA, indtil hændelsen er gået over, og genoptag derefter IMDYLLTRA med den næste planlagte dosis^b. 	<ul style="list-style-type: none"> Administrer symptomatiske antipyretika (f.eks. paracetamol) mod feber. Overvej dexamethason^c (eller tilsvarende) 4 mg til 10 mg oralt eller intravenøst.

CRS-grad	Definerende symptomer	IMDYLLTRA dosismodifikation	Håndtering
Grad 2	<p>Symptomerne kræver og reagerer på moderat intervention.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feber $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ • Hypotension, som reagerer på væske, men ikke kræver vasopressorer og/eller • Hypoxi, som kræver iltbrille med lavt flow eller <i>blow-by</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hold pause med IMDYLLTRA, indtil hændelsen er gået over, og genoptag derefter IMDYLLTRA med den næste planlagte dosis^b. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalsindlæggelse med overvågning for feber, hypotension og hypoxi, vha. pulsoximetri eller, på indikation, kardiell telemetri anbefales. • Administrer symptomatiske antipyretika (f.eks. paracetamol) mod feber. • Administrer supplerende ilt og intravenøse væsker, når det er indiceret. • Overvej dexamethason^c (eller tilsvarende) 8 mg oralt eller intravenøst. • Overvej tocilizumab (eller tilsvarende). <p>Når behandlingen genoptages med den næste planlagte dosis, skal patienten overvåges efter lægens skøn på en passende sundhedsfacilitet^b.</p>
Grad 3	<p>Svære symptomer defineret som temperatur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hæmodynamisk ustabilitet, som kræver en vasopressor (med eller uden vasopressin) og/eller • forværret hypoxi eller respiratorisk distress, som kræver iltbrille med højt flow ($> 6\text{ l/min. ilt}$) eller iltmaske. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hold pause med IMDYLLTRA, indtil hændelsen er gået over, og genoptag derefter IMDYLLTRA med den næste planlagte dosis^b. • Seponer IMDYLLTRA permanent ved recidiverende hændelser af grad 3. 	<p>Udover til grad 2-behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intensiv overvågning, f.eks. indlæggelse på ITA, anbefales. • Administrer dexamethason^c (eller tilsvarende) 8 mg intravenøst hver 8. time, op til 3 doser. • Støtte i form af vasopressor gives efter behov. • Støtte i form af ilt med højt flow gives efter behov. • Tocilizumab (eller tilsvarende) anbefales. • Inden næste dosis administreres samtidige lægemidler som anbefalet for dag 1 og dag 8 (se tabel 2). <p>Når behandlingen genoptages med den næste planlagte dosis, skal patienten overvåges efter lægens skøn på en passende sundhedsfacilitet^b.</p>

CRS-grad	Definerende symptomer	IMDYLLTRA dosismodifikation	Håndtering
Grad 4	<p>Livstruende symptomer defineret som temperatur ≥ 38 °C med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hæmodynamisk ustabilitet, der kræver flere vasopressorer (eksklusive vasopressin) og/eller • forværret hypoxi eller respiratorisk distress på trods af administration af ilt med overtryk. 	Seponer IMDYLLTRA permanent.	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling på ITA. • Iht. grad 3-behandling.

^a CRS baseret på *American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading (2019)*.

^b Se tabel 3 for anbefalinger om genoptagelse af IMDYLLTRA efter dosisudsættelse.

^c Nedtrap steroider i henhold til retningslinjerne for standardbehandling.

ITA = intensivafdeling

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på ICANS. Andre årsager til neurologiske symptomer skal udelukkes. Svære eller livstruende neurologiske toksiciteter skal håndteres med intensivbehandling. Ved mistanke om ICANS skal dette håndteres i henhold til anbefalingerne i tabel 5.

Tabel 5. Retningslinjer for vurdering af grad, dosismodifikation og håndtering af immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom^a

ICANS-grad ^a	Definerende symptomer	IMDYLLTRA dosismodifikation	Håndtering
Grad 1	ICE-score 7-9 ^b uden nedsat bevidsthedsniveau.	<ul style="list-style-type: none"> • Hold pause med IMDYLLTRA, indtil ICANS-hændelsen er gået over, og genoptag derefter IMDYLLTRA med den næste planlagte dosis^c. 	<ul style="list-style-type: none"> • Understøttende behandling.

ICANS-grad ^a	Definerende symptomer	IMDYLLTRA dosismodifikation	Håndtering
Grad 2	ICE-score 3-6 ^b og/eller let døsigthed; vågner ved stemmer.	<ul style="list-style-type: none"> Hold pause med IMDYLLTRA, indtil ICANS-hændelsen er gået over, og genoptag derefter IMDYLLTRA med den næste planlagte dosis^c. 	<ul style="list-style-type: none"> Understøttende behandling. Dexamethason^d (eller tilsvarende) 8 mg til 10 mg oralt eller intravenøst. Hvis symptomerne forværres, gentages dexamethason hver 12. time eller methylprednisolon^d (eller tilsvarende) 1 mg/kg intravenøst hver 12. time. Overvåg neurologiske symptomer, og overvej at konsultere en neurolog og andre specialister med henblik på yderligere evaluering og håndtering. Overvåg patienterne efter lægens skøn efter den næste dosis af IMDYLLTRA^c.
Grad 3	ICE-score 0-2 ^b og/eller nedsat bevidsthedsniveau; patienten vågner kun ved taktil stimulering, og/eller fokale eller generaliserede anfald, der hurtigt går over eller Ikke-konvulsive anfald på EEG, som går over med intervention, og/eller fokalt eller lokalt ødem set på neurobilleddannelse.	<ul style="list-style-type: none"> Hold pause med IMDYLLTRA, indtil ICANS-hændelsen er gået over, og genoptag derefter IMDYLLTRA med den næste planlagte dosis^c. Seponer IMDYLLTRA permanent, hvis der ikke er nogen forbedring til grad ≤ 1 inden for 7 dage. Seponer permanent ved recidiverende hændelser af grad 3. 	<ul style="list-style-type: none"> Intensiv overvågning, f.eks. indlæggelse på ITA, anbefales. Overvej mekanisk ventilation for at beskytte luftvejene. Dexamethason^d (eller tilsvarende) 10 mg intravenøst hver 6. time eller methylprednisolon^d (eller tilsvarende) 1 mg/kg intravenøst hver 12. time. Overvej at gentage neurobilleddannelse (CT- eller MR-scanning) hver 2.-3. dag, hvis patienten har persisterende neurotoksicitet af grad ≥ 3. Overvåg patienterne efter lægens skøn efter den næste dosis af IMDYLLTRA^c.

ICANS-grad ^a	Definerende symptomer	IMDYLLTRA dosismodifikation	Håndtering
Grad 4	ICE-score 0 ^b (patienten kan ikke vækkes, og ICE kan ikke gennemføres) og/eller stupor eller koma og/eller livstruende længerevarende anfald (> 5 minutter) eller gentagne kliniske eller elektriske anfald uden tilbagevending til <i>baseline</i> mellem anfaldene og/eller diffust cerebralt ødem på neurobilleddannelse, decerebrerings- eller dekortikeringsstilling, papilødem, lammelse af kranienerve VI eller Cushing-respons.	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer IMDYLLTRA permanent. 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling på ITA. • Overvej mekanisk ventilation for at beskytte luftvejene. • Højdosis kortikosteroider såsom methylprednisolon^d 1.000 mg/dag i opdeltede doser intravenøst i 3 dage. • Overvej at gentage neurobilleddannelse (CT- eller MR-scanning) hver 2.-3. dag, hvis patienten har persisterende neurotoksicitet af grad ≥ 3. • Konvulsiv status epilepticus skal behandles i henhold til institutionens retningslinjer.

^a ICANS baseret på *American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading (2019)*.

^b Hvis patienten kan vækkes, og immuneffektorcelle-associeret encefalopati (ICE) kan vurderes, skal følgende vurderes: orientering (kender år, måned, by, hospital = 4 point), navngivning (kan sætte navn på 3 genstande – peg f.eks. på et ur, en kuglepen, en knap = 3 point), evne til at følge kommandoer (f.eks. "vis mig 2 fingre" eller "luk øjnene, og ræk tunge" = 1 point), skriveevne (kan skrive en standardsætning = 1 point) og opmærksomhed (kan tælle ned fra 100 i tiere = 1 point). Hvis patienten ikke kan vækkes, og ICE-vurderingen ikke kan udføres (grad 4 ICANS) = 0 point.

