

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IMDYLLTRA 1 mg polvo para concentrado y solución para solución para perfusión
IMDYLLTRA 10 mg polvo para concentrado y solución para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

IMDYLLTRA 1 mg polvo para concentrado y solución para solución para perfusión

Un vial de polvo contiene 1 mg de tarlatamab.

Como resultado de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, se obtiene una concentración final de tarlatamab de 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg polvo para concentrado y solución para solución para perfusión

Un vial de polvo contiene 10 mg de tarlatamab.

Como resultado de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, se obtiene una concentración final de tarlatamab de 2,4 mg/ml.

Tarlatamab se produce en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

IMDYLLTRA contiene 0,04 mg de polisorbato 80 en cada vial de 1 mg y 0,2 mg de polisorbato 80 en cada vial de 10 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado y solución para solución para perfusión.

Tarlatamab en polvo (polvo para concentrado): polvo de color blanco a ligeramente amarillento.

Solución (estabilizador): solución de incolora a ligeramente amarillenta, solución transparente con un pH de 7,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

IMDYLLTRA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) que requieren tratamiento sistémico tras la progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con IMDYLLTRA se debe iniciar bajo la dirección y supervisión de médicos con experiencia en el uso de terapias oncológicas. Se debe administrar en un centro sanitario adecuado. Ver la tabla 2 para obtener información sobre los medicamentos concomitantes recomendados.

Los pacientes deben ser monitorizados desde el inicio de la perfusión durante 6-8 horas los días 1 y 8. La monitorización adicional y la monitorización durante las perfusiones posteriores queda a criterio del médico.

Los días 1 y 8, se debe indicar a los pacientes que permanezcan en las proximidades de un centro sanitario adecuado durante las 24 horas posteriores a cada perfusión, acompañados por un cuidador.

Antes del alta, se debe informar tanto a pacientes como a cuidadores sobre los signos y síntomas del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS, por sus siglas en inglés).

Posología

La pauta posológica recomendada de IMDYLLTRA es una dosis inicial de 1 mg el día 1, seguida de 10 mg los días 8 y 15 y, posteriormente, cada 2 semanas, tal como se muestra en la tabla 1.

Se debe tratar a los pacientes hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tabla 1. Pauta posológica recomendada para IMDYLLTRA

Dosis de IMDYLLTRA	
Día 1	1 mg
Día 8	10 mg
Día 15 y, posteriormente, cada 2 semanas	10 mg

Medicamentos concomitantes recomendados

La administración concomitante de IMDYLLTRA con otros medicamentos se debe realizar según lo indicado en la tabla 2 para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citoquinas (ver sección 4.4).

Tabla 2. Medicamentos concomitantes para los días 1 y 8

Día de tratamiento	Medicamentos	Administración
Día 1 y día 8	Administrar 8 mg de dexametasona por vía intravenosa (o equivalente)	En el plazo de 1 hora antes de la perfusión de IMDYLLTRA
	Se recomienda la administración por vía intravenosa de 1 litro de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), de acuerdo con las guías de práctica clínica estándar	Inmediatamente tras finalizar la perfusión de IMDYLLTRA

Reinicio de IMDYLLTRA tras un retraso en la administración de la dosis

Si se produce un retraso en la administración de la dosis de IMDYLLTRA, el tratamiento se debe reiniciar según las recomendaciones indicadas en la tabla 3, y la pauta posológica se debe reanudar en consecuencia. Los medicamentos concomitantes recomendados se deben administrar según se indica en la tabla 2.

Tabla 3. Recomendaciones para el reinicio del tratamiento con IMDYLLTRA tras un retraso en la administración de la dosis

Última dosis administrada	Tiempo desde la administración de la última dosis	Acción ^a
1 mg el día 1	2 semanas o menos (≤ 14 días)	Administrar IMDYLLTRA 10 mg y reanudar a continuación la pauta posológica prevista.
	Más de 2 semanas (> 14 días)	Administrar IMDYLLTRA 1 mg. Si se tolera, aumentar a 10 mg 1 semana más tarde. A continuación, reanudar la pauta posológica prevista.
10 mg el día 8	3 semanas o menos (≤ 21 días)	Administrar IMDYLLTRA 10 mg y reanudar a continuación la pauta posológica prevista.
	Más de 3 semanas (> 21 días)	Administrar IMDYLLTRA 1 mg. Si se tolera, aumentar a 10 mg 1 semana más tarde. A continuación, reanudar la pauta posológica prevista.
10 mg el día 15 y, posteriormente, cada 2 semanas	4 semanas o menos (≤ 28 días)	Administrar IMDYLLTRA 10 mg y reanudar a continuación la pauta posológica prevista.
	Más de 4 semanas (> 28 días)	Administrar IMDYLLTRA 1 mg. Si se tolera, aumentar a 10 mg 1 semana más tarde. A continuación, reanudar la pauta posológica prevista.

^a Administrar los medicamentos concomitantes recomendados antes y después de las perfusiones con IMDYLLTRA los días 1 y 8 y monitorizar a los pacientes en consecuencia (ver la tabla 2).

Modificaciones de la dosis y manejo de reacciones adversas

No se recomienda reducir la dosis de IMDYLLTRA.

Consulte la tabla 4 para las acciones recomendadas en el manejo del SLC, la tabla 5, para las acciones recomendadas en el manejo del ICANS, y la tabla 6, en el manejo de otras reacciones adversas.

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

El SLC se debe diagnosticar en función de la presentación clínica (ver sección 4.4). Se debe evaluar a los pacientes y tratarlos por otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión. Si se sospecha SLC, se debe tratar de acuerdo con las recomendaciones de la tabla 4. Se debe monitorizar a los pacientes que sufran SLC de grado 2 o superior (p. ej., hipotensión sin respuesta a líquidos o hipoxia que requiera oxigenoterapia) para detectar signos y síntomas del SLC, como fiebre, hipotensión e hipoxia mediante pulsioximetría o telemetría cardíaca según esté indicado. En caso de SLC grave o potencialmente mortal, se recomienda el tratamiento con anti-IL-6 (por ejemplo, tocilizumab) e ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para recibir tratamiento de soporte.

Tabla 4. Directrices para la gradación, modificación de dosis y manejo del síndrome de liberación de citoquinas^a

Grado de SLC	Síntomas característicos	Modificación de la dosis de IMDYLLTRA	Manejo
Grado 1	Los síntomas solo requieren tratamiento sintomático (p. ej., fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sin hipotensión ni hipoxia).	Interrumpir temporalmente IMDYLLTRA hasta que el acontecimiento se resuelva y, a continuación, reanudar IMDYLLTRA a la siguiente dosis programada^b.	- Administrar tratamiento antipirético sintomático (p. ej., paracetamol) para la fiebre. - Considerar dexametasona^c (o equivalente) de 4 mg a 10 mg por vía oral o intravenosa.
Grado 2	Los síntomas requieren y responden a una intervención moderada. - Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, - Hipotensión que responde a fluidos sin necesidad de vasopresores y/o - Hipoxia que requiere cánula nasal de bajo flujo u oxígeno por mascarilla (<i>blow-by</i>).	Interrumpir temporalmente IMDYLLTRA hasta que el acontecimiento se resuelva y, a continuación, reanudar IMDYLLTRA a la siguiente dosis programada^b.	- Se recomienda la hospitalización con monitorización de fiebre, hipotensión e hipoxia mediante pulsioximetría o, según esté indicado, telemetría cardíaca. - Administrar tratamiento antipirético sintomático (p. ej., paracetamol) para la fiebre. - Administrar oxígeno suplementario y fluidos intravenosos cuando esté indicado. - Considerar dexametasona^c (o equivalente) 8 mg por vía oral o intravenosa. - Considerar tocilizumab (o equivalente). Al reanudar el tratamiento con la siguiente dosis programada, monitorizar a los pacientes a criterio del médico en un centro sanitario adecuado^b.

