

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMDYLLTRA 1 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung

IMDYLLTRA 10 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

IMDYLLTRA 1 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 1 mg Tarlatamab.

Die Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke führt zu einer Tarlatamab-Endkonzentration von 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 10 mg Tarlatamab.

Die Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke führt zu einer Tarlatamab-Endkonzentration von 2,4 mg/ml.

Tarlatamab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

IMDYLLTRA enthält 0,04 mg Polysorbat 80 pro 1 mg-Durchstechflasche sowie 0,2 mg Polysorbat 80 pro 10 mg-Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung.

Tarlatamab-Pulver (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats): weißes bis leicht gelbliches Pulver.

Lösung (Stabilisator): farblose bis leicht gelbliche, klare Lösung mit einem pH-Wert von 7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

IMDYLLTRA wird als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) angewendet, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit IMDYLLTRA sollte unter der Anleitung und Aufsicht eines in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arztes eingeleitet und in einer geeigneten Gesundheitseinrichtung angewendet werden. Siehe Tabelle 2 für Empfehlungen zu möglichen Begleitmedikationen.

Patienten sind an Tag 1 und Tag 8 ab Beginn der Infusion für 6 bis 8 Stunden zu überwachen. Eine zusätzliche Überwachung sowie eine Überwachung bei nachfolgenden Infusionen erfolgen nach Ermessen des Arztes.

Für Tag 1 und Tag 8 sollten Patienten angewiesen werden, für 24 Stunden ab Beginn jeder Infusion zusammen mit einer Betreuungsperson in der Nähe einer geeigneten Gesundheitseinrichtung zu verbleiben.

Sowohl Patienten als auch Betreuungspersonen sind vor der Entlassung über Anzeichen und Symptome eines Zytokinfreisetzungssyndroms (*cytokine release syndrome*, CRS) und eines Immuneffektorzellenassoziierten Neurotoxizitätssyndroms (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) aufzuklären.

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema von IMDYLLTRA besteht aus einer Anfangsdosis von 1 mg an Tag 1, gefolgt von 10 mg an den Tagen 8 und 15 sowie danach alle 2 Wochen, wie in Tabelle 1 gezeigt.

Patienten sollten bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität behandelt werden.

Tabelle 1: Empfohlenes Dosierungsschema von IMDYLLTRA

Dosis von IMDYLLTRA	
Tag 1	1 mg
Tag 8	10 mg
Tag 15 und danach alle 2 Wochen	10 mg

Empfohlene Begleitmedikationen

Begleitmedikationen zur Anwendung von IMDYLLTRA sind wie in Tabelle 2 angegeben anzuwenden, um das Risiko eines Zytokinfreisetzungssyndroms zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 2: Begleitmedikationen für Tag 1 und Tag 8

Behandlungstag	Arzneimittel	Anwendung
Tag 1 und Tag 8	8 mg Dexamethason intravenös (oder ein äquivalentes Arzneimittel) anwenden	Innerhalb von 1 Stunde vor der IMDYLLTRA-Infusion
	Gemäß leitliniengerechter Standardtherapie wird eine intravenöse Anwendung von 1 Liter 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung empfohlen.	Unmittelbar nach Abschluss der IMDYLLTRA-Infusion

Wiederaufnahme der IMDYLLTRA-Behandlung nach Dosisverzögerung

Wenn sich die Gabe einer IMDYLLTRA-Dosis verzögert, sollte die Therapie basierend auf den in Tabelle 3 aufgeführten Empfehlungen wiederaufgenommen und das Dosierungsschema entsprechend fortgesetzt werden. Es sollten die empfohlenen Begleitmedikationen wie in Tabelle 2 angegeben angewendet werden.

Tabelle 3: Empfehlungen für eine Wiederaufnahme der Therapie mit IMDYLLTRA nach einer Dosisverzögerung

Letzte angewendete Dosis	Zeit seit der letzten angewendeten Dosis	Maßnahme ^a
1 mg an Tag 1	maximal 2 Wochen (≤ 14 Tage)	10 mg IMDYLLTRA anwenden, danach mit dem geplanten Dosierungsschema fortfahren.
	länger als 2 Wochen (> 14 Tage)	1 mg IMDYLLTRA anwenden. Wenn die Dosis vertragen wird, 1 Woche später auf 10 mg erhöhen. Danach mit dem geplanten Dosierungsschema fortfahren.
10 mg an Tag 8	maximal 3 Wochen (≤ 21 Tage)	10 mg IMDYLLTRA anwenden, danach mit dem geplanten Dosierungsschema fortfahren.
	länger als 3 Wochen (> 21 Tage)	1 mg IMDYLLTRA anwenden. Wenn die Dosis vertragen wird, 1 Woche später auf 10 mg erhöhen. Danach mit dem geplanten Dosierungsschema fortfahren.
10 mg an Tag 15 und danach alle 2 Wochen	maximal 4 Wochen (≤ 28 Tage)	10 mg IMDYLLTRA anwenden, danach mit dem geplanten Dosierungsschema fortfahren.
	länger als 4 Wochen (> 28 Tage)	1 mg IMDYLLTRA anwenden. Wenn die Dosis vertragen wird, 1 Woche später auf 10 mg erhöhen. Danach mit dem geplanten Dosierungsschema fortfahren.

^a Empfohlene Begleitmedikationen vor und nach den IMDYLLTRA-Infusionen an Tag 1 und Tag 8 anwenden und Patienten entsprechend überwachen (siehe Tabelle 2).

Dosisänderungen und Management von Nebenwirkungen

Es wird keine Dosisreduktion für IMDYLLTRA empfohlen.

Empfohlene Maßnahmen zur Behandlung eines CRS siehe Tabelle 4, empfohlene Maßnahmen zur Behandlung eines ICANS siehe Tabelle 5 und empfohlene Maßnahmen zur Behandlung von anderen Nebenwirkungen siehe Tabelle 6.

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Ein CRS ist basierend auf dem klinischen Bild zu diagnostizieren (siehe Abschnitt 4.4). Patienten sind auf andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie zu untersuchen und zu managen. Bei Verdacht auf ein CRS ist dieses entsprechend den Empfehlungen in Tabelle 4 zu behandeln. Patienten mit einem CRS von Grad 2 oder höher (z. B. Hypotonie ohne Ansprechen auf Flüssigkeitsgabe oder Hypoxie mit Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff) sollten auf Anzeichen und Symptome eines CRS, einschließlich Fieber, Hypotonie und Hypoxie, je nach Befund mittels Pulsoxymetrie oder kardialer Telemetrie überwacht werden. Bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS werden eine Anti-IL-6-Therapie, z. B. mit Tocilizumab, sowie eine Aufnahme auf eine Intensivstation (ITS) zur supportiven Therapie empfohlen.

Tabelle 4: Leitlinien zur Einstufung, Dosisänderung und Behandlung bei Zytokinfreisetzungssyndrom^a

CRS-Grad	Definierende Symptome	IMDYLLTRA-Dosisänderung	Behandlung
Grad 1	Symptome erfordern nur eine symptomatische Behandlung (z. B. Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ ohne Hypotonie oder Hypoxie).	• IMDYLLTRA unterbrechen, bis das Ereignis abgeklungen ist, danach die Behandlung mit IMDYLLTRA mit der nächsten geplanten Dosis wiederaufnehmen.^b	• Symptomatische fiebersenkende Behandlung (z. B. Paracetamol) beginnen. • 4 – 10 mg Dexamethason^c (oder ein äquivalentes Arzneimittel) oral oder intravenös erwägen.

CRS-Grad	Definierende Symptome	IMDYLLTRA-Dosisänderung	Behandlung
Grad 2	Symptome, die eine moderate Intervention erfordern und auf diese ansprechen: • Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$, • Hypotonie, die auf Flüssigkeitsgabe anspricht und keine Vasopressoren erfordert, und/oder • Hypoxie, die eine Nasenkanüle mit niedrigem Durchfluss (<i>Low-Flow</i>) oder <i>Blow-by</i>-Sauerstoff erfordert.	• IMDYLLTRA nicht anwenden, bis das Ereignis abgeklungen ist, danach die Behandlung mit IMDYLLTRA mit der nächsten geplanten Dosis wiederaufnehmen.^b	• Hospitalisierung mit Überwachung auf Fieber, Hypotonie und Hypoxie mittels Pulsoxymetrie oder, sofern angezeigt, mittels kardialer Telemetrie empfohlen. • Symptomatische fiebersenkende Behandlung (z. B. Paracetamol) anwenden. • Bei Bedarf zusätzlichen Sauerstoff und intravenöse Flüssigkeiten anwenden. • 8 mg Dexamethason^c (oder ein äquivalentes Arzneimittel) oral oder intravenös erwägen. • Tocilizumab (oder ein äquivalentes Arzneimittel) erwägen. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächsten geplanten Dosis sollten Patienten nach ärztlichem Ermessen in einer geeigneten medizinischen Einrichtung überwacht werden.^b

CRS-Grad	Definierende Symptome	IMDYLLTRA-Dosisänderung	Behandlung
Grad 3	Schwere Symptome, definiert als Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mit: • hämodynamischer Instabilität, die einen Vasopressor (mit oder ohne Vasopressin) erfordert, und/oder • sich verschlechternder Hypoxie oder Atemstörung, die eine Nasenkanüle mit hohem Durchfluss (<i>High-Flow</i>) ($> 6 \text{ l/min}$ Sauerstoff) oder eine Gesichtsmaske erfordert.	• IMDYLLTRA unterbrechen, bis das Ereignis abgeklungen ist, danach die Behandlung mit IMDYLLTRA mit der nächsten geplanten Dosis wiederaufnehmen.^b • Bei erneut auftretenden Ereignissen von Grad 3 IMDYLLTRA dauerhaft absetzen.	Ergänzend zu den Maßnahmen bei Grad 2: • Eine intensive Überwachung, z. B. Versorgung auf der ITS, wird empfohlen. • Alle 8 Stunden 8 mg Dexamethason^c (oder ein äquivalentes Arzneimittel) intravenös anwenden, maximal 3 Dosen. • Unterstützung mit Vasopressoren nach Bedarf. • Zusätzliche Gabe von <i>High-Flow</i>-Sauerstoff nach Bedarf. • Tocilizumab (oder ein äquivalentes Arzneimittel) wird empfohlen. • Vor der nächsten Dosis Begleitmedikationen gemäß den Empfehlungen für Tag 1 und Tag 8 anwenden (siehe Tabelle 2). Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächsten geplanten Dosis sollten Patienten nach ärztlichem Ermessen in einer geeigneten medizinischen Einrichtung überwacht werden.^b

CRS-Grad	Definierende Symptome	IMDYLLTRA-Dosisänderung	Behandlung
Grad 4	Lebensbedrohliche Symptome, definiert als Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mit: • hämodynamischer Instabilität, die mehrere Vasopressoren (mit Ausnahme von Vasopressin) erfordert, und/oder • sich verschlechternder Hypoxie oder Atemstörung trotz Sauerstoffgabe, die eine Beatmung mit positivem Druck erfordert.	IMDYLLTRA dauerhaft absetzen.	• Versorgung auf der ITS. • Maßnahmen wie bei Grad 3.