^c Se tabel 3 for anbefalinger om genoptagelse af IMDYLLTRA efter dosisudsættelse.

^d Nedtrap steroider i henhold til retningslinjerne for standardbehandling.

CT = computertomografi, EEG = elektroencefalogram, ITA = intensivafdeling, MR = magnetisk resonansbilleddannelse

Neutropeni og andre bivirkninger

Neutropeni og andre bivirkninger skal håndteres i henhold til tabel 6.

Tabel 6. Anbefalede afbrydelser af behandling med IMDYLLTRA til håndtering af andre bivirkninger^{a,b}

Bivirkninger	Sværhedsgrad ^a	Dosismodifikation ^b
Neutropeni (se pkt. 4.4)	Grad 1 og 2	Det er ikke nødvendigt at afbryde behandlingen.
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> Afbryd behandlingen med IMDYLLTRA i mindst 3 dage og indtil bedring af hændelsen til grad ≤ 2, og genoptag derefter behandlingen med IMDYLLTRA. Overvej at bruge granulocytolonistimulerende faktor (G-CSF).
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Afbryd behandlingen med IMDYLLTRA i mindst 3 dage og indtil bedring af hændelsen til grad ≤ 2, og genoptag derefter behandlingen med IMDYLLTRA. Seponer IMDYLLTRA permanent, hvis hændelsen varer i > 7 dage, eller hvis en grad 4-hændelse forekommer igen. Overvej at bruge granulocytolonistimulerende faktor (G-CSF).
Hepatotoksicitet (se pkt. 4.4) ^c	Grad 3 Forhøjet ALAT eller ASAT eller bilirubin	<ul style="list-style-type: none"> Hold pause med IMDYLLTRA indtil bedring til grad ≤ 1.
	Grad 4 Forhøjet ALAT eller ASAT eller bilirubin	<ul style="list-style-type: none"> Seponer IMDYLLTRA permanent.
	ASAT eller ALAT $> 3 \times$ ULN med total-bilirubin $> 2 \times$ ULN ved fravær af alternative årsager	<ul style="list-style-type: none"> Seponer IMDYLLTRA permanent.
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller 4	Hold pause med IMDYLLTRA indtil restitution til grad ≤ 1 eller <i>baseline</i> . Overvej permanent seponering, hvis bivirkningen ikke forsvinder inden for 28 dage. <ul style="list-style-type: none"> Overvej permanent seponering ved hændelser af grad 4.

^a Sværhedsgrad er baseret på NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) version 5.0.

^b Se tabel 3 for anbefalinger om genoptagelse af IMDYLLTRA efter dosisudsættelse.

^c Hos patienter med forhøjede leverenzymmer ved *baseline* skal multipler af værdier ved *baseline* anvendes til at vurdere eventuel hepatotoksicitet.

ALAT = alaninaminotransferase, ASAT = aspartataminotransferase, ULN = øvre grænse for normalområdet

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til ældre patienter (≥ 65 år).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Der foreligger begrænset data om patienter med moderat nedsat leverfunktion. IMDYLLTRA er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). IMDYLLTRA er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Der kan ikke gives nogen anbefalinger til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende IMDYLLTRA hos den pædiatriske population til behandling af småcellet lungecancer.

Administration

IMDYLLTRA er til intravenøs anvendelse.

IMDYLLTRA skal rekonstitueres og derefter fortyndes yderligere inden administration via intravenøs infusion.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Den infusionssslange, der bruges til præmedicinering, kan bruges til IMDYLLTRA. Infusionsslangen skal skylles mellem administration af samtidige lægemidler og IMDYLLTRA.

Administrer hele indholdet af IMDYLLTRA som en intravenøs infusion over 1 time ved en konstant flowhastighed vha. en infusionspumpe. Se tabel 7. Pumpen skal kunne programmeres og låses, være ikke-elastomerisk og have en alarm.

Infusionsslangen primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, ELLER endeligt klargjort IMDYLLTRA.

Når IMDYLLTRA infusionen er afsluttet, skal den intravenøse infusionsslange skylles over 3-5 minutter med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Tabel 7. Oplysninger om administration af tarlatamab

Infusionsvarighed for 250 ml intravenøst præparat	Infusionshastighed (ml/time)
1 time	250 ml/time

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)

Administration af tarlatamab har været forbundet med CRS, herunder livstruende hændelser eller hændelser med dødelig udgang. Se pkt. 4.8. CRS kan være forbundet med symptomer som pyreksi, hypotension, hypoxi, træthed, takykardi, hovedpine, kulderystelser, kvalme og opkastning.

Patienter og omsorgspersoner skal informeres om potentialet for debut af CRS efter udskrivelse og instrueres om at søge lægehjælp med det samme, hvis et eller flere tegn eller symptomer opstår.

Tarlatamab skal administreres på en sundhedsfacilitet, der er udstyret til at overvåge for og håndtere CRS. Det skal sikres, at patienterne er euvolæmiske forud for påbegyndelse af infusionerne. Patienterne skal overvåges nøje for tegn og symptomer på CRS under påbegyndelse af behandling med tarlatamab. For at mindske risikoen for CRS er det vigtigt at påbegynde behandling med tarlatamab ved den anbefalede startdosis i tabel 1.

CRS skal håndteres i henhold til anbefalingerne i tabel 4.

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

Administration af tarlatamab har været forbundet med ICANS, herunder livstruende hændelser eller hændelser med dødelig udgang. Se pkt. 4.8. ICANS kan forekomme op til adskillige uger efter administration af tarlatamab. Bivirkninger, der kan være forbundet med ICANS, omfatter hovedpine, encefalopati, konfusion, delirium, krampeanfald, ataksi, neurotoksicitet og tremor. Patienterne skal overvåges nøje for tegn og symptomer på ICANS under behandling med tarlatamab.

Patienter og omsorgspersoner skal informeres om potentialet for debut af ICANS efter udskrivelse og instrueres om at søge lægehjælp med det samme, hvis et eller flere tegn eller symptomer opstår.

ICANS skal håndteres i henhold til anbefalingerne i tabel 5.

Neutropeni

Administration af tarlatamab har været forbundet med neutropeni. Se pkt. 4.8. Patienterne skal overvåges nøje for tegn og symptomer på neutropeni under behandling med tarlatamab.

Neutropeni skal håndteres i henhold til anbefalingerne i tabel 6.

Infektioner

Der er indberettet alvorlige infektioner, herunder livstruende og dødelige infektioner, hos patienter, som fik behandling med tarlatamab. De hyppigste infektioner omfatter pneumoni, urinvejsinfektion, covid-19, infektion i de øvre luftveje, luftvejsinfektion, candidainfektion, oral candidiasis og nasofaryngitis.

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på infektioner før og under behandling med tarlatamab.

Overfølsomhed

Der er indberettet overfølsomhedsreaktioner hos patienter, som fik behandling med tarlatamab, herunder svære hændelser i sjældne tilfælde. Kliniske tegn og symptomer på overfølsomhed kan omfatte, men er ikke begrænset til, udslæt og bronkospasme. Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på overfølsomhed under behandling med tarlatamab, og hændelser skal håndteres som klinisk indiceret. Overvej at holde pause med eller seponere tarlatamab permanent baseret på sværhedsgraden. Se tabel 6 for oplysninger om håndtering af andre bivirkninger.

Hepatotoksicitet

Administration af tarlatamab har været forbundet med forhøjede leverenzzymer. Forhøjede leverenzzymer kan forekomme med eller uden samtidig CRS.

Leverenzzymer og bilirubin skal overvåges forud for behandling med tarlatamab og som klinisk indiceret. Potentielle toksiciteter skal håndteres i henhold til anbefalingerne i tabel 6.

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Graviditetsstatus skal kontrolleres for kvinder i den fertile alder før indledning af behandling med tarlatamab. Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge sikker kontraception under behandlingen og i 2 måneder efter den sidste dosis af tarlatamab (se pkt. 4.6).