Grado de SLC	Síntomas característicos	Modificación de la dosis de IMDYLLTRA	Manejo
Grado 3	Síntomas graves definidos como temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con: - Inestabilidad hemodinámica que requiere un vasopresor (con o sin vasopresina) y/o - Empeoramiento de la hipoxia o dificultad respiratoria que requiere una cánula nasal de alto flujo ($> 6 \text{ l/min}$ de oxígeno) o mascarilla facial.	- Interrumpir temporalmente IMDYLLTRA hasta que el acontecimiento se resuelva y, a continuación, reanudar IMDYLLTRA a la siguiente dosis programada^b. - Si se producen acontecimientos recurrentes de grado 3, suspender permanentemente IMDYLLTRA.	Además del tratamiento para la enfermedad de grado 2: - Se recomienda una monitorización intensiva, p. ej., atención en UCI. - Administrar dexametasona^c (o equivalente) 8 mg por vía intravenosa cada 8 horas hasta 3 dosis. - Soporte con vasopresores según sea necesario. - Soporte con oxígeno de alto flujo según sea necesario. - Se recomienda tocilizumab (o equivalente). - Antes de la siguiente dosis, administrar los medicamentos concomitantes según las recomendaciones para los días 1 y 8 (ver la tabla 2). Al reanudar el tratamiento con la siguiente dosis programada, monitorizar a los pacientes a criterio del médico en un centro sanitario adecuado^b.
Grado 4	Síntomas potencialmente mortales como temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con: - Inestabilidad hemodinámica que requiere múltiples vasopresores (excluida la vasopresina) y/o - Empeoramiento de la hipoxia o dificultad respiratoria a pesar de la administración de oxígeno que requiere presión positiva.	Suspender permanentemente IMDYLLTRA.	- Atención en UCI. - Según tratamiento de grado 3.

^a SLC según la gradación por consenso de la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (2019).

^b Ver la tabla 3 para obtener recomendaciones sobre el reinicio de IMDYLLTRA tras un retraso en la administración de la dosis.

^c Reducir progresivamente la administración de esteroides de acuerdo con las guías de práctica clínica estándar.
UCI = unidad de cuidados intensivos

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS)

Los pacientes se deben monitorizar para detectar signos o síntomas del ICANS. Se deben descartar otras causas de síntomas neurológicos. Se deben administrar cuidados intensivos en caso de toxicidades neurológicas potencialmente mortales. En caso de sospecha de ICANS, se debe manejar de acuerdo con las recomendaciones de la tabla 5.

Tabla 5. Directrices para gradación, modificación de la dosis y manejo del síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras^a

Grado del ICANS ^a	Síntomas característicos	Modificación de la dosis de IMDYLLTRA	Manejo
Grado 1	Puntuación ICE de 7 a 9 ^b sin disminución del nivel de consciencia.	Interrumpir temporalmente IMDYLLTRA hasta que el ICANS se resuelva y, a continuación, reanudar el tratamiento a la siguiente dosis programada^c.	Tratamiento de soporte.
Grado 2	Puntuación ICE de 3 a 6 ^b y/o somnolencia leve que responde al estímulo verbal.	Interrumpir temporalmente IMDYLLTRA hasta que el ICANS se resuelva y, a continuación, reanudar el tratamiento a la siguiente dosis programada^c.	- Tratamiento de soporte. - Dexametasona^d (o equivalente) de 8 mg a 10 mg por vía oral o intravenosa. - Si los síntomas empeoran, repetir la administración de dexametasona cada 12 horas o administrar metilprednisolona^d (o equivalente) 1 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas. - Monitorizar los síntomas neurológicos y considerar la consulta con un neurólogo y otros especialistas para evaluación y manejo adicionales. - Monitorizar a los pacientes a criterio del médico tras la siguiente dosis de IMDYLLTRA^c.

Grado del ICANS ^a	Síntomas característicos	Modificación de la dosis de IMDYLLTRA	Manejo
Grado 3	Puntuación ICE de 0 a 2^b y/o nivel de consciencia disminuido con respuesta únicamente al estímulo táctil o cualquier convulsión clínica focal o generalizada de resolución rápida o Crisis no convulsivas en EEG que se resuelven con intervención y/o edema focal o localizado observado en estudios de neuroimagen.	• Interrumpir temporalmente IMDYLLTRA hasta que el ICANS se resuelva y, a continuación, reanudar el tratamiento a la siguiente dosis programada^c. • Si no se observa mejoría hasta grado ≤ 1 tras 7 días, suspender permanentemente IMDYLLTRA. • En caso de eventos recurrentes de grado 3, suspender permanentemente.	• Se recomienda una monitorización intensiva, p. ej., atención en UCI. • Considerar ventilación mecánica para la protección de las vías aéreas. Dexametasona^d (o equivalente) 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas o metilprednisolona^d (o equivalente) 1 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas. • Considerar la repetición de estudios de neuroimagen (TC o RM) cada 2-3 días si el paciente presenta neurotoxicidad persistente de grado ≥ 3. • Monitorizar a los pacientes a criterio del médico tras la siguiente dosis de IMDYLLTRA^c.
Grado 4	Puntuación ICE de 0^b (paciente no despertable e incapaz de realizar la evaluación ICE) y/o estupor o coma, y/o crisis convulsiva prolongada potencialmente mortal (> 5 minutos) o crisis convulsivas clínicas o eléctricas repetitivas sin retorno al estado basal entre episodios y/o edema cerebral difuso en la neuroimagen, posturas de decorticación o descerebración, papiledema, parálisis del VI par craneal o tríada de Cushing.	• Suspender permanentemente IMDYLLTRA.	• Atención en UCI. • Considerar ventilación mecánica para la protección de las vías aéreas. • Corticoides a dosis altas, como metilprednisolona^d 1000 mg/día en dosis divididas por vía intravenosa durante 3 días. • Considerar la repetición de estudios de neuroimagen (TC o RM) cada 2-3 días si el paciente presenta neurotoxicidad persistente de grado ≥ 3. • Tratar el estado epiléptico convulsivo según las guías institucionales.

^a ICANS según la gradación por consenso de la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (2019).

^b Si el paciente es despertable y capaz de realizar la evaluación de Encefalopatía Asociada a Células Efectoras Inmunes (ICE, por sus siglas en inglés), evaluar: orientación (orientado en año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos); denominación (nombra 3 objetos, p. ej., señalar un reloj, un bolígrafo, un botón = 3 puntos); seguimiento de órdenes (p. ej., «muéstreme 2 dedos» o «cierre los ojos y saque la lengua» = 1 punto); escritura (capacidad para escribir una frase estándar = 1 punto); y atención (contar hacia atrás desde 100 de diez en diez = 1 punto). Si el paciente no es despertable e incapaz de realizar la evaluación ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos.