^a CRS basierend auf *Consensus Grading* (2019) der *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT).

^b Empfehlungen zur Wiederaufnahme der IMDYLLTRA-Behandlung nach Dosisverzögerung siehe Tabelle 3.

^c Steroide gemäß leitliniengerechter Standardtherapie ausschleichen.

ITS = Intensivstation

Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Patienten sind auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Andere Ursachen für neurologische Symptome sind auszuschließen. Bei schwerer oder lebensbedrohlicher neurologischer Toxizität sollte eine intensivmedizinische Behandlung erfolgen. Bei Verdacht auf ein ICANS ist dieses entsprechend den Empfehlungen in Tabelle 5 zu behandeln.

Tabelle 5: Leitlinien zu Einstufung, Dosisänderung und Management bei Immuneffektorzellenassoziiertem Neurotoxizitätssyndrom^a

ICANS-Grad ^a	Definierende Symptome	IMDYLLTRA-Dosisänderung	Behandlung
Grad 1	ICE-Score 7 – 9 ^b ohne Bewusstseinsstörung.	• IMDYLLTRA bis zum Abklingen des ICANS unterbrechen, danach die Behandlung mit IMDYLLTRA mit der nächsten geplanten Dosis wiederaufnehmen.^c	• Supportive Behandlung.

ICANS-Grad ^a	Definierende Symptome	IMDYLLTRA-Dosisänderung	Behandlung
Grad 2	ICE-Score 3 – 6 ^b und/oder leichte Somnolenz, durch Ansprache erweckbar.	• IMDYLLTRA bis zum Abklingen des ICANS unterbrechen, danach die Behandlung mit IMDYLLTRA mit der nächsten geplanten Dosis wiederaufnehmen.^c	• Supportive Behandlung. • 8 mg – 10 mg Dexamethason^d (oder ein äquivalentes Arzneimittel) oral oder intravenös. • Wenn sich die Symptome verschlechtern, Dexamethason alle 12 Stunden oder 1 mg/kg Methylprednisolon^d (oder ein äquivalentes Arzneimittel) intravenös alle 12 Stunden wiederholen. • Auf neurologische Symptome hin überwachen und die Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten für weitere Untersuchungen und Behandlungen erwägen. • Patienten nach der nächsten IMDYLLTRA-Dosis nach ärztlichem Ermessen überwachen.^c

ICANS-Grad ^a	Definierende Symptome	IMDYLLTRA-Dosisänderung	Behandlung
Grad 3	ICE-Score 0 – 2^b und/oder Bewusstseinsstörung, nur durch taktilen Reiz erweckbar und/oder jeder klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, mit rascher Rückbildung oder nicht-convulsive Krampfanfälle im EEG, die bei Intervention wieder abklingen, und/oder fokales oder lokales Ödem, nachweisbar in der Neurobildgebung.	• IMDYLLTRA bis zum Abklingen des ICANS unterbrechen, danach die Behandlung mit IMDYLLTRA mit der nächsten geplanten Dosis wiederaufnehmen.^c • Wenn nicht innerhalb von 7 Tagen eine Besserung auf Grad ≤ 1 auftritt, IMDYLLTRA dauerhaft absetzen. • Bei erneut auftretenden Ereignissen von Grad 3 dauerhaft absetzen.	• Intensive Überwachung, z. B. Versorgung auf der ITS, empfohlen. • Zum Schutz der Atemwege eine mechanische Beatmung erwägen. • 10 mg Dexamethason^d (oder ein äquivalentes Arzneimittel) intravenös alle 6 Stunden oder 1 mg/kg Methylprednisolon^d (oder ein äquivalentes Arzneimittel) intravenös alle 12 Stunden. • Wiederholung der Neurobildgebung (CT oder MRT) alle 2 – 3 Tage erwägen, wenn der Patient eine anhaltende Neurotoxizität $\geq$ Grad 3 aufweist. • Patienten nach der nächsten IMDYLLTRA-Dosis nach ärztlichem Ermessen überwachen.^c

ICANS-Grad ^a	Definierende Symptome	IMDYLLTRA-Dosisänderung	Behandlung
Grad 4	ICE-Score 0 ^b (Patient ist nicht erweckbar und nicht in der Lage, den ICE-Test durchzuführen) und/oder Stupor oder Koma und/oder lebensbedrohlicher, länger andauernder Krampfanfall (> 5 Minuten) oder repetitive klinische bzw. im EEG erkennbare Krampfanfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand und/oder diffuses zerebrales Ödem in der Neurobildgebung, Dezerebrationsstarre oder Dekortikationsstarre oder Papillenödem, Abducensparese oder Cushing-Triade.	IMDYLLTRA dauerhaft absetzen.	- Versorgung auf der ITS. - Zum Schutz der Atemwege eine mechanische Beatmung erwägen. - Hoch dosierte Kortikosteroide wie 1 000 mg/Tag Methylprednisolon^d in geteilten Dosen intravenös über 3 Tage. - Wiederholung der Neurobildgebung (CT oder MRT) alle 2 – 3 Tage erwägen, wenn der Patient eine anhaltende Neurotoxizität $\geq$ Grad 3 aufweist. - Konvulsiven Status epilepticus gemäß den Leitlinien der Einrichtung behandeln.

^a ICANS basierend auf *Consensus Grading* (2019) der *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT).

^b Wenn der Patient erweckbar und in der Lage ist, sich einer Untersuchung auf Immuneffektorzellenassoziierte Enzephalopathie (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE-Bewertung) zu unterziehen, Folgendes beurteilen: Orientierung (Kenntnis von Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennen (benennt 3 Gegenstände, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); Befolgen von Anweisungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie die Zunge heraus“ = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt); und Konzentrieren (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Ist der Patient nicht erweckbar und nicht imstande, die ICE-Bewertung durchzuführen (ICANS Grad 4) = 0 Punkte.

^c Empfehlungen zur Wiederaufnahme der IMDYLLTRA-Behandlung nach Dosisverzögerung siehe Tabelle 3.

^d Steroide gemäß leitliniengerechter Standardtherapie ausschleichen.

CT = Computertomographie; EEG = Elektroenzephalogramm; ITS = Intensivstation;

MRT = Magnetresonanztomographie

Neutropenie und andere Nebenwirkungen

Neutropenie und andere Nebenwirkungen sollten gemäß Tabelle 6 behandelt werden.

Tabelle 6: Empfohlene Unterbrechungen der Behandlung mit IMDYLLTRA zum Management von anderen Nebenwirkungen^{a, b}

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Dosisänderung ^b
Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1 und 2	Keine Unterbrechung der Behandlung erforderlich.
	Grad 3	Behandlung mit IMDYLLTRA mindestens für 3 Tage und so lange unterbrechen, bis sich das Ereignis auf Grad ≤ 2 bessert, danach Behandlung mit IMDYLLTRA wiederaufnehmen. Eine Behandlung mit einem Granulozyten-koloniestimulierenden Faktor (<i>granulocyte-colony stimulating factor</i> , G-CSF) in Erwägung ziehen.
	Grad 4	- Behandlung mit IMDYLLTRA mindestens für 3 Tage und so lange unterbrechen, bis sich das Ereignis auf Grad ≤ 2 bessert, danach Behandlung mit IMDYLLTRA wiederaufnehmen. - Wenn das Ereignis > 7 Tage anhält oder ein Ereignis von Grad 4 erneut auftritt, IMDYLLTRA dauerhaft absetzen. Eine Behandlung mit einem Granulozyten-koloniestimulierenden Faktor (<i>granulocyte-colony stimulating factor</i> , G-CSF) in Erwägung ziehen.
Lebertoxizität (siehe Abschnitt 4.4) ^c	Grad 3 ALT oder AST oder Bilirubin erhöht	Behandlung mit IMDYLLTRA unterbrechen, bis Besserung auf Grad ≤ 1 erreicht wurde.
	Grad 4 ALT oder AST oder Bilirubin erhöht	IMDYLLTRA dauerhaft absetzen.
	AST oder ALT > 3 × ULN mit Gesamtbilirubin > 2 × ULN ohne Vorhandensein alternativer Ursachen	IMDYLLTRA dauerhaft absetzen.
Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder 4	IMDYLLTRA unterbrechen, bis Erholung auf Grad ≤ 1 oder der Ausgangszustand erreicht wurde. Dauerhaftes Absetzen in Erwägung ziehen, wenn die Nebenwirkung nicht innerhalb von 28 Tagen abklingt. Bei Ereignissen von Grad 4 dauerhaftes Absetzen erwägen.