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 0,04 mg polysorbat 80 pr. 1 mg hætteglas og 0,2 mg pr. 10 mg hætteglas. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Påbegyndelse af behandling med tarlatamab forårsager forbigående frigivelse af cytokiner, hvilket kan undertrykke CYP450-enzymet og kan føre til forhøjede eksponeringer for samtidige CYP-substrater. Patienter, som får samtidige CYP450-substrater, især dem med snævert terapeutisk indeks, skal overvåges for kendte bivirkninger. Dosen af det samtidige lægemiddel skal justeres efter behov.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder skal bruge sikker kontraception under og i 2 måneder efter behandlingen med tarlatamab.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af tarlatamab til gravide kvinder.

Et studie af reproduktionstoksicitet, som blev udført med mus vha. det murine surrogatmolekyle muS757, viste transplacental transport af muS757 (se pkt. 5.3). Baseret på tarlatamabs virkningsmekanisme og den potentielle udvikling af bivirkninger (såsom CRS) efter eksponering for tarlatamab, kan tarlatamab forårsage fosterskader, hvis det administreres til en gravid kvinde (se pkt. 5.1).

Tarlatamab bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Graviditetsstatus skal kontrolleres for kvinder i den fertile alder før påbegyndelse af behandling med tarlatamab.

Amning

Det er ukendt, om tarlatamab udskilles i human mælk. Da mange lægemidler, herunder antistoffer, kan udskilles i human mælk, kan en risiko for nyfødte/spædbørn ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med tarlatamab og i mindst 2 måneder efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der er ikke udført kliniske forsøg til undersøgelse af tarlatamabs indvirkning på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

På grund af potentialet for ICANS-forbundne neurologiske hændelser efter infusion af tarlatamab kan tarlatamab påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i væsentlig grad. I tilfælde af eventuelle neurologiske symptomer skal patienterne rådes til at afholde sig fra at føre motorkøretøj og deltage i risikofyldte arbejdsopgaver eller aktiviteter, såsom at betjene tunge eller potentielt farlige maskiner, før symptomerne er væk.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

IMDYLLTRAs sikkerhed blev evalueret hos 473 patienter med småcellet lungecancer (SCLC), som fik måldosen af tarlatamab på 10 mg som monoterapi i kliniske forsøg.

De mest almindelige bivirkninger er: CRS (56,7 %), nedsat appetit (36,4 %), pyreksi (31,9 %), dysgeusi (31,3 %), obstipation (30,4 %), anæmi (30,0 %), træthed (29,8 %), kvalme (24,9 %), asteni (19,0 %), neutropeni (16,9 %), hyponatriæmi (16,7 %), hovedpine (16,3 %) og lymfopeni (15,6 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger er CRS (19,7 %) og pyreksi (4,7 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der er indberettet i kliniske forsøg, er anført efter systemorganklasse og hyppighed. Bivirkningernes hyppigheder er baseret på puljede data fra et klinisk fase 1-forsøg, et klinisk fase 2-forsøg og et klinisk fase 3-forsøg med 473 patienter. Medianvarigheden af eksponering var 18,0 uger (interval: 0,1 til 175,1 uger).

Bivirkningerne er anført efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppighedskategoriene er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter faldende alvorsgrad.

Tabel 8. Bivirkninger

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader	Grad ≥ 3
Blod og lymfesystem	Anæmi	Meget almindelig	Almindelig
	Neutropeni ^{a, c}	Meget almindelig	Almindelig
	Lymfopeni ^b	Meget almindelig	Meget almindelig
	Trombocytopeni	Almindelig	Ikke almindelig
	Leukopeni	Almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Obstipation	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Kvalme	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Opkastning	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Diarré	Meget almindelig	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Træthed	Meget almindelig	Almindelig
	Asteni	Meget almindelig	Almindelig
	Kulderystelser	Almindelig	Ikke rapporteret
Immunsystemet	Cytokinfrigivelsessyndrom ^c	Meget almindelig	Almindelig
Undersøgelser	Vægttab	Meget almindelig	Almindelig
	Forhøjet alaninaminotransferase	Meget almindelig	Almindelig
	Forhøjet aspartataminotransferase	Almindelig	Almindelig
	Nedsat antal leukocytter	Almindelig	Almindelig
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Meget almindelig	Almindelig
	Hyponatriæmi	Meget almindelig	Almindelig
	Hypokaliæmi	Meget almindelig	Almindelig
	Hypomagnesiæmi	Almindelig	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi	Almindelig	Ikke rapporteret
Nervesystemet	Dysgeusi	Meget almindelig	Ikke rapporteret
	Hovedpine	Meget almindelig	Ikke rapporteret
	Svimmelhed	Almindelig	Ikke rapporteret
	Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom ^c	Almindelig	Ikke almindelig
	Tremor	Almindelig	Ikke rapporteret
	Neurotoksicitet	Ikke almindelig	Ikke rapporteret
	Krampeanfald	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Ataksi	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Encefalopati	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Psykiske forstyrrelser	Konfusion	Almindelig	Ikke almindelig
	Delirium	Almindelig	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Meget almindelig	Almindelig

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader	Grad ≥ 3
Hud og subkutane væv	Pruritus	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Udslæt	Almindelig	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypotension	Almindelig	Almindelig
	Hypertension	Almindelig	Almindelig

^a Omfatter nedsat neutrofilantal.

^b Omfatter nedsat lymfocytantal.

^c Der er yderligere oplysninger i "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger".

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)

I kliniske forsøg med puljede sikkerhedsdata fra 473 patienter med SCLC, som fik IMDYLLTRA 1 mg som første dosis og 10 mg som anden dosis og efterfølgende doser, forekom der CRS hos 56,7 % af patienterne, med grad 1 hos 39,3 % af patienterne, grad 2 hos 15,4 % af patienterne, grad 3 hos 1,7 % af patienterne og grad 4 hos 0,2 % af patienterne. Alvorlige hændelser med CRS blev indberettet for 19,7 % af patienterne. Efter den første dosis af IMDYLLTRA fik 41,4 % af patienterne CRS (alle grader medregnet), og 34,0 % af patienterne fik CRS (alle grader medregnet) efter den anden dosis. Størstedelen af CRS-hændelserne forekom efter de første to doser, idet 8,5 % af patienterne fik CRS efter den tredje dosis eller senere. Efter dag 1-infusionen fik 13,7 % af patienterne CRS af ≥ grad 2. Efter dag 8-infusionen fik 4,4 % af patienterne CRS af ≥ grad 2. Mediantiden fra den nyligste dosis af IMDYLLTRA til første debut af CRS var 15,9 timer (interval: 9,0 til 26,5 timer). For de hændelser af grad 1, der progredierede til grad 2 eller større, var mediantiden fra en hændelse af grad 1 til en hændelse af grad 2 eller større 22,1 timer (interkvartilinterval: 8,5 - 31,6 timer). Cytokinfrigivelsessyndrom førte til afbrydelse af behandlingen og/eller dosismodifikation hos 2,1 % af patienterne og til seponering af tarlatamab hos 0,6 % af patienterne.

Der er rapporteret om tilfælde af CRS med dødelig udgang efter markedsføringen.

Se pkt. 4.4 vedrørende klinisk håndtering af CRS.

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

Tarlatamab kan forårsage ICANS, herunder livstruende hændelser eller hændelser med dødelig udgang.

I kliniske forsøg med puljede sikkerhedsdata fra 473 patienter med SCLC, som fik IMDYLLTRA ved en dosis på 10 mg, blev der indberettet ICANS for 4,7 % af patienterne. Mediantiden fra den første dosis af IMDYLLTRA til første debut af ICANS var 9,0 dage (interkvartilinterval: 2 til 13 dage). Mediantiden til remission af ICANS var 4 dage (interkvartilinterval: 2 til 8 dage).

Se pkt. 4.4 vedrørende klinisk håndtering af ICANS.