^c Ver la tabla 3 para recomendaciones sobre la reanudación de IMDYLLTRA tras retrasos en la administración de la dosis.

^d Reducir progresivamente la administración de corticoides de acuerdo con las guías de práctica clínica estándar. TC = tomografía computarizada; EEG = electroencefalograma; UCI = unidad de cuidados intensivos; RM = resonancia magnética

Neutropenia y otras reacciones adversas

La neutropenia y otras reacciones adversas se deben tratar de acuerdo con la tabla 6.

Tabla 6. Interrupciones recomendadas del tratamiento con IMDYLLTRA para el manejo de otras reacciones adversas^{a,b}

Reacciones adversas	Intensidad ^a	Modificación de la dosis ^b
Neutropenia (ver sección 4.4)	Grados 1 y 2	No se precisa interrupción del tratamiento.
	Grado 3	Interrumpir IMDYLLTRA durante al menos 3 días y hasta que el acontecimiento mejore a grado ≤ 2 y, posteriormente, reanudar IMDYLLTRA. Considerar el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés).
	Grado 4	- Interrumpir IMDYLLTRA durante al menos 3 días y hasta que el acontecimiento mejore a grado ≤ 2 y, posteriormente, reanudar IMDYLLTRA. - Si el acontecimiento dura > 7 días o se repite un acontecimiento de grado 4, suspender permanentemente IMDYLLTRA. Considerar el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).
Hepatotoxicidad (ver sección 4.4) ^c	Grado 3 ALT o AST o bilirrubina elevadas	Interrumpir IMDYLLTRA hasta la recuperación a grado ≤ 1.
	Grado 4 ALT o AST o bilirrubina elevadas	Suspender permanentemente IMDYLLTRA.
	AST o ALT $> 3 \times$ LSN con bilirrubina total $> 2 \times$ LSN en ausencia de causas alternativas	Suspender permanentemente IMDYLLTRA.

Reacciones adversas	Intensidad ^a	Modificación de la dosis ^b
Otras reacciones adversas (ver sección 4.8)	Grado 3 o 4	Interrumpir IMDYLLTRA hasta la recuperación a grado ≤ 1 o valor basal. Considerar la posibilidad de suspender permanentemente el tratamiento si la reacción adversa no se resuelve al cabo de 28 días. Considerar suspender permanentemente en caso de acontecimientos de grado 4.

^a Gravedad basada en los Criterios Terminológicos Comunes para los Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]), versión 5.0.

^b Ver la tabla 3 para obtener recomendaciones sobre el reinicio de IMDYLLTRA tras un retraso en la administración de la dosis.

^c En los pacientes con elevaciones de enzimas hepáticas basales, se deben usar múltiplos de los valores basales para evaluar la hepatotoxicidad.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2). Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada son limitados. IMDYLLTRA no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se pueden realizar recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). IMDYLLTRA no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal grave. No se pueden realizar recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

Población pediátrica

El uso de IMDYLLTRA en la población pediátrica para la indicación de cáncer de pulmón microcítico no es apropiado.

Forma de administración

IMDYLLTRA se administra por vía intravenosa.

IMDYLLTRA se debe reconstituir y, a continuación, diluir antes de su administración mediante perfusión intravenosa.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

La vía de perfusión empleada para la premedicación se puede utilizar para la administración de IMDYLLTRA. Se debe lavar la vía de perfusión entre la administración de los medicamentos concomitantes e IMDYLLTRA.

Administrar la totalidad del contenido de IMDYLLTRA en forma de perfusión intravenosa durante 1 hora a una velocidad de flujo constante mediante una bomba de perfusión, ver la tabla 7. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica y disponer de alarma.

La vía de perfusión se debe prellenar con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) O con el preparado final de IMDYLLTRA.

Tras la finalización de la perfusión de IMDYLLTRA, la vía de perfusión intravenosa se debe lavar durante 3-5 minutos con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).

Tabla 7. Información sobre la administración de tarlatamab

Duración de la perfusión para el preparado intravenoso de 250 ml	Velocidad de perfusión (ml/hora)
1 hora	250 ml/hora

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

La administración de tarlatamab se ha asociado al SLC, incluidos acontecimientos potencialmente mortales o mortales (ver sección 4.8). El SLC puede estar asociado a síntomas como pirexia, hipotensión, hipoxia, fatiga, taquicardia, cefalea, escalofríos, náuseas y vómitos.

Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores sobre la posible aparición del SLC tras el alta y se les debe indicar que busquen atención médica inmediata ante la aparición de cualquier signo o síntoma.

Tarlatamab se debe administrar en un centro sanitario equipado para monitorizar y manejar el SLC. Se debe garantizar que los pacientes son normovolémicos antes de iniciar las perfusiones. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de SLC durante el inicio del tratamiento con tarlatamab. Para mitigar el riesgo de SLC, es importante iniciar tarlatamab a la dosis inicial recomendada en la tabla 1.

El SLC se debe manejar de acuerdo con las recomendaciones de la tabla 4.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS)

La administración de tarlatamab se ha asociado al ICANS, incluidos acontecimientos potencialmente mortales o mortales (ver sección 4.8). El ICANS puede aparecer varias semanas tras la administración de tarlatamab. Las reacciones adversas que pueden estar asociadas al ICANS incluyen: cefalea, encefalopatía, confusión, delirio, convulsiones, ataxia, neurotoxicidad y temblor. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas del ICANS durante el tratamiento con tarlatamab.

Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores sobre la posibilidad de aparición del ICANS tras el alta y se les debe indicar que busquen atención médica inmediata si aparece algún signo o síntoma.

El ICANS se debe manejar de acuerdo con las recomendaciones de la tabla 5.

Neutropenia

La administración de tarlatamab se ha asociado a neutropenia (ver sección 4.8). Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de neutropenia durante el tratamiento con tarlatamab.

La neutropenia se debe manejar de acuerdo con las recomendaciones de la tabla 6.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves en pacientes tratados con tarlatamab, lo que incluye infecciones mortales y potencialmente mortales. Las infecciones más frecuentes son neumonía, infección del tracto urinario, COVID-19, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio, infección por *Candida*, candidiasis oral y nasofaringitis.

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con tarlatamab.

Hipersensibilidad

Se ha observado hipersensibilidad en pacientes tratados con tarlatamab, incluidas reacciones graves poco frecuentes. Los signos y síntomas clínicos de hipersensibilidad pueden incluir, entre otros, erupción y broncoespasmo. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipersensibilidad durante el tratamiento con tarlatamab y se debe tratar de acuerdo con las indicaciones clínicas. Se debe considerar la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento con tarlatamab en función de la gravedad; consulte la tabla 6 para el manejo de otras reacciones adversas.

Hepatotoxicidad

La administración de tarlatamab se ha asociado con elevación de las enzimas hepáticas. Las elevaciones de enzimas hepáticas pueden ocurrir con o sin SLC concomitante.

Las enzimas hepáticas y la bilirrubina se deben monitorizar antes del tratamiento con tarlatamab y según esté clínicamente indicado. Las posibles toxicidades se deben manejar de acuerdo con las recomendaciones de la tabla 6.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Antes de iniciar el tratamiento con tarlatamab, se debe verificar el estado de embarazo en mujeres en edad fértil. Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la última dosis de tarlatamab (ver sección 4.6).