^a Schweregrad basierend auf den allgemeinen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse des *National Cancer Institute* (NCI CTCAE), Version 5.0.

^b Empfehlungen zur Wiederaufnahme der IMDYLLTRA-Behandlung nach Dosisverzögerung siehe Tabelle 3.

^c Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymen bei Therapiebeginn sollte das Vielfache der Ausgangswerte zur Beurteilung einer Lebertoxizität herangezogen werden.

ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; ULN = obere Normgrenze (*upper limit of normal*)

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen begrenzte Daten zu Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung vor. IMDYLLTRA wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). IMDYLLTRA wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bis hin zu terminaler Niereninsuffizienz können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet der Behandlung von kleinzelligem Lungenkarzinom keinen relevanten Nutzen von IMDYLLTRA bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

IMDYLLTRA ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen.

IMDYLLTRA muss vor der intravenösen Anwendung rekonstituiert und danach weiter verdünnt werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die Infusionsleitung für die Prämedikation kann für IMDYLLTRA verwendet werden. Zwischen der Anwendung der Begleitmedikationen und der IMDYLLTRA-Anwendung sollte die Infusionsleitung gespült werden.

Der gesamte Inhalt von IMDYLLTRA ist über einen Zeitraum von 1 Stunde als intravenöse Infusion mit konstanter Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe anzuwenden, siehe Tabelle 7. Die Pumpe sollte programmierbar, verriegelbar und elastomerfrei sein und über einen Alarm verfügen.

Die Infusionsleitung wird mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung ODER dem fertig zubereiteten IMDYLLTRA vorgefüllt.

Nach Abschluss der IMDYLLTRA-Infusion sollte die intravenöse Infusionsleitung 3 – 5 Minuten lang mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung gespült werden.

Tabelle 7: Informationen zur Anwendung von Tarlatamab

Infusionsdauer für eine intravenöse 250 ml-Zubereitung	Infusionsrate (ml/Stunde)
1 Stunde	250 ml/Stunde

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Die Anwendung von Tarlatamab wurde mit einem CRS in Verbindung gebracht, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Ereignisse, siehe Abschnitt 4.8. Ein CRS kann mit Symptomen wie Fieber, Hypotonie, Hypoxie, Ermüdung, Tachykardie, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen einhergehen.

Patienten und Betreuungspersonen sind über das potenzielle Auftreten eines CRS nach der Entlassung aufzuklären und anzuweisen, sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten.

Tarlatamab sollte in einer medizinischen Einrichtung angewendet werden, die über eine entsprechende Ausrüstung zur Überwachung und zum Management eines CRS verfügt. Vor Beginn der Infusionen ist sicherzustellen, dass Patienten einen ausgeglichenen Volumenhaushalt aufweisen. Patienten sind während der Einleitung der Tarlatamab-Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines CRS zu überwachen. Zur Minderung des CRS-Risikos ist es wichtig, die Behandlung mit Tarlatamab mit der in Tabelle 1 angegebenen empfohlenen Anfangsdosis einzuleiten.

Ein CRS ist entsprechend den Empfehlungen in Tabelle 4 zu behandeln.

Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Die Anwendung von Tarlatamab wurde mit einem ICANS in Verbindung gebracht, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Ereignisse, siehe Abschnitt 4.8. Ein ICANS kann bis mehrere Wochen nach der Anwendung von Tarlatamab auftreten. Nebenwirkungen, die mit einem ICANS einhergehen können, sind unter anderem Kopfschmerzen, Enzephalopathie, Verwirrtheit, Delirium, Krampfanfall, Ataxie, Neurotoxizität und Tremor. Patienten sind während der Tarlatamab-Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen.

Patienten und Betreuungspersonen sind über das potenzielle Auftreten eines ICANS nach der Entlassung aufzuklären und anzuweisen, sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten.

Ein ICANS ist entsprechend den Empfehlungen in Tabelle 5 zu behandeln.

Neutropenie

Die Anwendung von Tarlatamab wurde mit Neutropenie in Verbindung gebracht, siehe Abschnitt 4.8. Patienten sind während der Tarlatamab-Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Neutropenie zu überwachen.

Eine Neutropenie ist entsprechend den Empfehlungen in Tabelle 6 zu behandeln.

Infektionen

Schwerwiegende Infektionen, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Infektionen, wurden bei mit Tarlatamab behandelten Patienten berichtet. Die häufigsten Infektionen sind unter anderem Pneumonie, Harnwegsinfektion, COVID-19, Infektion der oberen Atemwege, Infektion der Atemwege, Candida-Infektion, orale Candidose und Nasopharyngitis.

Patienten sind vor und während der Behandlung mit Tarlatamab auf Anzeichen und Symptome von Infektionen zu überwachen.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich seltener schwerwiegender Ereignisse, wurden bei mit Tarlatamab behandelten Patienten berichtet. Klinische Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit können unter anderem Ausschlag und Bronchospasmus einschließen. Patienten sind während der Behandlung mit Tarlatamab auf Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit zu überwachen und entsprechend dem klinischen Befund zu behandeln. Je nach der Schwere sollte eine Unterbrechung der Behandlung oder das dauerhafte Absetzen von Tarlatamab in Betracht gezogen werden, siehe Tabelle 6 zur Behandlung anderer Nebenwirkungen.

Lebertoxizität

Die Anwendung von Tarlatamab wurde mit erhöhten Leberenzymen in Verbindung gebracht. Eine Erhöhung der Leberenzyme kann mit oder ohne gleichzeitiges CRS auftreten.

Leberenzyme und Bilirubin sollten vor der Behandlung mit Tarlatamab sowie nach klinischer Indikation überwacht werden. Potenzielle Toxizitäten sind entsprechend den Empfehlungen in Tabelle 6 zu behandeln.

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter ist vor Einleitung der Behandlung mit Tarlatamab zu überprüfen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und über einen Zeitraum von 2 Monaten nach der letzten Tarlatamab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 0,04 mg Polysorbat 80 pro 1 mg-Durchstechflasche sowie 0,2 mg pro 10 mg-Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die Einleitung der Tarlatamab-Behandlung verursacht eine vorübergehende Freisetzung von Zytokinen, die CYP450-Enzyme unterdrücken und zu erhöhten Expositionen gegenüber gleichzeitig angewendeten CYP-Substraten führen können. Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, insbesondere jene mit kleinem therapeutischen Index, sollten im Hinblick auf bekannte unerwünschte Ereignisse überwacht werden. Die Dosis des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels sollte nach Bedarf angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis 2 Monate nach der Behandlung mit Tarlatamab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tarlatamab bei Schwangeren vor.

Eine an Mäusen durchgeführte Studie zur Reproduktionstoxizität unter Verwendung des murinen Surrogatmoleküls muS757 zeigte, dass muS757 plazentagängig ist (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf seinem Wirkmechanismus und dem potenziellen Auftreten von Nebenwirkungen (wie CRS) nach Exposition gegenüber Tarlatamab kann Tarlatamab den Fötus schädigen, wenn eine Schwangere damit behandelt wird (siehe Abschnitt 5.1).

Die Anwendung von Tarlatamab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter ist vor Beginn der Behandlung mit Tarlatamab zu überprüfen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tarlatamab in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich Antikörper, in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Tarlatamab und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es gibt keine klinischen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Tarlatamab auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund des potenziellen Auftretens von mit ICANS assoziierten neurologischen Ereignissen nach der Infusion von Tarlatamab hat Tarlatamab möglicherweise großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Im Falle neurologischer Symptome sind Patienten anzuweisen, kein Fahrzeug zu führen und keinen gefährlichen Beschäftigungen oder Aktivitäten, wie z. B. dem Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen, nachzugehen, bis diese Symptome abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von IMDYLLTRA wurde bei 473 Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) untersucht, die in klinischen Studien die Tarlatamab-Zieldosis von 10 mg als Monotherapie erhielten.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind: CRS (56,7 %), verminderter Appetit (36,4 %), Fieber (31,9 %), Dysgeusie (31,3 %), Obstipation (30,4 %), Anämie (30,0 %), Ermüdung (29,8 %), Übelkeit (24,9 %), Asthenie (19,0 %), Neutropenie (16,9 %), Hyponatriämie (16,7 %), Kopfschmerzen (16,3 %), Lymphopenie (15,6 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind CRS (19,7 %) und Fieber (4,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien berichtet wurden, sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf gepoolten Daten aus jeweils einer Phase I-, Phase II- und Phase III-Studie mit 473 Patienten. Die mediane Expositionsdauer betrug 18,0 Wochen (Spanne: 0,1 bis 175,1 Wochen).

Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 8: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Grade	Grad ≥ 3
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Sehr häufig	Häufig
	Neutropenie ^{a, c}	Sehr häufig	Häufig
	Lymphopenie ^b	Sehr häufig	Sehr häufig
	Thrombozytopenie	Häufig	Gelegentlich
	Leukopenie	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation	Sehr häufig	Gelegentlich
	Übelkeit	Sehr häufig	Gelegentlich
	Erbrechen	Sehr häufig	Gelegentlich
	Diarrhö	Sehr häufig	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig	Gelegentlich
	Ermüdung	Sehr häufig	Häufig
	Asthenie	Sehr häufig	Häufig
	Schüttelfrost	Häufig	Nicht berichtet
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokinfreisetzungssyndrom ^c	Sehr häufig	Häufig
Untersuchungen	Gewicht erniedrigt	Sehr häufig	Häufig
	Alanin-Aminotransferase erhöht	Sehr häufig	Häufig
	Aspartat-Aminotransferase erhöht	Häufig	Häufig
	Leukozytenzahl erniedrigt	Häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert	Sehr häufig	Häufig
	Hyponatriämie	Sehr häufig	Häufig
	Hypokaliämie	Sehr häufig	Häufig
	Hypomagnesiämie	Häufig	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Häufig	Nicht berichtet

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Grade	Grad ≥ 3
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie	Sehr häufig	Nicht berichtet
	Kopfschmerzen	Sehr häufig	Nicht berichtet
	Schwindelgefühl	Häufig	Nicht berichtet
	Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom ^c	Häufig	Gelegentlich
	Tremor	Häufig	Nicht berichtet
	Neurotoxizität	Gelegentlich	Nicht berichtet
	Krampfanfall	Gelegentlich	Gelegentlich
	Ataxie	Gelegentlich	Gelegentlich
	Enzephalopathie	Gelegentlich	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrtheitszustand	Häufig	Gelegentlich
	Delirium	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus	Sehr häufig	Gelegentlich
	Ausschlag	Häufig	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Häufig	Häufig
	Hypertonie	Häufig	Häufig

^a Umfasst Neutrophilenzahl erniedrigt.