Neutropeni

I kliniske forsøg med puljede sikkerhedsdata fra 473 patienter med SCLC, som fik IMDYLLTRA ved en dosis på 10 mg, forekom der neutropeni hos 16,9 % af patienterne, herunder 8,2 % af patienterne der fik hændelser af grad 3 eller grad 4. Mediantiden fra den første dosis af IMDYLLTRA til første debut af neutropeni var 43 dage (interval: 29 til 109 dage). Neutropeni førte til dosisafbrydelse hos 3,2 % af patienterne, og ingen hændelser førte til seponering af behandlingen. Der var behov for behandling med G-CSF hos 6 % af patienterne.

Se pkt. 4.4 vedrørende klinisk håndtering af neutropeni.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser på op til 100 mg hver 2. uge og 200 mg hver 3. uge er blevet undersøgt i kliniske forsøg. I tilfælde af en overdosering skal patienten overvåges nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger og behandles symptomatisk, med iværksættelse af understøttende foranstaltninger efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, Andre monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, ATC-kode: L01FX33

Virkningsmekanisme

Tarlatamab er et bispecifikt delta-lignende ligand 3 (DLL3)-rettet CD3 T-celle-engagerende stof, som bindes til DLL3, der eksprimeres på overfladen af tumorceller, og CD3 der eksprimeres på overfladen af T-celler. Tarlatamabs bispecifikke binding til T-celler og DLL3-positive tumorceller udløser T-celleaktivering, produktion af inflammatoriske cytokiner og frigivelse af cytotoxiske proteiner, hvilket medfører omdirigeret lyse af tumorceller.

Farmakodynamisk virkning

Det farmakodynamiske respons efter en enkelt infusion af tarlatamab var karakteriseret ved T-celleredistribution og -aktivering samt forbigående cytokinforhøjelse. Perifer T-celleredistribution (dvs. T-celleadhæsion til endotel i blodkar og/eller transmigration ind i væv) forekom inden for 24 timer efter den første dosis af tarlatamab ved en dosis på 1 mg på dag 1. T-celletal faldt inden for 6 timer efter infusionen og vendte tilbage til *baseline*-niveauer hos størstedelen af patienterne før den næste infusion på dag 8.

Serumcytokinerne IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ og TNF- α var midlertidigt forhøjede efter den første dosis af tarlatamab ved en dosis på 1 mg på dag 1. Cytokinniveauerne nåede de højeste niveauer inden for de første 2 dage efter påbegyndelse af tarlatamabinfusion og vendte generelt tilbage til *baseline*-niveauerne før den næste infusion på dag 8. Ved efterfølgende behandlinger forekom cytokinforhøjelse hos færre patienter og med lavere intensitet sammenlignet med den første infusion på dag 1.

Immunogenicitet

Anti-lægemiddelantistoffer (ADA) blev påvist med hyppigheden almindelig. Der blev ikke set tegn på ADA-påvirkning af farmakokinetik, virkning eller sikkerhed, men data er dog stadig begrænsede.

Klinisk virkning og sikkerhed

Studiet DeLLphi-304

IMDYLLTRAs sikkerhed blev undersøgt i et randomiseret, ublindt fase 3-multicenterforsøg (studiet DeLLphi-304). Egnede patienter skulle have SCLC med sygdomsprogression efter 1 platinbaseret regimen. I regioner, hvor systemisk førstelinje-standardbehandling af patienter med diagnosticeret sygdom i fremskredent stadie omfattede platinbaseret kemoterapi i kombination med

PD-(L)1-hæmmer, skulle patienterne have manglende respons på PD-(L)1-hæmmer som en del af deres systemiske førstelinjebehandling eller være uegnede til at få behandling med PD-(L)1-hæmmer. Desuden skulle patienterne have en ECOG-performancestatus (*Eastern Cooperative Oncology Group*) på 0-1 og mindst én målbar læsion, som defineret vha. RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*). Forsøget ekskluderede patienter med symptomatiske hjernemetastaser eller aktiv immundeficiens.

I alt 509 patienter blev tilmeldt og randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten IMDYLLTRA eller den kemoterapi, der var standardbehandling. 254 patienter blev randomiseret til at få IMDYLLTRA ved en startdosis på 1 mg på dag 1 i serie 1, efterfulgt af 10 mg på dag 8, dag 15 og så hver 2. uge derefter i serier på 28 dage, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Kemoterapier, der var standardbehandling, omfattede topotecan (n = 185), lurbinectedin (n = 47) eller amrubicin (n = 23). Randomiseringen blev stratificeret efter tidligere eksponering for anti-PD-(L)1 (ja eller nej), platinfølsomhedsstatus (kemoterapifrit interval ≥ 180 dage, < 180 til ≥ 90 dage eller < 90 dage), tilstedeværelse (tidligere eller nuværende) af hjernemetastaser (ja eller nej) og standardbehandling (topotecan/amrubicin eller lurbinectedin). Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Der blev foretaget tumorvurderinger hver 6. uge i de første 48 uger og hver 12. uge derefter.

Studiepopulationens demografi og sygdoms karakteristika ved *baseline* var: medianalder 65 år (interval: 20 til 86 år), 41,3 % i alderen 65 til 74, 10,8 % i alderen 75 eller derover, 69 % mænd, 57,2 % hvide og 40,1 % asiater, 32 % med en ECOG-PS på 0 og 67,2 % med en ECOG-PS på 1, 91 % med metastatisk sygdom ved *baseline*, 44,8 % med hjernemetastaser ved *baseline* og 35,2 % med levermetastaser ved *baseline*. 68,8 % af patienterne var tidligere rygere, 20,6 % var nuværende rygere, og 10,6 % havde aldrig røget. Alle patienter havde tidligere fået mindst 1 linje med platinbaseret kemoterapi (interval: 1 til 3 linjer), 97,6 % af patienterne havde fået 1 tidligere behandlingslinje, 70,7 % havde tidligere fået anti-PD-(L)1-behandling, 223 patienter (43,8 %) havde et kemoterapifrit interval < 90 dage efter afslutningen af førstelinjebehandlingen med platin, og 286 patienter (56,2 %) havde et kemoterapifrit interval ≥ 90 dage.

Den primære indikator for virkning var samlet overlevelse (OS). Vigtige sekundære indikatorer for virkning var progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på investigators vurdering iht. RECIST v1.1 og udvalgte patientrapporterede oplysninger. Yderligere endepunkter omfattede samlet responsrate (ORR) baseret på investigators vurdering iht. RECIST v1.1.

Medianværdien for antal serier af behandling med IMDYLLTRA, som patienterne fik, var 5 (interval: 1 til 19 serier), og medianværdien for antal serier af standardbehandlinger var 4 (interval: 1 til 21 serier).

Virkningsresultaterne er sammenfattet i tabel 9 og figur 1. Medianværdien (95 % CI) for opfølgningstid for OS var 11,2 måneder (10,4; 12,1) i den gruppe, der fik tarlatamab, og 11,7 måneder (10,6; 12,3) i den gruppe, der fik standardbehandling med kemoterapi. Medianværdien (95 % CI) for opfølgningstid for PFS var 11,0 måneder (8,5; 11,2) i den gruppe, der fik tarlatamab, og 9,7 måneder (8,4; 11,1) i den gruppe, der fik standardbehandling med kemoterapi.