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

Este medicamento contiene 0,04 mg de polisorbato 80 en cada vial de 1 mg y 0,2 mg en cada vial de 10 mg. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. El inicio del tratamiento con tarlatamab genera una liberación transitoria de citoquinas, que puede suprimir las enzimas del CYP450 y dar lugar a un aumento de la exposición a los sustratos del CYP. Los pacientes que reciban sustratos concomitantes de CYP450, en particular aquellos con un margen terapéutico estrecho, deben ser monitorizados para detectar acontecimientos adversos conocidos. La dosis del medicamento concomitante se debe ajustar según sea necesario.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con tarlatamab y durante los 2 meses posteriores a su finalización.

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de tarlatamab en mujeres embarazadas.

En un estudio de toxicidad reproductiva realizado en ratones utilizando la molécula homóloga murina muS757 se demostró el transporte transplacentario de muS757 (ver sección 5.3). En función de su mecanismo de acción y del posible desarrollo de reacciones adversas (como el SLC) tras la exposición a tarlatamab, tarlatamab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver sección 5.1).

No se recomienda el tratamiento con tarlatamab durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilizan anticonceptivos.

Antes de iniciar el tratamiento con tarlatamab, se debe verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil.

Lactancia

Se desconoce si tarlatamab se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos, incluidos los anticuerpos, se pueden excretar en la leche materna, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La lactancia materna se debe interrumpir durante el tratamiento con tarlatamab y durante al menos 2 meses tras la última dosis.

Fertilidad

No se han realizado ensayos clínicos para evaluar el efecto de tarlatamab sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido al potencial riesgo de acontecimientos neurológicos asociados al ICANS tras la perfusión de tarlatamab, tarlatamab puede tener una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En caso de aparición de cualquier síntoma neurológico, se debe indicar a los pacientes que eviten conducir y realizar trabajos o actividades peligrosas, como utilizar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa, hasta la resolución de los síntomas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de IMDYLLTRA se evaluó en 473 pacientes con cáncer de pulmón microcítico (CPM) que recibieron la dosis objetivo de tarlatamab de 10 mg en monoterapia en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más frecuentes son: SLC (56,7 %), apetito disminuido (36,4 %), pirexia (31,9 %), disgeusia (31,3 %), estreñimiento (30,4 %), anemia (30,0 %), fatiga (29,8 %), náuseas (24,9 %), astenia (19,0 %), neutropenia (16,9 %), hiponatremia (16,7 %), cefalea (16,3 %), linfopenia (15,6 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes son SLC (19,7 %) y pirexia (4,7 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se clasifican por órganos y sistemas y por categoría de frecuencia. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en los datos agrupados de un ensayo clínico de fase I, uno de fase II y uno de fase III en los que participaron 473 pacientes. La mediana de la duración de exposición fue de 18,0 semanas (intervalo: de 0,1 a 175,1 semanas).

Las reacciones adversas se presentan clasificadas por órganos y sistemas MedDRA y por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 8. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Reacción adversa	Todos los grados	Grado ≥ 3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente	Frecuente
	Neutropenia ^{a,c}	Muy frecuente	Frecuente
	Linfopenia ^b	Muy frecuente	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Frecuente	Poco frecuente
	Leucopenia	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Muy frecuente	Poco frecuente
	Náuseas	Muy frecuente	Poco frecuente
	Vómitos	Muy frecuente	Poco frecuente
	Diarrea	Muy frecuente	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Muy frecuente	Poco frecuente
	Fatiga	Muy frecuente	Frecuente
	Astenia	Muy frecuente	Frecuente
	Escalofríos	Frecuente	No notificado
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de liberación de citoquinas ^c	Muy frecuente	Frecuente

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Reacción adversa	Todos los grados	Grado ≥ 3
Exploraciones complementarias	Peso disminuido	Muy frecuente	Frecuente
	Alanina aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Frecuente
	Aspartato aminotransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
	Recuento de leucocitos disminuido	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Muy frecuente	Frecuente
	Hiponatremia	Muy frecuente	Frecuente
	Hipocalemia	Muy frecuente	Frecuente
	Hipomagnesemia	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Frecuente	No notificado
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Muy frecuente	No notificado
	Cefalea	Muy frecuente	No notificado
	Mareo	Frecuente	No notificado
	Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras ^c	Frecuente	Poco frecuente
	Temblor	Frecuente	No notificado
	Neurotoxicidad	Poco frecuente	No notificado
	Convulsión	Poco frecuente	Poco frecuente
	Ataxia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Encefalopatía	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Estado confusional	Frecuente	Poco frecuente
	Delirio	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Muy frecuente	Poco frecuente
	Erupción	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Frecuente	Frecuente
	Hipertensión	Frecuente	Frecuente

^a Incluye recuento de neutrófilos disminuido.

^b Incluye recuento de linfocitos disminuido.

^c Se proporciona información adicional en «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

En los ensayos clínicos con datos de seguridad agrupados de 473 pacientes con CPM que recibieron IMDYLLTRA 1 mg como dosis inicial y 10 mg como segunda dosis y dosis posteriores, se observó SLC en el 56,7 % de los pacientes, con acontecimientos de grado 1 en el 39,3 %, grado 2 en el 15,4 %, grado 3 en el 1,7 % y grado 4 en el 0,2 % de los pacientes. Se notificaron acontecimientos graves de SLC en el 19,7 % de los pacientes. Tras la dosis inicial de IMDYLLTRA, el 41,4 % de los pacientes presentaron SLC de cualquier grado; mientras que el 34,0 % presentaron SLC de cualquier grado tras la segunda dosis. La mayoría de los acontecimientos relacionados con el SLC se dieron tras las dos primeras dosis, con un 8,5 % de los pacientes que presentó SLC tras la tercera dosis o posteriores. Tras la perfusión del día 1, el 13,7 % de los pacientes presentaron SLC de grado ≥ 2 . Tras la perfusión del día 8, el 4,4 % de los pacientes presentaron SLC de grado ≥ 2 . La mediana de tiempo transcurrido entre la dosis más reciente de IMDYLLTRA y la primera aparición de SLC fue de 15,9 horas (intervalo: 9,0 a 26,5 horas). En lo que respecta a los acontecimientos de grado 1 que progresaron a grado 2 o superior, la mediana de tiempo desde el acontecimiento de grado 1 hasta el de grado 2 o superior fue de 22,1 horas (intervalo intercuartílico: 8,5-31,6 horas). El síndrome de liberación de citoquinas dio lugar a la interrupción temporal del tratamiento y/o a la modificación de la dosis en el 2,1 % de los pacientes y a la suspensión permanente de tarlatamab en el 0,6 % de los pacientes.

Se han notificado casos mortales de SLC en el ámbito poscomercialización.

Para obtener información sobre el manejo clínico del SLC, ver sección 4.4.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS)

Tarlatamab puede causar ICANS, incluidos acontecimientos potencialmente mortales o mortales.

En los ensayos clínicos con datos de seguridad agrupados de 473 pacientes con CPM que recibieron IMDYLLTRA 10 mg, se notificó ICANS en el 4,7 % de los pacientes. La mediana del tiempo entre la primera dosis de IMDYLLTRA y la primera aparición de ICANS fue de 9,0 días (intervalo intercuartílico: 2 a 13 días). La mediana del tiempo hasta la resolución del ICANS fue de 4 días (intervalo intercuartílico: 2 a 8 días).