^b Umfasst Lymphozytenzahl erniedrigt.

^c Weitere Informationen sind unter „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ zu finden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

In klinischen Studien mit gepoolten Sicherheitsdaten von 473 Patienten mit SCLC, die 1 mg IMDYLLTRA als erste Dosis und 10 mg als zweite und spätere Dosen erhielten, trat ein CRS bei 56,7 % der Patienten auf, und zwar mit Ereignissen von Grad 1 bei 39,3 % der Patienten, von Grad 2 bei 15,4 % der Patienten, von Grad 3 bei 1,7 % der Patienten und von Grad 4 bei 0,2 % der Patienten. Schwerwiegende Ereignisse im Zusammenhang mit CRS wurden bei 19,7 % der Patienten berichtet. Nach der ersten Dosis von IMDYLLTRA trat bei 41,4 % der Patienten CRS jeglichen Grades auf; nach der zweiten Dosis kam es bei 34,0 % der Patienten zu CRS jeglichen Grades. Der Großteil der CRS-Ereignisse trat nach den ersten beiden Dosen auf, während bei 8,5 % der Patienten ein CRS nach der dritten Dosis oder später auftrat. Nach der Infusion an Tag 1 trat bei 13,7 % der Patienten ein CRS von $\geq$ Grad 2 auf. Nach der Infusion an Tag 8 trat bei 4,4 % der Patienten ein CRS von $\geq$ Grad 2 auf. Die mediane Zeit von der zuletzt angewendeten IMDYLLTRA-Dosis bis zum erstmaligen Einsetzen eines CRS betrug 15,9 Stunden (Spanne: 9,0 bis 26,5 Stunden). Bei jenen Ereignissen von Grad 1, die zu Grad 2 oder höher fortschritten, betrug die mediane Zeit vom Ereignis von Grad 1 bis zum Ereignis von Grad 2 oder höher 22,1 Stunden (Interquartilabstand: 8,5 – 31,6 Stunden). Ein Zytokinfreisetzungssyndrom führte bei 2,1 % der Patienten zu einer Behandlungsunterbrechung und/oder Dosisänderung und bei 0,6 % der Patienten zu einem Absetzen von Tarlatamab.

Nach der Markteinführung wurde über Fälle von CRS mit tödlichem Ausgang berichtet.

Informationen zum Management eines CRS, siehe Abschnitt 4.4.

Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Tarlatamab kann ICANS verursachen, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Ereignisse.

In klinischen Studien mit gepoolten Sicherheitsdaten von 473 Patienten mit SCLC, die IMDYLLTRA in einer Dosierung von 10 mg erhielten, wurde bei 4,7 % der Patienten über ein ICANS berichtet. Die mediane Zeit von der ersten IMDYLLTRA-Dosis bis zum erstmaligen Einsetzen des ICANS betrug 9,0 Tage (Interquartilabstand: 2 – 13 Tage). Die mediane Zeit bis zum Abklingen des ICANS betrug 4 Tage (Interquartilabstand: 2 – 8 Tage).

Informationen zum Management eines ICANS, siehe Abschnitt 4.4.

Neutropenie

In klinischen Studien mit gepoolten Sicherheitsdaten von 473 Patienten mit SCLC, die IMDYLLTRA in einer Dosierung von 10 mg erhielten, trat bei 16,9 % der Patienten eine Neutropenie auf, darunter Ereignisse von Grad 3 oder Grad 4 bei 8,2 % der Patienten. Die mediane Zeit von der ersten IMDYLLTRA-Dosis bis zum erstmaligen Einsetzen einer Neutropenie betrug 43 Tage (Spanne: 29 bis 109 Tage). Eine zur Behandlungsunterbrechung führende Neutropenie trat bei 3,2 % der Patienten auf, wobei sie in keinem der Fälle zu einem Behandlungsabbruch führte. Eine Behandlung mit G-CSF war bei 6 % der Patienten erforderlich.

Informationen zum klinischen Management von Neutropenie, siehe Abschnitt 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 100 mg alle 2 Wochen und 200 mg alle 3 Wochen untersucht. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient engmaschig im Hinblick auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und sollte symptomatisch behandelt werden; außerdem sollten nach Bedarf unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX33

Wirkmechanismus

Tarlatamab ist ein bispezifischer, gegen den *Delta-like*-Liganden 3 (DLL3) gerichteter CD3-T-Zell-Engager, der an den auf der Oberfläche von Tumorzellen exprimierten DLL3 und an das auf der Oberfläche von T-Zellen exprimierte CD3 bindet. Die bispezifische Bindung von Tarlatamab an T-Zellen und DLL3-positive Tumorzellen löst eine Aktivierung von T-Zellen, die Produktion von inflammatorischen Zytokinen sowie die Freisetzung zytotoxischer Proteine aus, was zu einer gerichteten Lyse von Tumorzellen führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Das pharmakodynamische Ansprechen nach einer einmaligen Infusion von Tarlatamab zeigte sich in Form einer Umverteilung und Aktivierung von T-Zellen sowie einer vorübergehenden Erhöhung der Zytokine. Eine periphere Umverteilung der T-Zellen (d. h. Adhäsion von T-Zellen an das Endothel von Blutgefäßen und/oder Transmigration in Gewebe) trat innerhalb von 24 Stunden nach der Tarlatamab-Initialdosis von 1 mg an Tag 1 auf. Die T-Zell-Zahlen nahmen innerhalb von 6 Stunden nach der Infusion ab und kehrten bei den meisten Patienten vor der nächsten Infusion an Tag 8 auf die Ausgangswerte zurück.

Die Serumzytokine IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ und TNF- α waren nach der Initialdosis von 1 mg Tarlatamab an Tag 1 vorübergehend erhöht. Die Zytokinspiegel erreichten innerhalb der ersten 2 Tage nach Beginn der Tarlatamab-Infusion ihren Höchstwert und kehrten im Allgemeinen vor der nächsten Infusion an Tag 8 auf die Ausgangswerte zurück. Bei nachfolgenden Behandlungen trat ein Anstieg der Zytokinwerte im Vergleich zur ersten Infusion an Tag 1 bei weniger Patienten und mit geringerer Intensität auf.

Immunogenität

Anti-Drug-Antikörper (*anti-drug antibodies*, ADA) wurden häufig nachgewiesen. Es gab keine Hinweise auf einen Einfluss von ADA auf Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit; allerdings liegen weiterhin nur begrenzte Daten vor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studie DeLLphi-304

Die Wirksamkeit von IMDYLLTRA wurde in einer multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie (Studie DeLLphi-304) untersucht. Einzuschließende Patienten mussten ein SCLC mit Krankheitsprogression nach einem platinbasierten Regime haben. In Regionen, in denen die systemische Erstlinien-Standardtherapie (*standard of care*, SOC) für Patienten mit diagnostizierter Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit einem PD-(L)1-Inhibitor umfasste, musste bei Patienten ein Therapieversagen eines PD-(L)1-Inhibitors im Rahmen ihrer systemischen Erstlinienbehandlung vorliegen oder sie mussten für eine Therapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor ungeeignet sein. Zusätzlich mussten Patienten einen Performance-Status von 0 – 1 gemäß der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) sowie mindestens eine messbare Läsion gemäß den Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens solider Tumoren (RECIST v1.1) aufweisen. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen oder einem aktiven Immundefekt.

Insgesamt wurden 509 Patienten eingeschlossen und erhielten nach Randomisierung im Verhältnis 1:1 entweder IMDYLLTRA oder SOC-Chemotherapie. 254 Patienten wurden in den IMDYLLTRA-Arm randomisiert, mit einer Initialdosis im 1. Zyklus von 1 mg an Tag 1, gefolgt von 10 mg an den Tagen 8 und 15 und anschließend alle 2 Wochen in einem 28-Tage-Zyklus bis zu einer Krankheitsprogression oder einer nicht tolerierbaren Toxizität. SOC-Chemotherapien umfassten Topotecan (n = 185), Lurbinectedin (n = 47) oder Amrubicin (n = 23). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach vorheriger Exposition gegenüber einer Anti-PD-(L)1-Therapie (ja vs. nein), Platinsensitivitätsstatus (chemotherapiefreies Intervall ≥ 180 Tage, < 180 bis ≥ 90 Tage oder < 90 Tage), Vorhandensein (früher oder aktuell) von Hirnmetastasen (ja vs. nein) sowie Standardtherapie (Topotecan/Amrubicin vs. Lurbinectedin). Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression oder einer nicht tolerierbaren Toxizität fortgesetzt. Tumorbeurteilungen erfolgten in den ersten 48 Wochen alle 6 Wochen und anschließend alle 12 Wochen.