Tabel 9. Virkningsresultater for patienter med SCLC i studiet DeLLphi-304

Virkningsparameter	IMDYLLTRA (N = 254)	Standardbehandling (N = 255)
Samlet overlevelse (OS)		
Dødsfald (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Median ^a i måneder (95 % CI)	13,6 (11,1; NE)	8,3 (7,0; 10,2)
Hazard ratio ^b (95 % CI)	0,60 (0,47; 0,77)	
p-værdi (stratificeret <i>log-rank</i>)	< 0,001	

Virkningsparameter	IMDYLLTRA (N = 254)	Standardbehandling (N = 255)
Progressionsfri overlevelse (PFS)^c		
Hændelser (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Median ^a i måneder (95 % CI)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
<i>Hazard ratio</i> ^b (95 % CI)	0,72 (0,59; 0,88)	
p-værdi (stratificeret <i>log-rank</i>)	< 0,001	
Samlet responsrate (ORR)^c		
ORR, %	35,0	20,4

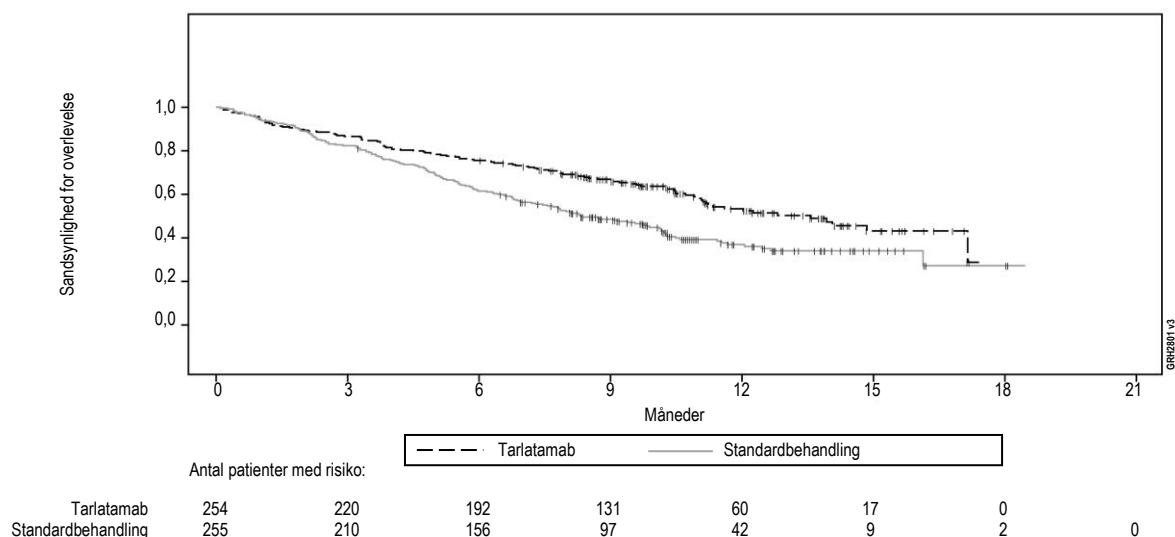
^a iht. Kaplan-Meier-estimerer.

^b *Hazard ratio* baseret på den stratificerede *Cox proportional hazard*-model.

^c PFS, ORR baseret på investigators vurdering iht. RECIST v1.1.

CI = konfidensinterval, N = antal, NE = kan ikke estimeres

Figur 1. Kaplan-Meier-plot for samlet overlevelse (ITT-analysesæt)



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tarlatamab i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af småcellet lungecancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der blev udført populationsfarmakokinetiske analyser af tarlatamab hos voksne deltagere (n = 702) med tidligere behandlet fremskreden SCLC for at karakterisere tidsforløbet af tarlatamabkoncentrationer i serum efter intravenøs administration, for at kvantificere variabilitet mellem enkeltpersoner og for at evaluere virkninger af personspecifikke kovariater på tarlatamabs farmakokinetiske parametre.

De højeste serumkoncentrationer (C_{max}), de laveste serumkoncentrationer (C_{trough}) og arealet under kurven for serumkoncentration kontra tid ved *steady state* (AUC_{tau}) for tarlatamab steg dosisproportionalt i det evaluerede dosisinterval på 1 mg til 100 mg hver 2. uge (10 gange den anbefalede dosis). Omtrentlig *steady state* for serumtarlatamabeksponering blev nået på dag 15 i serie 2.

Fordeling

Den typiske værdi (CV% mellem enkeltpersoner) for centralt fordelingsvolumen er 3,23 l (38 %), og fordelingsvolumen ved *steady state* er 8,19 l, estimeret vha. populationsfarmakokinetisk analyse.

Biotransformation

Tarlatamabs metaboliseringsvej er ikke blevet karakteriseret. I lighed med andre proteinterapeutika forventes tarlatamab at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via kataboliske veje.

Elimination

Den systemiske clearance (CV% mellem enkeltpersoner) var 0,728 l/dag (34 %), og den terminale eliminationshalveringstid var ca. 10,6 dage hos deltagere med SCLC, estimeret vha. populationsfarmakokinetisk analyse.

Særlige populationer

Der blev ikke set nogen klinisk betydningsfulde forskelle i tarlatamabs clearance baseret på alder (interval: 20-86 år), legemsvægt (interval: 35-149 kg), køn, race, let eller moderat nedsat nyrefunktion (eGFR \geq 30 ml/min.) eller let nedsat leverfunktion (total-bilirubin \leq øvre grænse for normalområdet (ULN) og ASAT > ULN). Der foreligger begrænsede data om patienter med moderat nedsat leverfunktion, og der foreligger ingen data om patienter med svært nedsat leverfunktion eller svært nedsat nyrefunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser.

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Der er ikke udført studier af genotoksicitet eller karcinogenicitet med tarlatamab.

Hæmning af fertilitet

Der er ikke udført nogen studier til undersøgelse af tarlatamabs indvirkning på fertilitet.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Et studie af reproduktionstoksicitet, som blev udført med mus vha. det murine surrogatmolekyle muS757, viste transplacental transport af muS757 og inducerede ikke embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Pulver

Glutaminsyre

Saccharose

Polysorbat 80 (E433)

Natriumhydroxid (til justering af pH-værdi)

Opløsning (stabilisator)
Citronsyremonohydrat (E330)
Lysinhydroklorid
Polysorbat 80 (E433)
Natriumhydroxid (til justering af pH-værdi)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Ingen kendte uforligeligheder.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år.

Fortyndet opløsning til intravenøs infusion (infusionspose)

Kemisk og fysisk holdbarhed under brug er blevet påvist i 28 dage ved 2 °C til 8 °C og 8 timer ved 20 °C til 25 °C.

Produktet skal anvendes med det samme ud fra et mikrobiologisk synspunkt. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold under brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre metoden til rekonstruktion og fortynding er foregået under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C til 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

IMDYLLTRA består af to pakningsudgaver. Hver IMDYLLTRA pakning indeholder 1 hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og 2 hætteglas med opløsning (stabilisator).

IMDYLLTRA 1 mg pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning

- 1 mg tarlatamab pulver i et type 1-hætteglas af glas med en elastomerprop, aluminiumsforsøgling og en grå afrivningshætte
- 7 ml tarlatamab-opløsning i et type 1-hætteglas af glas med en elastomerprop, aluminiumsforsøgling og en hvid afrivningshætte

IMDYLLTRA 10 mg pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning

- 10 mg tarlatamab pulver i et type 1-hætteglas af glas med en elastomerprop, aluminiumsforsøgling og en orange afrivningshætte
- 7 ml tarlatamab-opløsning i et type 1-hætteglas af glas med en elastomerprop, aluminiumsforsøgling og en hvid afrivningshætte

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Aseptisk klargøring

Overhold aseptiske teknikker strengt under klargøring af infusionsvæsken, da hætteglas med tarlatamab ikke indeholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Andre instruktioner

- **Rekonstitution af IMDYLLTRA skal ske med vand til injektionsvæsker. Brug ikke opløsningen (stabilisatoren) til at rekonstituere IMDYLLTRA.** Opløsningen (stabilisatoren) bruges til belægning af infusionsposen før tilsætning af rekonstitueret IMDYLLTRA, for at forhindre, at infusionsposer og infusionsslangen adsorberer IMDYLLTRA.
- Infusionsposer, der er fremstillet af ethylvinylacetat (EVA), polyolefin og polyvinylklorid (PVC), er blevet påvist at være forligelige med tarlatamab ved de angivne administrationsforhold.
- Infusionsslanger og katetermaterialer, der består af polyolefin, PVC og polyurethan, er blevet påvist at være forligelige med tarlatamab ved de angivne administrationsforhold.
- Anvendelse af et system med lukket overførsel (CSTD, *Closed System Transfer Device*) frarådes på grund af den potentielle risiko for medicineringsfejl. Der er ikke foretaget kompatibilitetstest af CSTD-hætteglasadapters med IMDYLLTRA.