Para obtener información sobre el manejo clínico del ICANS, ver sección 4.4.

Neutropenia

En los ensayos clínicos con datos de seguridad agrupados de 473 pacientes con CPM que recibieron IMDYLLTRA 10 mg, se produjo neutropenia en el 16,9 % de los pacientes, incluidos acontecimientos de grado 3 o 4 en el 8,2 % de los pacientes. La mediana del tiempo entre la primera dosis de IMDYLLTRA y la aparición de la neutropenia fue de 43 días (intervalo intercuartílico: 29 a 109 días). El 3,2 % de los pacientes presentaron neutropenia que dio lugar a la interrupción temporal de la dosis; sin que se produjeran suspensiones permanentes del tratamiento. El tratamiento con G-CSF fue necesario en el 6 % de los pacientes.

Para obtener información sobre el tratamiento de la neutropenia, ver sección 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han evaluado dosis de hasta 100 mg cada 2 semanas y 200 mg cada 3 semanas. En caso de sobredosis, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de reacciones adversas, debe recibir tratamiento sintomático y se deben instaurar las medidas de soporte necesarias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco, código ATC: L01FX33

Mecanismo de acción

Tarlatamab es un activador biespecífico de células T CD3 dirigido al ligando tipo delta 3 (DLL3) que se une a DLL3 expresado en la superficie de las células tumorales y a CD3 expresado en la superficie de los linfocitos T. La unión biespecífica de tarlatamab a los linfocitos T y a las células tumorales DLL3 positivo induce la activación de los linfocitos T, la producción de citoquinas inflamatorias y la liberación de proteínas citotóxicas, lo que da lugar a la lisis dirigida de las células tumorales.

Efectos farmacodinámicos

La respuesta farmacodinámica tras una única perfusión de tarlatamab se caracterizó por la redistribución y activación de los linfocitos T, así como una elevación transitoria de citoquinas. La redistribución de los linfocitos T periféricos (es decir, la adhesión de los linfocitos T al endotelio de los vasos sanguíneos y/o su trans migración hacia los tejidos) se produjo dentro de las 24 horas posteriores a la dosis inicial de tarlatamab de 1 mg el día 1. El recuento de linfocitos T disminuyó dentro de las 6 horas posteriores a la perfusión y volvió a los niveles basales en la mayoría de los pacientes antes de la siguiente perfusión, el día 8.

Las concentraciones séricas de citoquinas IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ y TNF- α se elevaron transitoriamente tras la dosis inicial de tarlatamab de 1 mg el día 1. Los niveles de citoquinas alcanzaron su valor máximo en los 2 primeros días tras el inicio de la perfusión y, en general, regresaron a niveles basales antes de la siguiente perfusión, el día 8. En los tratamientos posteriores, la elevación de citoquinas se produjo en un menor número de pacientes y con menos intensidad en comparación con la perfusión inicial del día 1.

Inmunogenicidad

La detección de anticuerpos antifármaco (ADA) fue frecuente. No se observó evidencia de un impacto de los ADA sobre la farmacocinética, la eficacia o la seguridad; sin embargo, los datos disponibles siguen siendo limitados.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio DeLLphi-304

La eficacia de IMDYLLTRA se estudió en un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto (estudio DeLLphi-304). Los pacientes elegibles debían presentar CPM con progresión de la enfermedad tras un régimen basado en platino. En las regiones en las que el tratamiento sistémico de primera línea estándar (SOC) para pacientes diagnosticados de enfermedad en estadio extendido incluía quimioterapia basada en platino en combinación con un inhibidor de PD-(L)1, los pacientes debían haber fracasado con un inhibidor de PD-(L)1 como parte de su tratamiento sistémico de primera línea o no ser elegibles para recibir un tratamiento con un inhibidor de PD-(L)1. Asimismo,

los pacientes debían presentar un estado funcional según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0-1, y al menos una lesión medible según los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas o inmunodeficiencia activa.

Se incluyó y aleatorizó a un total de 509 pacientes en una proporción 1:1 para recibir IMDYLLTRA o quimioterapia SOC. De ellos, 254 pacientes fueron aleatorizados a recibir IMDYLLTRA a una dosis inicial de 1 mg el día 1 del ciclo 1, seguida de 10 mg los días 8 y 15 y, posteriormente, cada 2 semanas, en ciclos de 28 días, hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Las quimioterapias SOC incluyeron topotecán (n = 185), lurbinectedina (n = 47) o amrubicina (n = 23). La aleatorización se estratificó según la exposición previa a anti-PD-(L)1 (sí frente a no), el estado de sensibilidad al platino (intervalo libre de quimioterapia ≥ 180 días, < 180 a ≥ 90 días o < 90 días), la presencia (previa o actual) de metástasis cerebrales (sí frente a no) y el tratamiento estándar (topotecán/amrubicina frente a lurbinectedina). El tratamiento se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas y, posteriormente, cada 12 semanas.

Las características demográficas basales y las características de la enfermedad de la población del estudio fueron las siguientes: mediana de edad de 65 años (intervalo: 20 a 86 años); el 41,3 % con edades comprendidas entre 65 y 74 años; el 10,8 % tenían 75 años o más; un 69 % eran varones; el 57,2 % eran de raza blanca y el 40,1 % asiáticos; el 32 % presentaba ECOG PS de 0 y un 67,2 % ECOG PS de 1; el 91 % de pacientes presentaban enfermedad metastásica al inicio del estudio; el 44,8 % presentaban metástasis cerebrales basales y el 35,2 % metástasis hepáticas basales. El 68,8 % de los pacientes eran exfumadores; el 20,6 % eran fumadores activos y el 10,6 % no habían fumado nunca. Todos los pacientes habían recibido al menos una línea previa de quimioterapia basada en platino (intervalo: 1 a 3 líneas); el 97,6 % de los pacientes había recibido una línea previa de tratamiento; el 70,7 % había recibido tratamiento previo con anti-PD-(L)1; 223 pacientes (43,8 %) presentaron un intervalo libre de quimioterapia de < 90 días tras el final de la terapia con platino de primera línea, mientras que 286 pacientes (56,2 %) presentaron un intervalo libre de quimioterapia ≥ 90 días.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG). Las variables secundarias clave de eficacia incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP) basada en la evaluación del investigador según los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1), y determinados resultados comunicados por los pacientes. Entre los criterios de valoración adicionales se incluyeron la tasa de respuesta global (TRG) basada en la evaluación del investigador según RECIST v1.1.

Los pacientes recibieron una mediana de 5 ciclos de tratamiento con IMDYLLTRA (intervalo: 1 a 19 ciclos), y una mediana de 4 ciclos de tratamiento SOC (intervalo: 1 a 21 ciclos).

Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 9 y en la figura 1. La mediana del tiempo de seguimiento (IC del 95 %) para la SG fue de 11,2 meses (10,4; 12,1) en el grupo de tarlatamab y de 11,7 meses (10,6; 12,3) en el grupo de quimioterapia SOC. La mediana del tiempo de seguimiento (IC del 95 %) para la SLP fue de 11,0 meses (8,5; 11,2) para tarlatamab y de 9,7 meses (8,4; 11,1) para la quimioterapia SOC.