Die demografischen Basisdaten und Krankheitsmerkmale der Studienpopulation waren wie folgt: medianes Alter 65 Jahre (Spanne: 20 bis 86 Jahre); 41,3 % im Alter von 65 bis 74 Jahren; 10,8 % im Alter von 75 Jahren oder älter; 69 % männlich; 57,2 % weiß und 40,1 % asiatisch; 32 % mit einem ECOG-Performance-Status von 0 und 67,2 % mit einem ECOG-Performance-Status von 1; 91 % der

Patienten hatten zu Studienbeginn eine metastasierte Erkrankung; 44,8 % wiesen zu Studienbeginn Hirnmetastasen auf; 35,2 % wiesen zu Studienbeginn Lebermetastasen auf. 68,8 % der Patienten waren ehemalige Raucher, 20,6 % waren aktuelle Raucher, 10,6 % hatten niemals geraucht. Alle Patienten hatten mindestens eine vorherige platinbasierte Chemotherapielinie erhalten (Spanne: 1 bis 3 Therapielinien); 97,6 % hatten eine vorherige Therapielinie erhalten; 70,7 % hatten zuvor eine Anti-PD-(L)1-Therapie erhalten; 223 Patienten (43,8 %) hatten nach Ende der Erstlinien-Platintherapie ein Chemotherapie-freies Intervall von < 90 Tagen, während 286 Patienten (56,2 %) ein Chemotherapie-freies Intervall von ≥ 90 Tagen hatten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) basierend auf einer Beurteilung durch den Prüfarzt gemäß den Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens bei soliden Tumoren (RECIST v1.1) sowie ausgewählte patientenberichtete Endpunkte. Weitere Endpunkte umfassten die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) basierend auf einer Beurteilung durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1.

Patienten erhielten im Median 5 Zyklen der IMDYLLTRA-Behandlung (Spanne: 1 bis 19 Zyklen) und im Median 4 Zyklen der Standardtherapie (SOC) (Spanne: 1 bis 21 Zyklen).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 9 und Abbildung 1 zusammengefasst. Die mediane (95 % KI) Nachbeobachtungszeit im Hinblick auf das OS betrug 11,2 Monate (10,4; 12,1) in der Tarlatamab-Gruppe und 11,7 Monate (10,6; 12,3) in der SOC-Chemotherapie-Gruppe. Die mediane (95 % KI) Nachbeobachtungszeit im Hinblick auf das PFS betrug 11,0 Monate (8,5; 11,2) für Tarlatamab und 9,7 Monate (8,4; 11,1) für die SOC-Chemotherapie.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit für Patienten mit SCLC in der Studie DeLLphi-304

Wirksamkeitsparameter	IMDYLLTRA (N = 254)	Standardtherapie (N = 255)
Gesamtüberleben (OS)		
Todesfälle (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Median ^a in Monaten (95 % KI)	13,6 (11,1; NE)	8,3 (7,0; 10,2)
Hazard Ratio ^b (95 % KI)	0,60 (0,47; 0,77)	
p-Wert (stratifizierter <i>Log-Rank</i> -Test)	< 0,001	
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^c		
Ereignisse (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Median ^a in Monaten (95 % KI)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
Hazard Ratio ^b (95 % KI)	0,72 (0,59; 0,88)	
p-Wert (stratifizierter <i>Log-Rank</i> -Test)	< 0,001	
Gesamtansprechrate (ORR) ^c		
ORR, %	35,0	20,4

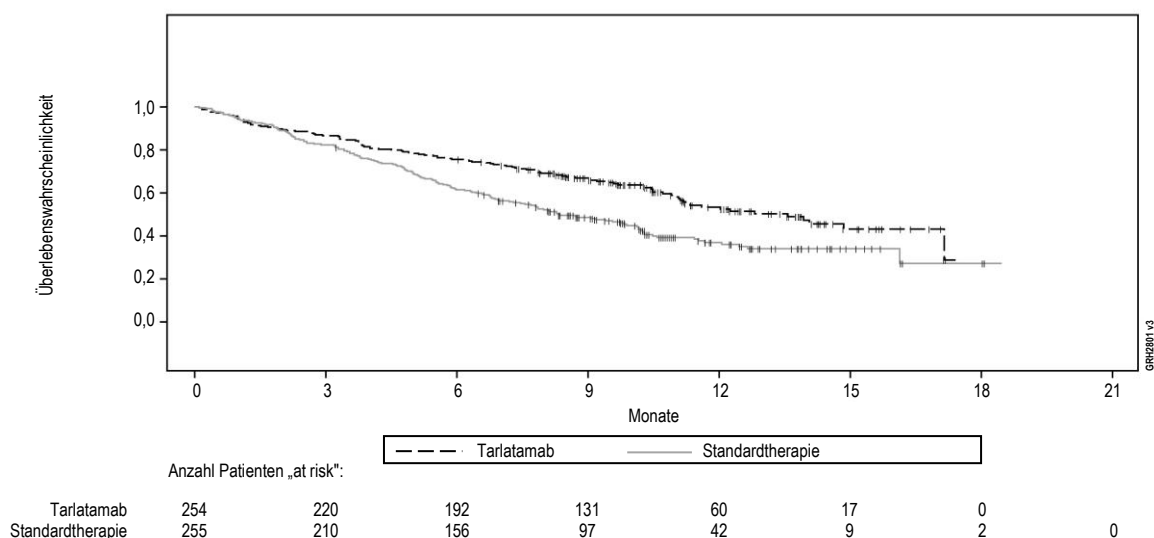
^a gemäß Kaplan-Meier-Schätzungen

^b Hazard Ratio basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell

^c PFS, ORR basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl; NE = nicht abschätzbar (*not estimable*)

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (ITT-Analyseset)



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tarlatamab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von kleinzelligem Lungenkarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden populationspharmakokinetische Analysen zu Tarlatamab bei erwachsenen Patienten ($n = 702$) mit zuvor behandeltem fortgeschrittenem SCLC durchgeführt, um den zeitlichen Verlauf der Tarlatamab-Serumkonzentrationen nach intravenöser Anwendung zu beschreiben, die interindividuelle Variabilität zu quantifizieren sowie die Effekte patientenspezifischer Kovariaten auf die pharmakokinetischen (PK) Parameter von Tarlatamab zu bewerten.

Die maximale Serumkonzentration ($C_{\max}$), die minimale Serumkonzentration (C_{trough}) und die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve im Steady-State (AUC_{tau}) von Tarlatamab nahmen in dem bewerteten Dosisbereich von 1 mg bis 100 mg Q2W (das 10-Fache der empfohlenen Dosis) dosisproportional zu. Ein ungefährer Steady-State der Tarlatamab-Exposition im Serum wurde bis Zyklus 2 Tag 15 erreicht.

Verteilung

Der typische Wert (interindividueller Variationskoeffizient, VK %) für das zentrale Verteilungsvolumen beträgt 3,23 l (38 %), und das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 8,19 l, wie auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse geschätzt.

Biotransformation

Der Stoffwechselweg von Tarlatamab ist nicht beschrieben. Wie bei anderen proteinbasierten Arzneimitteln wird davon ausgegangen, dass Tarlatamab über katabole Stoffwechselwege zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Bei Patienten mit SCLC betrug die systemische Clearance (interindividueller VK %) 0,728 l/Tag (34 %), und die terminale Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 10,6 Tage, wie in der populationspharmakokinetischen Analyse geschätzt.

Besondere Patientengruppen

Basierend auf Alter (Spanne: 20 – 86 Jahre), Körpergewicht (Spanne: 35 – 149 kg), Geschlecht, ethnischer Herkunft, leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min}$) oder leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $\leq$ obere Normgrenze (*upper limit of normal*, ULN) und AST $>$ ULN) wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Clearance von Tarlatamab beobachtet. Es liegen begrenzte Daten zu Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung und keine Daten zu Patienten mit schwerer Leber- oder schwerer Nierenfunktionsstörung vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Genotoxizität und Karzinogenität

Es wurden keine Studien zur Genotoxizität oder Karzinogenität mit Tarlatamab durchgeführt.

Beeinträchtigung der Fertilität

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Tarlatamab auf die Fertilität durchgeführt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Eine an Mäusen durchgeführte Studie zur Reproduktionstoxizität unter Verwendung des murinen Surrogatmoleküls muS757 zeigte, dass muS757 plazentagängig war und keine embryofetale Toxizität oder Teratogenität induzierte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glutaminsäure

Saccharose

Polysorbat 80 (E 433)

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Lösung (Stabilisator)

Citronensäure-Monohydrat (E 330)

Lysinhydrochlorid

Polysorbat 80 (E 433)

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Es sind keine Inkompatibilitäten bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre.

Verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion (Infusionsbeutel)

Die chemische und physikalische Stabilität des gebrauchsfertigen Arzneimittels wurde für 28 Tage bei 2 °C bis 8 °C und für 8 Stunden bei 20 °C bis 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen des gebrauchsfertig zubereiteten Arzneimittels bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung haben unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Für IMDYLLTRA gibt es zwei unterschiedliche Packungen. Jede IMDYLLTRA-Packung enthält 1 Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und 2 Durchstechflaschen mit Lösung (Stabilisator).

IMDYLLTRA 1 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung

- 1 mg Tarlatamab-Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas Typ 1 mit Elastomerstopfen, Aluminiumverschluss und einem grauen Schnappdeckel
- 7 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Glas Typ 1 mit Elastomerstopfen, Aluminiumverschluss und einem weißen Schnappdeckel

IMDYLLTRA 10 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung

- 10 mg Tarlatamab-Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas Typ 1 mit Elastomerstopfen, Aluminiumverschluss und einem orangefarbenen Schnappdeckel
- 7 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Glas Typ 1 mit Elastomerstopfen, Aluminiumverschluss und einem weißen Schnappdeckel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorbereitung unter aseptischen Bedingungen

Bei der Vorbereitung der Infusionslösung ist ein strenges aseptisches Verfahren einzuhalten, da Tarlatamab-Durchstechflaschen keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthalten.