Klargøring af infusionsvæske, opløsning

Rekonstitution af tarlatamab

Tabel 10. Påkrævet mængde vand til injektionsvæsker til rekonstitution af IMDYLLTRA^a

Styrke af hætteglas med IMDYLLTRA	Mængde vand til injektionsvæsker, der skal bruges til rekonstitution af IMDYLLTRA	Endelig koncentration
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Hvert hætteglas er overfyldt for at tillade optrækning af 1,1 ml (1 mg hætteglas) eller 4,2 ml (10 mg hætteglas) efter rekonstitution for at sikre tilførsel af den angivne koncentration af den mærkede hætteglas-styrke.

1. Overfør den påkrævede mængde vand til injektionsvæsker (se tabel 10) til hætteglasset med tarlatamab for at få en endelig koncentration af tarlatamab på 0,9 mg/ml (1 mg hætteglas) eller 2,4 mg/ml (10 mg hætteglas). Ret vandet mod væggen på hætteglasset med IMDYLLTRA og ikke direkte mod det frysetørrede pulver.
 - **Brug ikke opløsningen (stabilisatoren) til at rekonstituere IMDYLLTRA.**
2. Hvirvl forsigtigt indholdet rundt. **Undlad at ryste.**
3. Kontroller visuelt, at opløsningen er klar til let opaliserende, farveløs til let gul. Brug ikke opløsningen, hvis den er uklar eller indeholder partikler.

Tabel 11. Vejledning til klargøring til 1-times-infusion

Styrke af hætteglas med IMDYLLTRA	IMDYLLTRA dosis	Volumen af natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, der skal trækkes op af infusionsposen	Volumen af opløsning (stabilisator), der skal tilsættes infusionsposen	Volumen af rekonstitueret IMDYLLTRA, der skal tilsættes infusionsposen
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Bemærk: Den endelige koncentration for hætteglassene med forskellige styrker er IKKE den samme efter rekonstitution.

1. Brug en infusionspose, der på forhånd er fyldt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
2. Træk det nødvendige volumen af natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, op af den fyldte infusionspose, og bortskaf det (se tabel 11). Ignorer eventuel overfyldning i infusionsposen.
3. Tilsæt opløsning (stabilisator).
 - Infusionsposen belægges ved at overføre 13 ml af opløsningen (stabilisatoren) til infusionsposen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
 - Bland posens indhold forsigtigt for at undgå skumdannelse. **Undlad at ryste.**
4. Tilsæt rekonstitueret IMDYLLTRA.
 - Overfør det påkrævede volumen af rekonstitueret IMDYLLTRA til den stabiliserede infusionspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, og opløsningen (stabilisatoren). Se tabel 11.
 - Bland posens indhold forsigtigt for at undgå skumdannelse. **Undlad at ryste.**
5. Fjern luften fra infusionsposen med en tom sprøjte for at undgå skumdannelse.
6. Prime infusionsslangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller endeligt klargjort produkt fra infusionsposen.

Opbevaringstiden i pkt. 6.3 omfatter den samlede tid, der må gå fra tidspunktet for rekonstitution af det første hætteglas til afslutning af administrationen. Når infusionsposen er taget ud af køleskabet skal den have lov at nå stuetemperatur, og hele den fortyndede IMDYLLTRA infusionsvæske skal administreres inden for den periode, der gælder for opbevaring ved stuetemperatur (inklusive infusionsperioden). Hvis den klargjorte infusionspose med tarlatamab ikke administreres inden for den angivne periode og de angivne temperaturer, skal den bortskaffes. Den må ikke sættes på køl igen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Forud for lancering af IMDYLLTRA i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indhold og format af oplysningsprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsformer og alle andre aspekter af programmet, med den nationale kompetente myndighed.

Oplysningsprogrammet har til formål at instruere patienter/omsorgspersoner om de vigtige identificerede risici i form af cytokinfrigitivessyndrom (CRS) og immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) i forbindelse med IMDYLLTRA.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at der i hver medlemsstat, hvor IMDYLLTRA markedsføres, gives adgang til/udleveres et patientkort til alle patienter/omsorgspersoner, som forventes at bruge IMDYLLTRA. Patientkortet vil indeholde følgende centrale budskaber:

- En beskrivelse af de vigtigste tegn og symptomer på CRS og ICANS
- En beskrivelse af, hvornår patienten skal søge akut lægehjælp, dvs. kontakte lægen eller akuttelefonen, hvis der opstår tegn og symptomer på CRS eller ICANS
- En påmindelse om, at patienten skal opholde sig i nærheden af et hospital i 24 timer fra påbegyndelsen af hver IMDYLLTRA infusion på dag 1 og dag 8, ledsaget af en omsorgsperson.
- Kontaktoplysninger til den ordinerende læge

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IMDYLLTRA 1 mg pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning
tarlatamab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver indeholder 1 mg tarlatamab.
Efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker indeholder hvert hætteglas 0,9 mg/ml tarlatamab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: saccharose, polysorbat 80 (E433), glutaminsyre og natriumhydroxid.
Opløsning (stabilisator): citronsyremonohydrat (E330), lysinhydroklorid, polysorbat 80 (E433),
natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver
2 hætteglas med opløsning (stabilisator). Må kun tilsættes posen med natriumklorid.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Den rekonstituerede opløsning må ikke rystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2033/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED PULVER

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

IMDYLLTRA 1 mg pulver til koncentrat
tarlatamab
I.v. efter rekonstitution og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IMDYLLTRA 10 mg pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning
tarlatamab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver indeholder 10 mg tarlatamab.
Efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker indeholder hvert hætteglas 2,4 mg/ml tarlatamab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: saccharose, polysorbat 80 (E433), glutaminsyre og natriumhydroxid.
Opløsning (stabilisator): citronsyremonohydrat (E330), lysinhydroklorid, polysorbat 80 (E433),
natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver
2 hætteglas med opløsning (stabilisator). Må kun tilsættes posen med natriumklorid.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Den rekonstituerede opløsning må ikke rystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2033/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED PULVER

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

IMDYLLTRA 10 mg pulver til koncentrat
tarlatamab
I.v. efter rekonstitution og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED OPLØSNING (STABILISATOR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Opløsning (stabilisator)
IMDYLLTRA

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

7 ml

6. ANDET

Må kun tilsættes posen med natriumklorid.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

IMDYLLTRA 1 mg pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning IMDYLLTRA 10 mg pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning tarlatamab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få IMDYLLTRA
3. Sådan skal du få IMDYLLTRA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

IMDYLLTRA indeholder det aktive stof tarlatamab. Det tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antineoplastiske midler, som retter sig mod cancerceller.

IMDYLLTRA bruges hos voksne til at behandle småcellet lungekræft (SCLC), som har spredt sig overalt i lungerne og/eller til andre dele af kroppen (fremskreden SCLC). Det bruges hos voksne, hvis kræft ikke har reageret på eller er holdt op med at reagere på behandling med kemoterapi indeholdende platin.

IMDYLLTRA er ikke det samme som kemoterapi. Det aktive stof i IMDYLLTRA, tarlatamab, arbejder sammen med dit immunsystem om at finde og ødelægge småcellede lungekræftceller. Det virker ved at forbinde et protein kaldet DLL3, som findes på kræftcellerne, og et protein kaldet CD3, som findes på T-celler, der er en type hvide blodlegemer. Ved at sammenkæde disse aktiverer tarlatamab T-cellerne og får dem til at frigive stoffer, der slår kræftcellerne ihjel.

2. Det skal du vide, før du begynder at få IMDYLLTRA

Få ikke IMDYLLTRA

- hvis du er allergisk over for tarlatamab eller et af de øvrige indholdsstoffer i IMDYLLTRA (angivet i afsnit 6).