Tabla 9. Resultados de eficacia en pacientes con CPM en el estudio DeLLphi-304

Parámetro de eficacia	IMDYLLTRA (N = 254)	Tratamiento de referencia (N = 255)
Supervivencia global (SG)		
Muertes (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Mediana ^a en meses (IC del 95 %)	13,6 (11,1; NE)	8,3 (7,0; 10,2)
Hazard ratio ^b (IC del 95 %)	0,60 (0,47; 0,77)	
Valor de <i>p</i> (orden logarítmico estratificado)	< 0,001	
Supervivencia libre de progresión (SLP) ^c		
Acontecimientos (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Mediana ^a en meses (IC del 95 %)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
Hazard ratio ^b (IC del 95 %)	0,72 (0,59; 0,88)	
Valor de <i>p</i> (orden logarítmico estratificado)	< 0,001	
Tasa de respuesta global (TRG) ^c		
TRG, %	35,0	20,4

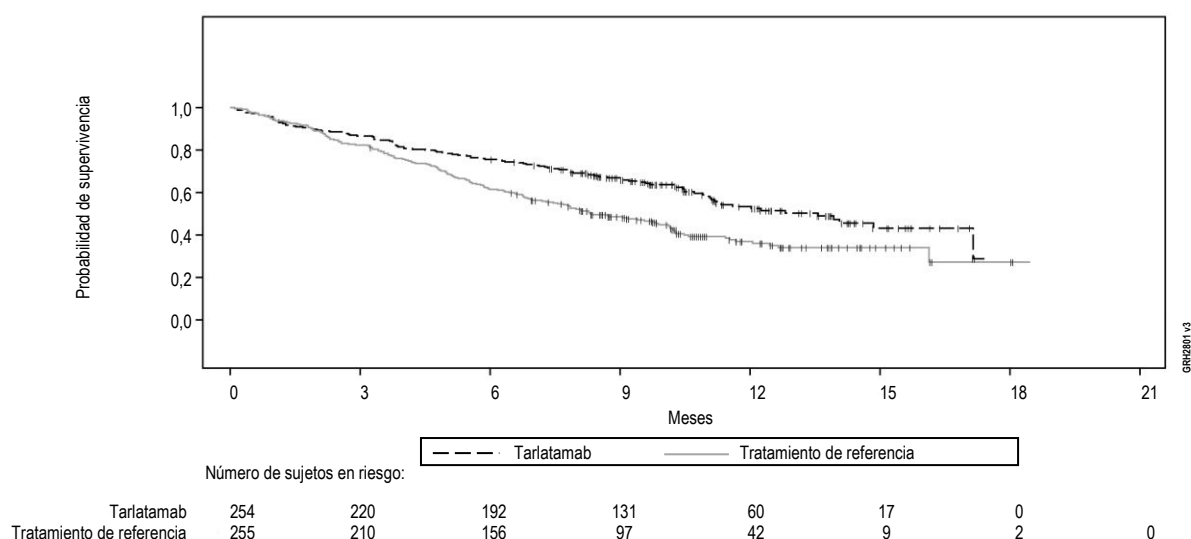
^a Según las estimaciones de Kaplan-Meier.

^b Hazard ratio basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

^c Valores de SLP y TRG basados en la evaluación del investigador según RECIST v1.1.

IC = intervalo de confianza; N = número; NE = no estimable.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global (conjunto de análisis por ITT)



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con tarlatamab en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se realizaron análisis farmacocinéticos poblacionales (FC) de tarlatamab en sujetos adultos (n = 702) con CPM avanzado previamente tratado, con el fin de caracterizar la evolución temporal de las concentraciones séricas de tarlatamab tras su administración intravenosa, cuantificar la variabilidad interindividual y evaluar el efecto de covariables específicas de los sujetos sobre los parámetros FC de tarlatamab.

La concentración sérica máxima ($C_{\text{máx}}$), la concentración sérica mínima ($C_{\text{mín}}$) y el área bajo la curva de concentración sérica frente al tiempo en estado estacionario (AUC_{tau}) de tarlatamab aumentaron de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis evaluado de 1 mg a 100 mg administrados cada 2 semanas (Q2W) (10 veces la dosis recomendada). Las exposiciones séricas de tarlatamab en estado estacionario se alcanzaron aproximadamente en el día 15 del ciclo 2.

Distribución

El valor típico (CV% interindividual, CV por sus siglas en inglés) del volumen de distribución central es de 3,23 l (38 %) y el volumen de distribución en estado estacionario es de 8,19 l, según lo estimado mediante un análisis FC poblacional.

Biotransformación

La vía metabólica de tarlatamab no ha sido caracterizada. Al igual que otros medicamentos de naturaleza proteica, se espera que tarlatamab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas.

Eliminación

El aclaramiento sistémico estimado (CV% interindividual) fue de 0,728 l/día (34 %) y la semivida de eliminación terminal fue de aproximadamente 10,6 días en sujetos con CPM según lo estimado mediante un análisis FC poblacional.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en el aclaramiento de tarlatamab en función de la edad (intervalo: 20-86 años), peso corporal (intervalo: 35-149 kg), sexo, raza, insuficiencia renal leve o moderada ($TFGe \geq 30$ ml/min) o insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ límite superior de la normalidad [LSN] y $AST > LSN$). Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad con tarlatamab.

Alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de tarlatamab sobre la fertilidad.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

En un estudio de toxicidad reproductiva realizado en ratones utilizando la molécula homóloga murina muS757 se demostró transferencia transplacentaria de muS757 y que no indujo toxicidad embriofetal ni teratogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Ácido glutámico

Sacarosa

Polisorbato 80 (E433)

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Solución (estabilizador)

Ácido cítrico monohidrato (E330)

Hidrocloreuro de lisina

Polisorbato 80 (E433)

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No se conocen incompatibilidades.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años.

Solución diluida para perfusión intravenosa (bolsa de perfusión)

La estabilidad química y física durante el uso ha sido demostrada durante 28 días entre 2 °C y 8 °C y durante 8 horas entre 20 °C y 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberían superar las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

IMDYLLTRA se presenta en dos configuraciones de acondicionamiento. Cada envase de IMDYLLTRA contiene 1 vial de polvo para concentrado para solución para perfusión y 2 viales de solución (estabilizador).

IMDYLLTRA 1 mg polvo para concentrado y solución para solución para perfusión

- 1 mg de tarlatamab en polvo en un vial de vidrio de tipo 1 con un tapón elastomérico, sello de aluminio y una cápsula de cierre *flip-off* gris
- 7 ml de solución en un vial de vidrio de tipo 1 con un tapón elastomérico, un sello de aluminio y una cápsula de cierre *flip-off* blanca

IMDYLLTRA 10 mg polvo para concentrado y solución para solución para perfusión

- 10 mg de tarlatamab en polvo en un vial de vidrio de tipo 1 con un tapón elastomérico, un sello de aluminio y una cápsula de cierre *flip-off* naranja
- 7 ml de solución en un vial de vidrio de tipo 1 con un tapón elastomérico, un sello de aluminio y una cápsula de cierre *flip-off* blanca

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación aséptica

Siga estrictamente las técnicas asépticas al preparar la solución para perfusión, ya que los viales de tarlatamab no contienen conservantes antimicrobianos.