Weitere Anweisungen

- **Die Rekonstitution von IMDYLLTRA erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke. Verwenden Sie zur Rekonstitution von IMDYLLTRA nicht die Lösung (Stabilisator).** Die Lösung (Stabilisator) dient dazu, den Infusionsbeutel vor der Hinzugabe von rekonstituiertem IMDYLLTRA zu beschichten, um eine Adsorption von IMDYLLTRA an Infusionsbeutel und Infusionsleitung zu verhindern.
- Infusionsbeutel aus Ethylenvinylacetat (EVA), Polyolefin und Polyvinylchlorid (PVC) haben sich unter den angegebenen Anwendungsbedingungen als mit Tarlatamab kompatibel erwiesen.
- Infusionsleitungen und Kathetermaterialien aus Polyolefin, PVC und Polyurethan haben sich unter den angegebenen Anwendungsbedingungen als mit Tarlatamab kompatibel erwiesen.
- Die Verwendung von geschlossenen Transfersystemen (*closed system transfer device*, CSTD) wird aufgrund des potenziellen Risikos für Medikationsfehler nicht empfohlen. Kompatibilitätsprüfungen von Durchstechflaschenadapter-CSTDs mit IMDYLLTRA wurden nicht durchgeführt.

Vorbereitung der Infusionslösung

Rekonstitution von Tarlatamab

Tabelle 10: Erforderliche Menge an Wasser für Injektionszwecke für die Rekonstitution von IMDYLLTRA^a

Stärke der IMDYLLTRA-Durchstechflasche	Erforderliche Menge an Wasser für Injektionszwecke für die Rekonstitution von IMDYLLTRA	Endkonzentration
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Jede Durchstechflasche enthält ein Überfüllungsvolumen, um nach der Rekonstitution die Entnahme von 1,1 ml (1 mg-Durchstechflasche) oder 4,2 ml (10 mg-Durchstechflasche) zu ermöglichen und so eine Anwendung in der Konzentration der auf dem Etikett der Durchstechflasche angegebenen Stärke zu gewährleisten.

1. Überführen Sie die erforderliche Menge an Wasser für Injektionszwecke (siehe Tabelle 10) in die Tarlatamab-Durchstechflasche, um eine Tarlatamab-Endkonzentration von 0,9 mg/ml (1 mg-Durchstechflasche) oder 2,4 mg/ml (10 mg-Durchstechflasche) zu erhalten. Lassen Sie das Wasser an der Wand der IMDYLLTRA-Durchstechflasche herunterlaufen, geben Sie es nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver.
 - **Verwenden Sie zur Rekonstitution von IMDYLLTRA nicht die Lösung (Stabilisator).**
2. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig. **Nicht schütteln.**
3. Überprüfen Sie visuell, dass die Lösung klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich ist. **Nicht** verwenden, wenn die Lösung trübe ist oder Partikel enthält.

Tabelle 11: Vorbereitungsanleitung für die 1-stündige Infusion

Stärke der IMDYLLTRA- Durchstechflasche	IMDYLLTRA- Dosis	Aus dem Infusionsbeutel zu entnehmende Menge an 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid- Injektionslösung	Dem Infusionsbeutel hinzuzufügende Menge an Lösung (Stabilisator)	Dem Infusionsbeutel hinzuzufügende Menge an rekonstituiertem IMDYLLTRA
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Hinweis: Die Endkonzentrationen für die Durchstechflaschen unterschiedlicher Stärke sind nach der Rekonstitution NICHT identisch.

- Verwenden Sie einen mit 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel.
- Entnehmen Sie die erforderliche Menge an 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung aus dem vorgefüllten Beutel und werfen Sie diese (siehe Tabelle 11). Lassen Sie etwaiges Überfüllungsvolumen in dem Infusionsbeutel unberücksichtigt.
- Geben Sie die Lösung (Stabilisator) hinzu.
 - Um den Infusionsbeutel zu beschichten, überführen Sie 13 ml der Lösung (Stabilisator) in den Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.
 - Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um Schaumbildung zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
- Geben Sie das rekonstituierte IMDYLLTRA hinzu.
 - Überführen Sie die erforderliche Menge an rekonstituiertem IMDYLLTRA in den stabilisierten Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung und der Lösung (Stabilisator). Siehe Tabelle 11.
 - Mischen Sie vorsichtig den Inhalt des Beutels, um Schaumbildung zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
- Entfernen Sie mithilfe einer leeren Spritze die im Infusionsbeutel vorhandene Luft, um Schaumbildung zu vermeiden.
- Füllen Sie die Infusionsleitung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder dem fertig zubereiteten Arzneimittel aus dem Infusionsbeutel vor.

Die in Abschnitt 6.3 genannte Aufbewahrungszeit umfasst die insgesamt zulässige Zeit vom Zeitpunkt der Rekonstitution der ersten Durchstechflasche bis zum Ende der Anwendung. Lassen Sie den Infusionsbeutel nach der Entnahme aus dem Kühlschrank Raumtemperatur erreichen und führen Sie die Anwendung der verdünnten IMDYLLTRA-Infusionslösung innerhalb der bei Raumtemperatur zulässigen Aufbewahrungsdauer (die die Infusionsdauer beinhaltet) durch. Wenn der zubereitete Inhalt im Tarlatamab-Infusionsbeutel nicht innerhalb der angegebenen Zeiträume und unter Einhaltung der angegebenen Temperaturen angewendet wird, muss er weggeworfen werden; er darf nicht erneut gekühlt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlich geltenden Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2033/001

EU/1/26/2033/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Vereinigte Staaten von Amerika

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen der Name und die Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betroffenen Charge verantwortlich ist, angegeben sein.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [*Periodic Safety Update Reports* (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor dem Inverkehrbringen von IMDYLLTRA in den jeweiligen Mitgliedstaaten muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, abstimmen.

Das Schulungsprogramm soll Patienten/Betreuungspersonen über die wichtigen identifizierten Risiken des Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS) und des Immuneffektorzellenassozierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) im Zusammenhang mit IMDYLLTRA informieren.

Der MAH wird in jedem Mitgliedstaat, in dem IMDYLLTRA in Verkehr gebracht wird, sicherstellen, dass allen Patienten/Betreuungspersonen, die IMDYLLTRA voraussichtlich anwenden werden, eine Patientenkarte zur Verfügung gestellt/ausgehändigt wird. Die Patientenkarte wird die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Eine Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome eines CRS und ICANS
- Eine Beschreibung, wann bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen von CRS oder ICANS sofortige medizinische Hilfe beim behandelnden Arzt oder in einer Notaufnahme in Anspruch genommen werden sollte
- Ein Hinweis, dass Patienten sich an Tag 1 und Tag 8 für 24 Stunden nach Beginn jeder IMDYLLTRA-Infusion in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufhalten und von einer Betreuungsperson begleitet werden sollten
- Die Kontaktdaten des verordnenden Arztes

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMDYLLTRA 1 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung
Tarlatamab

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 1 mg Tarlatamab.
Nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche 0,9 mg/ml Tarlatamab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Saccharose, Polysorbat 80 (E 433), Glutaminsäure und Natriumhydroxid.
Lösung (Stabilisator): Citronensäure-Monohydrat (E 330), Lysinhydrochlorid, Polysorbat 80 (E 433), Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver
2 Durchstechflaschen mit Lösung (Stabilisator). Nur zum Beutel mit Natriumchlorid hinzufügen.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die rekonstituierte Lösung nicht schütteln.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Kühl aufbewahren und transportieren.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/26/2033/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Die Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

IMDYLLTRA 1 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Tarlatamab
i.v. nach Rekonstitution und Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMDYLLTRA 10 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung
Tarlatamab

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 10 mg Tarlatamab.
Nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche 2,4 mg/ml Tarlatamab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Saccharose, Polysorbat 80 (E 433), Glutaminsäure und Natriumhydroxid.
Lösung (Stabilisator): Citronensäure-Monohydrat (E 330), Lysinhydrochlorid, Polysorbat 80 (E 433), Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver
2 Durchstechflaschen mit Lösung (Stabilisator). Nur zum Beutel mit Natriumchlorid hinzufügen.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die rekonstituierte Lösung nicht schütteln.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Kühl aufbewahren und transportieren.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/26/2033/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Die Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

IMDYLLTRA 10 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Tarlatamab
i.v. nach Rekonstitution und Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT LÖSUNG (STABILISATOR)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Lösung (Stabilisator)
IMDYLLTRA

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

7 ml

6. WEITERE ANGABEN

Nur zum Beutel mit Natriumchlorid hinzufügen.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

IMDYLLTRA 1 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung

IMDYLLTRA 10 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung

Tarlatamab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist IMDYLLTRA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IMDYLLTRA beachten?
3. Wie ist IMDYLLTRA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IMDYLLTRA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist IMDYLLTRA und wofür wird es angewendet?

IMDYLLTRA enthält den Wirkstoff Tarlatamab. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die antineoplastische Substanzen genannt werden und gegen Krebszellen gerichtet sind.

IMDYLLTRA wird bei Erwachsenen zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms (*small cell lung cancer*, SCLC) angewendet, das sich in der Lunge und/oder auf andere Teile des Körpers ausgebreitet hat (SCLC im fortgeschrittenen Stadium). Es wird bei Erwachsenen angewendet, deren Krebserkrankung auf die Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie nicht angesprochen hat oder nicht mehr anspricht.

IMDYLLTRA unterscheidet sich von einer Chemotherapie. Der Wirkstoff in IMDYLLTRA, Tarlatamab, arbeitet mit Ihrem Immunsystem zusammen, um Zellen des kleinzelligen Lungenkarzinoms ausfindig zu machen und zu zerstören. Er wirkt, indem er ein Protein namens DLL3 auf den Krebszellen mit einem Protein namens CD3 auf T-Zellen (einer Art weißer Blutkörperchen) verbindet. Durch die Verbindung dieser Proteine aktiviert Tarlatamab die T-Zellen und veranlasst diese dazu, Stoffe freizusetzen, die die Krebszellen abtöten.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IMDYLLTRA beachten?