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får IMDYLLTRA, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tarlatamab kan give alvorlige bivirkninger, som vist nedenfor. Kontakt lægen, før du får IMDYLLTRA, hvis du har nogen spørgsmål.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever noget af følgende, mens du får IMDYLLTRA, da det kan være nødvendigt at behandle symptomerne:

- **Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) er en tilstand, hvor kroppen frigiver stoffer, der kaldes cytokiner, i blodet. CRS er meget almindeligt og kan være livstruende eller have dødelig udgang. Fortæl det til lægen eller søg lægehjælp med det samme, hvis du oplever nogen tegn og symptomer på CRS, herunder:**
 - feber
 - åndenød, vejrtrækningsbesvær
 - hurtigt eller uregelmæssigt hjerteslag: hjertebanken
 - svimmelhed
 - hovedpine
 - kulderystelser
 - kvalme
 - opkastning
- **Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) er en livstruende tilstand, som kan have dødelig udgang. Den påvirker hjernen og nervesystemet. Disse problemer kan ske dage eller uger efter, at du har fået IMDYLLTRA. Fortæl det til lægen eller søg lægehjælp med det samme, hvis du oplever nogen tegn eller symptomer på ICANS, herunder:**
 - talebesvær
 - hukommelsestab
 - ændret eller nedsat bevidsthed
 - forvirring
 - en følelse af at være desorienteret eller ikke kunne tænke klart (delirium)
 - krampeanfald
 - tab af balance- eller koordinationsevne (ataksi)
 - kraftesløshed eller følelsesløshed i arme og ben
 - rystende hænder eller arme/ben (tremor)
 - hovedpine
- **Lave niveauer af neutrofiler, en type hvide blodlegemer, som bekæmper infektion (neutropeni). Fortæl det til lægen eller søg lægehjælp med det samme, hvis du oplever nogen tegn eller symptomer på infektion, herunder:**
 - kulderystelser eller skælven
 - varmekølehed
 - høj legemstemperatur
- **Allergiske reaktioner (overfølsomhed), herunder omfattende og længerevarende sammentrækning af musklerne i luftvejene, som giver vejrtrækningsbesvær (bronkospasme). Fortæl det til lægen eller søg lægehjælp med det samme, hvis du udvikler tegn eller symptomer på allergiske reaktioner, herunder:**
 - udslæt
 - vejrtrækningsbesvær

Lægen eller sygeplejersken vil overvåge dig for tegn og symptomer på disse reaktioner under og efter infusionen, og de vil fortælle dig og din omsorgsperson om tegn og symptomer på CRS og ICANS.

Børn og unge

IMDYLLTRA er ikke blevet undersøgt hos børn eller unge. Behandling med IMDYLLTRA frarådes hos patienter under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med IMDYLLTRA

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet, amning og prævention

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid. IMDYLLTRA må ikke anvendes under graviditet. Det skyldes, at IMDYLLTRAs virkning hos gravide kvinder ikke kendes. Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, vil lægen eller sygeplejersken undersøge, om du er gravid, inden du starter behandlingen med IMDYLLTRA.

Fortæl det til lægen, hvis du bliver gravid under behandlingen med IMDYLLTRA. Det kan være nødvendigt for lægen at tale med dig om de mulige risici.

Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention (svangerskabsforebyggelse) under behandlingen med IMDYLLTRA og i 2 måneder efter den sidste dosis. Tal med lægen om passende præventionsformer.

Du må ikke amme under behandling med IMDYLLTRA og i mindst 2 måneder efter din sidste dosis. Det vides ikke, om indholdsstofferne i IMDYLLTRA går over i modermælken. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du ammer eller planlægger at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

IMDYLLTRA kan påvirke din trafik- og arbejdssikkerhed i høj grad. Det skyldes, at du kan få symptomer på grund af immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS). Hvis du får bivirkninger, der påvirker nervesystemet, når du har fået en infusion med IMDYLLTRA, for eksempel svimmelhed, krampeanfald og forvirring, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene tunge eller potentielt farlige maskiner, og du må ikke deltage i farlige arbejdsopgaver eller aktiviteter, før disse symptomer er forsvundet.

IMDYLLTRA indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

IMDYLLTRA indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 0,04 mg polysorbat 80 pr. 1 mg hætteglas og 0,2 mg pr. 10 mg hætteglas. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du få IMDYLLTRA

Sådan indgives IMDYLLTRA

Du vil få indgivet IMDYLLTRA af lægen eller sygeplejersken som en infusion (drop) i en blodåre over 1 time.

Du vil få en dosis på 1 mg IMDYLLTRA på dag 1. Du vil få den fulde behandlingsdosis på 10 mg IMDYLLTRA på dag 8, dag 15 og derefter hver 2. uge.

Inden for én time før du får dine første to doser af IMDYLLTRA, vil du få en type lægemiddel, der hedder binyrebarkhormon (kortikosteroid), og som hjælper med at reducere risikoen for, at du får

CRS. Du vil få dette som en infusion (drop) i en blodåre. Du vil måske også få en infusion af væske i en blodåre efter dine første to doser af IMDYLLTRA.

Det er lægens beslutning, hvor længe du skal have behandling med IMDYLLTRA.

Lægen vil måske udsætte eller helt stoppe behandlingen med IMDYLLTRA, hvis du udvikler CRS, neurologiske problemer eller en anden svær bivirkning.

Overvågning efter infusion af IMDYLLTRA

Lægen vil overvåge dig i 6 til 8 timer fra påbegyndelsen af IMDYLLTRA infusionen på dag 1 og dag 8 på hospitalet. Lægen vil fortælle dig det, hvis du skal overvåges i længere tid. Lægen eller sygeplejersken vil overvåge dig for tegn og symptomer på CRS og bivirkninger, der påvirker nervesystemet, under behandlingen med IMDYLLTRA samt for andre bivirkninger og give dig behandling efter behov. Du vil måske blive indlagt på hospitalet, hvis du udvikler tegn eller symptomer på CRS eller neurologiske problemer under behandlingen med IMDYLLTRA.

Du skal planlægge at opholde dig i nærheden af et hospital i 24 timer fra påbegyndelsen af hver IMDYLLTRA infusion på dag 1 og dag 8 og have en omsorgsperson med dig.

Ved alle andre efterfølgende infusioner vil lægen fortælle dig, hvor længe du skal overvåges efter infusion af IMDYLLTRA.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

- **meget almindelige:** pludseligt og svært inflammatorisk syndrom med symptomer, der omfatter feber, kulderystelser, lavt iltniveau i blodet, hovedpine, lavt blodtryk, kvalme eller opkastning – dette kan være tegn på cytokinfrigivelsessyndrom (CRS).
- **almindelige:** rysten (eller tremor), forvirring, problemer med hjernens funktion (encefalopati), besvær med at kommunikere (afasi), krampeanfald – dette kan være tegn på immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS).

Andre bivirkninger

Nedenstående andre bivirkninger er blevet rapporteret ved brug af IMDYLLTRA:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- nedsat appetit
- feber (pyreksi)
- dårlig smag i munden (dysgeusi)
- forstoppelse
- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- træthed
- opkastningsfornemmelse (kvalme)
- kraftsløshed eller manglende energi (asteni)
- hovedpine
- nedsat antal neutrofiler, en type hvide blodlegemer, der bekæmper infektion (neutropeni)
- lave niveauer af lymfocytter, en type hvide blodlegemer (lymfopeni)
- vægttab
- opkastning

- tør hoste eller hoste med opspyt, åndenød (dyspnø)
- diarré
- forhøjede niveauer af leverenzymmer (forhøjet alaninaminotransferase)
- kløe (pruritus)
- lave niveauer af natrium i blodet (hyponatriæmi)
- lave niveauer af kalium i blodet (hypokaliæmi)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- forhøjede niveauer af leverenzymmer (forhøjet aspartataminotransferase)
- lavt indhold af magnesium i blodet (hypomagnesiæmi)
- svimmelhed
- udslæt
- nedsat antal blodplader, som er bestanddele i blodet, der hjælper blodet med at størkne (trombocytopeni)
- lavt blodtryk
- højt blodtryk
- muskelsmerter (myalgi)
- nedsat antal hvide blodlegemer
- nedsat antal af bestemte hvide blodlegemer (leukopeni)
- kulderystelser
- forvirring
- rystende hænder og arme/ben (tremor)
- en følelse af at være desorienteret (delirium)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- forandringer i nervesystemets normale aktivitet (neurotoksicitet)
- krampeanfald
- tab af balance- eller koordinationsevne (ataksi)
- talebesvær, hukommelsestab, personlighedsforandringer (encefalopati)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

IMDYLLTRA opbevares af sundhedspersonalet på hospitalet eller klinikken.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas

- Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C til 8 °C).
- Må ikke nedfryses.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Klargjort IMDYLLTRA (infusionspose)

- Når produktet har nået stuetemperatur (20 °C til 25 °C), må det ikke opbevares i mere end 8 timer.
- En infusionspose, der opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C), skal bruges inden for 28 dage.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

IMDYLLTRA indeholder:

- Aktivt stof: tarlatamab.
- IMDYLLTRA 1 mg: Hvert hætteglas indeholder 1 mg tarlatamab. Rekonstitution med vand til injektionsvæsker giver en endelig tarlatamabkoncentration på 0,9 mg/ml.
- IMDYLLTRA 10 mg: Hvert hætteglas indeholder 10 mg tarlatamab. Rekonstitution med vand til injektionsvæsker giver en endelig tarlatamabkoncentration på 2,4 mg/ml.
- Øvrige indholdsstoffer i pulveret: glutaminsyre, saccharose, polysorbat 80 og natriumhydroxid (se afsnit 2).
- Opløsningen (stabilisatoren) indeholder citronsyremonohydrat, lysinhydroklorid, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker (se afsnit 2).