Otras instrucciones

- **La reconstitución de IMDYLLTRA se debe realizar con agua para preparaciones inyectables. No use la solución (estabilizador) para reconstituir IMDYLLTRA.** La solución (estabilizador) se utiliza para recubrir la bolsa de perfusión antes de la adición de IMDYLLTRA reconstituido, con el fin de evitar la adsorción de IMDYLLTRA a las bolsas y a la vía de perfusión.
- Se ha demostrado que las bolsas de perfusión fabricadas con etilvinilacetato (EVA), poliolefina y policloruro de vinilo (PVC) son compatibles con tarlatamab en las condiciones de administración especificadas.
- Se ha demostrado que los materiales de las vías de perfusión y los catéteres fabricados con poliolefina, PVC y poliuretano son compatibles con tarlatamab en las condiciones de administración especificadas.
- No se recomienda el uso de dispositivos de transferencia de sistema cerrado (CSTD, por sus siglas en inglés) debido al posible riesgo de error de medicación. No se han realizado estudios de compatibilidad de los adaptadores del vial de CSTD con IMDYLLTRA.

Preparación de la solución para perfusión

Reconstitución de tarlatamab

Tabla 10. Cantidad de agua para preparaciones inyectables necesaria para la reconstitución de IMDYLLTRA^a

Potencia del vial de IMDYLLTRA	Cantidad de agua para preparaciones inyectables necesaria para la reconstitución de IMDYLLTRA	Concentración final
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Cada vial contiene un sobrellenado para permitir la extracción de 1,1 ml (vial de 1 mg) o 4,2 ml (vial de 10 mg) tras la reconstitución, con el fin de garantizar la administración a la concentración correspondiente a la indicada en la etiqueta del vial para cada dosis.

1. Transfiera la cantidad necesaria de agua para preparaciones inyectables (ver la tabla 10) al vial de tarlatamab para obtener una concentración final de tarlatamab de 0,9 mg/ml (vial de 1 mg) o 2,4 mg/ml (vial de 10 mg). Dirija el agua a las paredes del vial de IMDYLLTRA, y no directamente sobre el polvo liofilizado.
 - **No use la solución (estabilizador) para reconstituir IMDYLLTRA.**
2. Mezcle suavemente el contenido. **No agite.**
3. Inspeccione visualmente que la solución sea entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla. **No** use la solución si está turbia o contiene partículas.

Preparación de la bolsa de perfusión de IMDYLLTRA

Tabla 11. Guía de preparación para la perfusión de 1 hora

Contenido del vial de IMDYLLTRA	Dosis de IMDYLLTRA	Volumen de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a ser retirado de la bolsa de perfusión	Volumen de solución (estabilizador) a ser añadido en la bolsa de perfusión	Volumen de IMDYLLTRA reconstituido a ser añadido en la bolsa de perfusión
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Nota: Las concentraciones finales tras la reconstitución NO son las mismas para los viales de distintas dosis.

1. Use una bolsa de perfusión prellenada con 250 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).
2. Retire el volumen necesario de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) de la bolsa de perfusión prellenada y deséchelo (ver la tabla 11). No tenga en cuenta el sobrellenado de la bolsa de perfusión.
3. Añada la solución (estabilizador).
 - Para recubrir la bolsa de perfusión, transfiera 13 ml de la solución (estabilizador) a la bolsa de perfusión que contiene solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).
 - Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. **No agite.**
4. Añada IMDYLLTRA reconstituido.
 - Transfiera el volumen necesario de IMDYLLTRA reconstituido a la bolsa de perfusión estabilizada que contiene la solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) y la solución (estabilizador). Consulte la tabla 11.
 - Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. **No agite.**
5. Elimine el aire de la bolsa de perfusión utilizando una jeringa vacía para evitar la formación de espuma.
6. Prellene la vía de perfusión con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) o con el producto final preparado procedente de la bolsa de perfusión.

El tiempo de conservación indicado en la sección 6.3 incluye el tiempo total permitido desde el momento de la reconstitución del primer vial hasta el final de la administración. Tras la retirada del frigorífico, deje que la bolsa de perfusión alcance la temperatura ambiente y complete la administración de la solución para perfusión de IMDYLLTRA reconstituida dentro del tiempo permitido de conservación a temperatura ambiente (incluido el tiempo de perfusión). Si la bolsa de perfusión de tarlatamab preparada no se administra dentro de los plazos y temperaturas indicados, se debe desechar; no se debe refrigerar de nuevo.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
Breda 4817 ZK
Países Bajos

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Previamente al lanzamiento de IMDYLLTRA en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y formato del programa informativo, incluyendo los medios de comunicación, modo de distribución y cualquier otro aspecto del programa con la Autoridad Nacional Competente.

El programa informativo tiene como objetivo informar a pacientes/cuidadores sobre riesgos importantes identificados asociados a IMDYLLTRA como el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS).

El TAC debe asegurar que, en cada Estado Miembro en el que se comercialice IMDYLLTRA, todos los pacientes/cuidadores que vayan a utilizar IMDYLLTRA tengan acceso o reciban una tarjeta para el paciente. La tarjeta para el paciente debe incluir la siguiente información clave:

- Una descripción de los signos y síntomas principales del SLC y el ICANS
- Una descripción sobre cuándo buscar atención médica urgente por parte del profesional sanitario, o buscar ayuda de emergencia, si aparecen signos y síntomas de SLC e ICANS
- Un recordatorio de que los pacientes deben permanecer en las proximidades de un centro sanitario durante 24 horas desde el inicio de cada perfusión de IMDYLLTRA, en el día 1 y el día 8, acompañados por un cuidador.
- La información de contacto del médico prescriptor

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IMDYLLTRA 1 mg polvo para concentrado y solución para solución para perfusión
tarlatamab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 1 mg de tarlatamab.
Tras la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, cada vial contiene 0,9 mg/ml de tarlatamab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo: sacarosa, polisorbato 80 (E433), ácido glutámico e hidróxido de sodio.
Solución (estabilizador): ácido cítrico monohidrato (E330), hidrócloruro de lisina, polisorbato 80 (E433), hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Ver el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado y solución para solución para perfusión
1 vial de polvo
2 viales de solución (estabilizador). Añadir exclusivamente a la bolsa de cloruro de sodio.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa tras su reconstitución y dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar la solución reconstituida.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado.
No congelar.
Conservar en la caja original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2033/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL DE POLVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

IMDYLLTRA 1 mg polvo para concentrado
tarlatamab
IV tras su reconstitución y dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IMDYLLTRA 10 mg polvo para concentrado y solución para solución para perfusión
tarlatamab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 10 mg de tarlatamab.
Tras la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, cada vial contiene 2,4 mg/ml de tarlatamab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo: sacarosa, polisorbato 80 (E433), ácido glutámico e hidróxido de sodio.
Solución (estabilizador): ácido cítrico monohidrato (E330), hidrocloreuro de lisina, polisorbato 80 (E433), hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Ver el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado y solución para solución para perfusión
1 vial de polvo
2 viales de solución (estabilizador). Añadir exclusivamente a la bolsa de cloruro de sodio.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa tras su reconstitución y dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar la solución reconstituida.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado.
No congelar.
Conservar en la caja original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2033/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL DE POLVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

IMDYLLTRA 10 mg polvo para concentrado
tarlatamab
IV tras su reconstitución y dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL DE SOLUCIÓN (ESTABILIZADOR)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Solución (estabilizador)
IMDYLLTRA

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

7 ml

6. OTROS

Añadir exclusivamente a la bolsa de cloruro de sodio.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

IMDYLLTRA 1 mg polvo para concentrado y solución para solución para perfusión IMDYLLTRA 10 mg polvo para concentrado y solución para solución para perfusión tarlatamab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es IMDYLLTRA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IMDYLLTRA
3. Cómo usar IMDYLLTRA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IMDYLLTRA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es IMDYLLTRA y para qué se utiliza

IMDYLLTRA contiene el principio activo tarlatamab. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados agentes antineoplásicos, dirigidos a las células cancerosas.