IMDYLLTRA darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Tarlatamab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie IMDYLLTRA erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Tarlatamab kann schwerwiegende Nebenwirkungen wie die unten aufgeführten verursachen. Wenn Sie Fragen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie IMDYLLTRA erhalten.

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen während der Anwendung von IMDYLLTRA eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, da möglicherweise eine Behandlung der Symptome erforderlich ist:

- **Zytokinfreisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*, CRS); hierbei setzt Ihr Körper als Zytokine bezeichnete Substanzen in das Blut frei. Ein CRS tritt sehr häufig auf und kann lebensbedrohlich oder tödlich sein. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder begeben Sie sich in ärztliche Behandlung, wenn bei Ihnen Anzeichen und Symptome eines CRS auftreten, einschließlich:**
 - Fieber
 - Kurzatmigkeit, Atemnot
 - schneller oder unregelmäßiger Herzschlag: Herzklopfen (Palpitationen)
 - Schwindelgefühl
 - Kopfschmerzen
 - Schüttelfrost
 - Übelkeit
 - Erbrechen
- **Das Immuneffektorzellenassoziierte Neurotoxizitätssyndrom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) ist ein lebensbedrohlicher, potenziell tödlicher Zustand, der das Gehirn und das Nervensystem betrifft. Diese Probleme können Tage oder Wochen nach der Behandlung mit IMDYLLTRA auftreten. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder begeben Sie sich in ärztliche Behandlung, wenn bei Ihnen Anzeichen oder Symptome eines ICANS auftreten, einschließlich:**
 - Sprachstörungen
 - Gedächtnisverlust
 - Veränderung oder Verminderung des Bewusstseins
 - Verwirrtheit
 - Orientierungslosigkeit oder Unvermögen, klar zu denken (Delirium)
 - Krampfanfall
 - Gleichgewichts- oder Koordinationsstörung (Ataxie)
 - Schwäche oder Taubheit in den Armen und Beinen
 - Zittern der Hände oder Gliedmaßen (Tremor)
 - Kopfschmerzen
- **Niedrige Anzahl an Neutrophilen, einer Art weißer Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen (Neutropenie). Informieren Sie Ihren Arzt oder begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn bei Ihnen Anzeichen oder Symptome einer Infektion auftreten, einschließlich:**
 - Schüttelfrost oder Zittern
 - Wärmegefühl
 - hohe Körpertemperatur
- **Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit), einschließlich übermäßiger und lang anhaltender Kontraktion der Atemmuskulatur, was zu Atembeschwerden führt (Bronchospasmus). Informieren Sie Ihren Arzt oder begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn bei Ihnen Anzeichen oder Symptome allergischer Reaktionen auftreten, einschließlich:**
 - Ausschlag
 - Schwierigkeiten beim Atmen

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Sie während und nach der Infusion im Hinblick auf Anzeichen und Symptome dieser Reaktionen überwachen und Sie und Ihre Betreuungsperson über die Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS aufklären.

Kinder und Jugendliche

IMDYLLTRA wurde bei Kindern oder Jugendlichen nicht untersucht. Die Behandlung mit IMDYLLTRA wird bei Patienten unter einem Alter von 18 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung von IMDYLLTRA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Verhütung

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie schwanger sind, glauben, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. IMDYLLTRA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Grund ist, dass die Wirkungen von IMDYLLTRA bei Schwangeren nicht bekannt sind. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal vor Beginn der Behandlung mit IMDYLLTRA überprüfen, ob Sie schwanger sind.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit IMDYLLTRA schwanger werden. Ihr Arzt muss mit Ihnen möglicherweise die potenziellen Risiken besprechen.

Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie während der Behandlung mit IMDYLLTRA und über einen Zeitraum von 2 Monaten nach Ihrer letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über geeignete Verhütungsmethoden.

Während der Behandlung mit IMDYLLTRA und für mindestens 2 Monate nach Ihrer letzten Dosis sollten Sie nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob die Inhaltsstoffe von IMDYLLTRA in die Muttermilch übergehen. Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

IMDYLLTRA kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Dies ist auf Symptome zurückzuführen, die durch das Immuneffektorzellenassoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) verursacht werden können. Wenn bei Ihnen nach einer Infusion von IMDYLLTRA das Nervensystem betreffende Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Krampfanfälle und Verwirrtheit auftreten, vermeiden Sie das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen und das Verrichten gefährlicher Beschäftigungen oder Aktivitäten, bis diese Symptome abgeklungen sind.

IMDYLLTRA enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

IMDYLLTRA enthält Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 0,04 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche mit 1 mg sowie 0,2 mg pro Durchstechflasche mit 10 mg. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie ist IMDYLLTRA anzuwenden?

Wie IMDYLLTRA angewendet wird

IMDYLLTRA wird Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal als Infusion (Tropfinfusion) in eine Vene über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Sie erhalten an Tag 1 eine Dosis von 1 mg IMDYLLTRA. An Tag 8, Tag 15 und anschließend alle 2 Wochen erhalten Sie die vollständige Behandlungsdosis von 10 mg IMDYLLTRA.

Innerhalb von einer Stunde vor der Anwendung Ihrer ersten beiden Dosen von IMDYLLTRA erhalten Sie Arzneimittel aus der Klasse der sogenannten Kortikosteroide, um Ihr Risiko für ein CRS zu verringern. Diese erhalten Sie als Infusion (Tropfinfusion) in eine Vene. Möglicherweise erhalten Sie nach Ihren ersten beiden IMDYLLTRA-Dosen auch eine Infusion von Flüssigkeiten in eine Vene.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie mit IMDYLLTRA behandelt werden sollten.

Ihr Arzt kann die Behandlung mit IMDYLLTRA verschieben oder vollständig abbrechen, wenn bei Ihnen ein CRS, neurologische Symptome oder andere schwere Nebenwirkungen auftreten.

Überwachung nach der IMDYLLTRA-Infusion

Ihr Arzt wird Sie an Tag 1 und Tag 8 ab Beginn der IMDYLLTRA-Infusion 6 bis 8 Stunden lang in einer medizinischen Einrichtung überwachen. Ihr Arzt wird Sie darüber informieren, wenn Sie länger überwacht werden müssen. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Sie während der Behandlung mit IMDYLLTRA auf Anzeichen und Symptome von CRS und das Nervensystem betreffende Nebenwirkungen sowie auf andere Nebenwirkungen überwachen und Sie nach Bedarf behandeln. Möglicherweise werden Sie in ein Krankenhaus eingewiesen, wenn bei Ihnen während der Behandlung mit IMDYLLTRA Anzeichen oder Symptome eines CRS oder neurologische Probleme auftreten.

Sie sollten planen, sich für 24 Stunden ab Beginn jeder IMDYLLTRA-Infusion an Tag 1 und Tag 8 in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufzuhalten und eine Betreuungsperson bei sich zu haben.

Für alle nachfolgenden Infusionen wird Ihr Arzt Sie informieren, wie lange Sie nach der Infusion von IMDYLLTRA möglicherweise überwacht werden müssen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Teilen Sie Ihrem Arzt umgehend mit, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen haben:

- **sehr häufig:** plötzlich einsetzendes und schweres Entzündungssyndrom mit Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, niedrigem Sauerstoffgehalt im Blut, Kopfschmerzen, erniedrigtem Blutdruck, Übelkeit oder Erbrechen – hierbei kann es sich um Anzeichen eines Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS) handeln.
- **häufig:** Zittern (oder Tremor), Verwirrtheit, Störungen der Hirnfunktion (Enzephalopathie), Schwierigkeiten beim Sprechen (Aphasie), Krampfanfälle (Konvulsion) – hierbei kann es sich um Anzeichen eines Immuneffektorzellenassoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) handeln.

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Die folgenden weiteren Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit IMDYLLTRA berichtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- verminderter Appetit
- Fieber (Pyrexie)
- schlechter Geschmack im Mund (Dysgeusie)
- Verstopfung
- erniedrigte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Müdigkeit (Fatigue)
- Unwohlsein (Übelkeit)
- körperliche Schwäche oder Energiemangel (Asthenie)
- Kopfschmerzen
- verminderte Anzahl von Neutrophilen, einer Art weißer Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen (Neutropenie)
- niedrige Anzahl von Lymphozyten, einer Art weißer Blutkörperchen (Lymphopenie)
- Gewichtsabnahme
- Erbrechen
- trockener Husten oder Husten mit Auswurf, Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- Durchfall
- erhöhte Leberenzymwerte (erhöhte Alanin-Aminotransferase)
- Juckreiz (Pruritus)
- niedriger Natriumgehalt im Blut (Hyponatriämie)
- niedriger Kaliumspiegel im Blut (Hypokaliämie)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- erhöhte Leberenzymwerte (erhöhte Aspartat-Aminotransferase)
- niedriger Magnesiumspiegel im Blut (Hypomagnesiämie)
- Schwindelgefühl
- Ausschlag
- erniedrigte Anzahl von Blutplättchen (Bestandteile, die der Blutgerinnung dienen; Thrombozytopenie)
- niedriger Blutdruck
- hoher Blutdruck
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- erniedrigte Anzahl weißer Blutkörperchen
- erniedrigte Anzahl bestimmter weißer Blutkörperchen (Leukopenie)
- Schüttelfrost
- Verwirrtheit (Verwirrheitszustand)
- Zitterigkeit der Hände und der Gliedmaßen (Tremor)
- Orientierungslosigkeit (Delirium)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Veränderung der normalen Funktion des Nervensystems (Neurotoxizität)
- Krampfanfall
- Gleichgewichts- oder Koordinationsstörung (Ataxie)
- Sprachstörungen, Gedächtnisverlust, Persönlichkeitsveränderungen (Enzephalopathie)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte Nationale](#)

Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist IMDYLLTRA aufzubewahren?