Udseende og pakningsstørrelser

IMDYLLTRA består af pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning. Hver pakning indeholder 1 hætteglas af glas med pulver og 2 hætteglas med 7 ml opløsning (stabilisator).

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside

<https://www.laegemiddelstyrelsen.dk>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Den anbefalede doseringsplan for IMDYLLTRA er en startdosis på 1 mg på dag 1 efterfulgt af 10 mg på dag 8, dag 15 og så hver 2. uge efterfølgende (se tabel 1). IMDYLLTRA skal infunderes over 1 time med en infusionshastighed på 250 ml/time.

Tabel 1. Anbefalet doseringsplan for IMDYLLTRA

Dosis af IMDYLLTRA	
Dag 1	1 mg
Dag 8	10 mg
Dag 15 og hver 2. uge efterfølgende	10 mg

IMDYLLTRA skal rekonstitueres og derefter fortyndes yderligere inden administration via intravenøs infusion.

Rekonstituer IMDYLLTRA med vand til injektionsvæsker. Rekonstituer ikke IMDYLLTRA hætteglassene med opløsningen (stabilisatoren).

Der er instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration nedenfor.

Aseptisk klargøring

Overhold aseptiske teknikker strengt under klargøring af infusionsvæsken, da hætteglas med tarlatamab ikke indeholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Andre instruktioner

- **Rekonstitution af IMDYLLTRA skal ske med vand til injektionsvæsker. Brug ikke opløsningen (stabilisatoren) til at rekonstituere IMDYLLTRA.** Opløsningen (stabilisatoren) bruges til belægning af infusionsposen før tilsætning af rekonstitueret IMDYLLTRA, for at forhindre, at infusionsposer og infusionsslangen adsorberer IMDYLLTRA.
- Infusionsposer, der er fremstillet af ethylvinylacetat (EVA), polyolefin og polyvinylklorid (PVC), er blevet påvist at være forligelige med tarlatamab ved de angivne administrationsforhold.
- Infusionsslanger og katetermaterialer, der består af polyolefin, PVC og polyurethan, er blevet påvist at være forligelige med tarlatamab ved de angivne administrationsforhold.
- Anvendelse af et system med lukket overførsel (CSTD, *Closed System Transfer Device*) frarådes på grund af den potentielle risiko for mediciningsfejl. Der er ikke foretaget kompatibilitetstest af CSTD-hætteglasadaptere med IMDYLLTRA.

Klargøring af infusionsvæske, opløsning

Rekonstitution af tarlatamab

Tabel 2. Påkrævet mængde vand til injektionsvæsker til rekonstitution af IMDYLLTRA^a

Styrke af hætteglas med IMDYLLTRA	Mængde vand til injektionsvæsker, der skal bruges til rekonstitution af IMDYLLTRA	Endelig koncentration
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Hvert hætteglas er overfyldt for at tillade optrækning af 1,1 ml (1 mg hætteglas) eller 4,2 ml (10 mg hætteglas) efter rekonstitution for at sikre tilførsel af den angivne koncentration af den mærkede hætteglas-styrke.

1. Overfør den påkrævede mængde vand til injektionsvæsker (se tabel 2) til hætteglasset med tarlatamab for at få en endelig koncentration af tarlatamab på 0,9 mg/ml (1 mg hætteglas) eller 2,4 mg/ml (10 mg hætteglas). Ret vandet mod væggen på hætteglasset med IMDYLLTRA og ikke direkte mod det frysetørrede pulver.
 - **Brug ikke opløsningen (stabilisatoren) til at rekonstituere IMDYLLTRA.**
2. Hvirvl forsigtigt indholdet rundt. **Undlad at ryste.**
3. Kontroller visuelt, at opløsningen er klar til let opaliserende, farveløs til let gul. Brug ikke opløsningen, hvis den er uklar eller indeholder partikler.

Klargøring af IMDYLLTRA infusionsposen

Tabel 3. Vejledning til klarlægning til 1-times-infusion

Styrke af hætteglas med IMDYLLTRA	IMDYLLTRA dosis	Volumen af natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, der skal trækkes op af infusionsposen	Volumen af opløsning (stabilisator), der skal tilsættes infusionsposen	Volumen af rekonstitueret tarlatamab, der skal tilsættes infusionsposen
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Bemærk: Den endelige koncentration for hætteglassene med forskellige styrker er IKKE den samme efter rekonstitution.

1. Brug en infusionspose, der på forhånd er fyldt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
2. Træk det nødvendige volumen af natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, op af den fyldte infusionspose, og bortskaf det (se tabel 3). Ignorer eventuel overfyldning i infusionsposen.
3. Tilsæt opløsning (stabilisator).
 - Infusionsposen belægges ved at overføre 13 ml af opløsningen (stabilisatoren) til infusionsposen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
 - Bland posens indhold forsigtigt for at undgå skumdannelse. **Undlad at ryste.**
4. Tilsæt rekonstitueret IMDYLLTRA.
 - Overfør det påkrævede volumen af rekonstitueret IMDYLLTRA til den stabiliserede infusionspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, og opløsningen (stabilisatoren). Se tabel 3.
 - Bland posens indhold forsigtigt for at undgå skumdannelse. **Undlad at ryste.**

5. Fjern luften fra infusionsposen med en tom sprøjte for at undgå skumdannelse.
6. Prime infusionsslangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller endeligt klargjort produkt.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Administration

Den infusionslange, der bruges til præmedicinering, kan bruges til IMDYLLTRA. Infusionsslangen skal skylles mellem administration af samtidige lægemidler og IMDYLLTRA.

Administrer hele indholdet af tarlatamab som en intravenøs infusion over 1 time ved en konstant flowhastighed vha. en infusionspumpe. Pumpen skal kunne programmeres og låses, være ikke-elastomerisk og have en alarm.

Infusionsslangen primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, ELLER endeligt klargjort tarlatamab.

IMDYLLTRA skal infunderes over 1 time med en infusionshastighed på 250 ml/time.

Når IMDYLLTRA infusionen er afsluttet, skal den intravenøse infusionslange skylles over 3-5 minutter med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Opbevaringsforhold og holdbarhed

Uåbnet hætteglas

4 år.

Fortyndet opløsning til intravenøs infusion (infusionspose)

Kemisk og fysisk holdbarhed under brug er blevet påvist i 28 dage ved 2 °C til 8 °C og 8 timer ved 20 °C til 25 °C.

Produktet skal anvendes med det samme ud fra et mikrobiologisk synspunkt. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold under brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre metoden til rekonstruktion og fortynding er foregået under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Opbevaringstiden omfatter den samlede tid, der må gå fra tidspunktet for rekonstitution af det første hætteglas til afslutning af administrationen. Når infusionsposen er taget ud af køleskabet skal den have lov at nå stuetemperatur, og hele den fortyndede IMDYLLTRA infusionsvæske skal administreres inden for den periode, der gælder for opbevaring ved stuetemperatur (inklusive infusionsperioden). Hvis den klargjorte infusionspose med tarlatamab ikke administreres inden for den angivne periode og de angivne temperaturer, skal den bortskaffes. Den må ikke sættes på køl igen.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.