IMDYLLTRA wird vom medizinischen Fachpersonal im Krankenhaus oder in der Klinik aufbewahrt.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflaschen

- Kühl aufbewahren und transportieren (2 °C – 8 °C).
- Nicht einfrieren.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zubereitetes IMDYLLTRA (Infusionsbeutel)

- Sobald das Arzneimittel Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) erreicht hat, höchstens für 8 Stunden aufbewahren.
- Bei Lagerung im Kühlschrank (bei 2 °C – 8 °C) muss der Infusionsbeutel innerhalb von 28 Tagen verwendet werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was IMDYLLTRA enthält

- Der Wirkstoff ist: Tarlatamab.
- IMDYLLTRA 1 mg: Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Tarlatamab. Die Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke ergibt eine Tarlatamab-Endkonzentration von 0,9 mg/ml.
- IMDYLLTRA 10 mg: Jede Durchstechflasche enthält 10 mg Tarlatamab. Die Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke ergibt eine Tarlatamab-Endkonzentration von 2,4 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile des Pulvers sind: Glutaminsäure, Saccharose, Polysorbat 80 und Natriumhydroxid (siehe Abschnitt 2).
- Die Lösung (Stabilisator) enthält: Citronensäure-Monohydrat, Lysinhydrochlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2).

Wie IMDYLLTRA aussieht und Inhalt der Packung

IMDYLLTRA ist ein Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche aus Glas mit Pulver und 2 Durchstechflaschen mit 7 ml Lösung (Stabilisator).

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Malta

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

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

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Slovenija

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

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Das empfohlene Dosierungsschema von IMDYLLTRA besteht aus einer Anfangsdosis von 1 mg an Tag 1, gefolgt von 10 mg an den Tagen 8 und 15 sowie danach alle 2 Wochen (siehe Tabelle 1). IMDYLLTRA ist über einen Zeitraum von 1 Stunde bei einer Infusionsrate von 250 ml/Stunde anzuwenden.

Tabelle 1: Empfohlenes Dosierungsschema von IMDYLLTRA

Dosis von IMDYLLTRA	
Tag 1	1 mg
Tag 8	10 mg
Tag 15 und danach alle 2 Wochen	10 mg

IMDYLLTRA ist zu rekonstituieren und anschließend weiter zu verdünnen, bevor die Anwendung durch intravenöse Infusion erfolgt.

Rekonstituieren Sie IMDYLLTRA mit Wasser für Injektionszwecke. Rekonstituieren Sie IMDYLLTRA-Durchstechflaschen nicht mit der Lösung (Stabilisator).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe unten.

Vorbereitung unter aseptischen Bedingungen

Bei der Vorbereitung der Infusionslösung ist ein strenges aseptisches Verfahren einzuhalten, da Tarlatamab-Durchstechflaschen keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthalten.

Weitere Anweisungen

- **Die Rekonstitution von IMDYLLTRA erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke. Verwenden Sie zur Rekonstitution von IMDYLLTRA nicht die Lösung (Stabilisator).** Die Lösung (Stabilisator) dient dazu, den Infusionsbeutel vor der Hinzugabe von rekonstituiertem IMDYLLTRA zu beschichten, um eine Adsorption von IMDYLLTRA an Infusionsbeutel und Infusionsleitung zu verhindern.
- Infusionsbeutel aus Ethylenvinylacetat (EVA), Polyolefin und Polyvinylchlorid (PVC) haben sich unter den angegebenen Anwendungsbedingungen als mit Tarlatamab kompatibel erwiesen.
- Infusionsleitungen und Kathetermaterialien aus Polyolefin, PVC und Polyurethan haben sich unter den angegebenen Anwendungsbedingungen als mit Tarlatamab kompatibel erwiesen.
- Die Verwendung von geschlossenen Transfersystemen (*closed system transfer device*, CSTD) wird aufgrund des potenziellen Risikos für Medikationsfehler nicht empfohlen. Kompatibilitätsprüfungen von Durchstechflaschenadapter-CSTDs mit IMDYLLTRA wurden nicht durchgeführt.

Vorbereitung der Infusionslösung

Rekonstitution von Tarlatamab

Tabelle 2: Erforderliche Menge an Wasser für Injektionszwecke für die Rekonstitution von IMDYLLTRA^a

Stärke der IMDYLLTRA-Durchstechflasche	Erforderliche Menge an Wasser für Injektionszwecke für die Rekonstitution von IMDYLLTRA	Endkonzentration
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Jede Durchstechflasche enthält ein Überfüllungsvolumen, um nach der Rekonstitution die Entnahme von 1,1 ml (1 mg-Durchstechflasche) oder 4,2 ml (10 mg-Durchstechflasche) zu ermöglichen und so eine Anwendung in der Konzentration der auf dem Etikett der Durchstechflasche angegebenen Stärke zu gewährleisten.

1. Überführen Sie die erforderliche Menge an Wasser für Injektionszwecke (siehe Tabelle 2) in die Tarlatamab-Durchstechflasche, um eine Tarlatamab-Endkonzentration von 0,9 mg/ml (1 mg-Durchstechflasche) oder 2,4 mg/ml (10 mg-Durchstechflasche) zu erhalten. Lassen Sie das Wasser an der Wand der IMDYLLTRA-Durchstechflasche herunterlaufen, geben Sie es nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver.
 - **Verwenden Sie zur Rekonstitution von IMDYLLTRA nicht die Lösung (Stabilisator).**
2. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig. **Nicht schütteln.**
3. Überprüfen Sie visuell, dass die Lösung klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich ist. **Nicht** verwenden, wenn die Lösung trübe ist oder Partikel enthält.

Tabelle 3: Vorbereitungsanleitung für die 1-stündige Infusion

Stärke der IMDYLLTRA- Durchstechflasche	IMDYLLTRA- Dosis	Aus dem Infusionsbeutel zu entnehmende Menge an 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid- Injektionslösung	Dem Infusionsbeutel hinzuzufügende Menge an Lösung (Stabilisator)	Dem Infusionsbeutel hinzuzufügende Menge an rekonstituiertem Tarlataamab
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Hinweis: Die Endkonzentrationen für die Durchstechflaschen unterschiedlicher Stärke sind nach der Rekonstitution NICHT identisch.

1. Verwenden Sie einen mit 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel.
2. Entnehmen Sie die erforderliche Menge an 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung aus dem vorgefüllten Beutel und werfen Sie diese (siehe Tabelle 3). Lassen Sie etwaiges Überfüllungsvolumen in dem Infusionsbeutel unberücksichtigt.
3. Geben Sie die Lösung (Stabilisator) hinzu.
 - Um den Infusionsbeutel zu beschichten, überführen Sie 13 ml der Lösung (Stabilisator) in den Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.
 - Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um Schaumbildung zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
4. Geben Sie das rekonstituierte IMDYLLTRA hinzu.
 - Überführen Sie die erforderliche Menge an rekonstituiertem IMDYLLTRA in den stabilisierten Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung und der Lösung (Stabilisator). Siehe Tabelle 3.
 - Mischen Sie vorsichtig den Inhalt des Beutels, um Schaumbildung zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
5. Entfernen Sie mithilfe einer leeren Spritze die im Infusionsbeutel vorhandene Luft, um Schaumbildung zu vermeiden.
6. Füllen Sie die Infusionsleitung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder dem fertig zubereiteten Arzneimittel vor.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlich geltenden Anforderungen zu beseitigen.

Art der Anwendung

Die Infusionsleitung für die Prämedikation kann für IMDYLLTRA verwendet werden. Zwischen der Anwendung der Begleitmedikationen und der IMDYLLTRA-Anwendung sollte die Infusionsleitung gespült werden.

Der gesamte Inhalt von Tarlatamab ist über einen Zeitraum von 1 Stunde als intravenöse Infusion mit konstanter Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe anzuwenden. Die Pumpe sollte programmierbar, verriegelbar und elastomerfrei sein und über einen Alarm verfügen.

Die Infusionsleitung wird mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung ODER dem fertig zubereiteten Tarlatamab vorgefüllt.

IMDYLLTRA ist über einen Zeitraum von 1 Stunde bei einer Infusionsrate von 250 ml/Stunde anzuwenden.

Nach Abschluss der IMDYLLTRA-Infusion sollte die intravenöse Infusionsleitung 3 – 5 Minuten lang mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung gespült werden.

Lagerungsbedingungen und Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre.

Verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion (Infusionsbeutel)

Die chemische und physikalische Stabilität des gebrauchsfertigen Arzneimittels wurde für 28 Tage bei 2 °C bis 8 °C und für 8 Stunden bei 20 °C bis 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen des gebrauchsfertig zubereiteten Arzneimittels bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung haben unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Die Aufbewahrungszeit umfasst die insgesamt zulässige Zeit vom Zeitpunkt der Rekonstitution der ersten Durchstechflasche bis zum Ende der Anwendung. Lassen Sie den Infusionsbeutel nach der Entnahme aus dem Kühlschrank Raumtemperatur erreichen und führen Sie die Anwendung der verdünnten IMDYLLTRA-Infusionslösung innerhalb der bei Raumtemperatur zulässigen Aufbewahrungsdauer (die die Infusionsdauer beinhaltet) durch. Wenn der zubereitete Inhalt im Tarlatamab-Infusionsbeutel nicht innerhalb der angegebenen Zeiträume und unter Einhaltung der angegebenen Temperaturen angewendet wird, muss er weggeworfen werden; er darf nicht erneut gekühlt werden.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.