IMDYLLTRA se utiliza en adultos para tratar el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) que se ha extendido por los pulmones o a otras partes del cuerpo (CPCP en estadio extendido). Se utiliza en adultos cuyo cáncer no ha respondido o ha dejado de responder al tratamiento con quimioterapia que contiene platino.

IMDYLLTRA es diferente de la quimioterapia. El principio activo de IMDYLLTRA, tarlatamab, actúa en combinación con su sistema inmunitario para localizar y destruir las células del cáncer de pulmón de células pequeñas. Actúa conectando una proteína llamada DLL3 que se encuentra en las células cancerosas y una proteína llamada CD3 que se encuentra en los linfocitos T, un tipo de glóbulo blanco. Al unir estas dos proteínas, tarlatamab activa a los linfocitos T, haciendo que liberen sustancias que matan a las células cancerosas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IMDYLLTRA

No use IMDYLLTRA

- si es alérgico a tarlatamab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si no está seguro, consulte a su médico o enfermero antes de recibir IMDYLLTRA.

Advertencias y precauciones

Tarlatamab puede causar los efectos adversos graves que se indican a continuación. Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico antes de empezar a recibir IMDYLLTRA.

Consulte a su médico o enfermero inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos al recibir IMDYLLTRA, ya que puede ser necesario tratar los síntomas:

- **El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) se produce cuando el cuerpo libera sustancias llamadas citoquinas en el torrente sanguíneo. El SLC es muy frecuente y puede ser potencialmente mortal o mortal. Informe a su médico u obtenga atención médica inmediatamente si sufre alguno de los signos y síntomas del SLC, como:**
 - fiebre
 - dificultad para respirar, falta de aliento
 - latidos rápidos o irregulares: palpitaciones
 - mareo
 - dolor de cabeza
 - escalofríos
 - náuseas
 - vómitos
- **El síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS) es una afección potencialmente mortal o mortal que afecta al cerebro y al sistema nervioso. Estos problemas se pueden producir días o semanas tras recibir IMDYLLTRA. Informe a su médico u obtenga atención médica inmediatamente si sufre alguno de los signos o síntomas de ICANS, como:**
 - problemas para hablar
 - pérdida de memoria
 - nivel de consciencia disminuido o alterado
 - confusión
 - desorientación o incapacidad para pensar con claridad (delirio)
 - convulsiones
 - pérdida de equilibrio o coordinación (ataxia)
 - debilidad o entumecimiento de los brazos y las piernas
 - temblores en las manos o las extremidades
 - dolor de cabeza
- **Niveles bajos de neutrófilos, un tipo de leucocitos que combate las infecciones (neutropenia). Informe a su médico u obtenga atención médica inmediatamente si sufre alguno de los signos o síntomas de infección, como:**
 - escalofríos o tiritona
 - sensación de calor
 - temperatura corporal alta
- **Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) incluida la contracción excesiva o prolongada de los músculos de las vías respiratorias que causa dificultad para respirar (broncoespasmo). Informe a su médico u obtenga atención médica inmediatamente si desarrolla signos o síntomas de reacciones alérgicas, como:**
 - erupción
 - dificultad para respirar

Su médico o enfermero le mantendrá bajo observación para detectar signos y síntomas de estas reacciones durante y tras la perfusión y le informará a usted y su cuidador sobre los signos y síntomas del SLC y el ICANS.

Niños y adolescentes

IMDYLLTRA no se ha estudiado en niños ni adolescentes. El tratamiento con IMDYLLTRA no se recomienda en pacientes menores de 18 años.

Otros medicamentos e IMDYLLTRA

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y anticoncepción

Informe a su médico o enfermero si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. IMDYLLTRA no se debe utilizar durante el embarazo. Esto se debe a que se desconocen los efectos de IMDYLLTRA en mujeres embarazadas. Si puede quedarse embarazada, su médico o enfermero comprobarán si está embarazada antes de empezar el tratamiento con IMDYLLTRA.

Informe a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento con IMDYLLTRA. Es posible que su médico deba hablar con usted sobre los posibles riesgos.

Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo (control de la natalidad) eficaz durante el tratamiento con IMDYLLTRA y durante los 2 meses posteriores a la última dosis. Consulte a su médico para obtener información sobre los métodos anticonceptivos adecuados.

No debe dar el pecho durante el tratamiento con IMDYLLTRA y, como mínimo, 2 meses después de la última dosis. Se desconoce si los componentes de IMDYLLTRA pasan a la leche materna. Informe a su médico o enfermero en caso de que esté en periodo de lactancia o tenga previsto amamantar a su hijo.

Conducción y uso de máquinas

IMDYLLTRA puede tener efectos importantes sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Esto se debe a los síntomas que pueden causar el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS). Si presenta efectos adversos que afecten al sistema nervioso, como mareo, convulsiones y confusión tras la administración de una perfusión de IMDYLLTRA, evite conducir, utilizar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa y realizar trabajos o actividades peligrosas hasta que se resuelvan.

IMDYLLTRA contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

IMDYLLTRA contiene polisorbato

Este medicamento contiene 0,04 mg de polisorbato 80 en cada vial de 1 mg y 0,2 mg en cada vial de 10 mg. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene alguna alergia conocida.

3. Cómo usar IMDYLLTRA

Cómo se administra IMDYLLTRA

Su médico o enfermero le administrará IMDYLLTRA mediante una perfusión (gotero) en una vena durante 1 hora.

Recibirá una dosis de 1 mg de IMDYLLTRA el día 1. Recibirá la dosis de tratamiento completo de 10 mg de IMDYLLTRA el día 8, el día 15 y, a partir de entonces, cada 2 semanas.

En la hora anterior a recibir las dos primeras dosis de IMDYLLTRA, se le administrará un tipo de medicamentos llamados corticoides, que le ayudarán a reducir el riesgo de SLC. Se administrará mediante perfusión (gotero) en una vena. Puede que también se le administre una perfusión de líquidos en una vena tras las primeras dos dosis de IMDYLLTRA.

Su médico determinará la duración del tratamiento con IMDYLLTRA.

Su médico podría retrasar o suspender por completo el tratamiento con IMDYLLTRA si presenta SLC, problemas neurológicos o cualquier otro efecto secundario que sea grave.

Periodo de observación después de la perfusión de IMDYLLTRA

Su médico le mantendrá en observación en un centro sanitario durante de 6 a 8 horas tras el inicio de la perfusión de IMDYLLTRA en el día 1 y el día 8 y su médico le informará en caso de que sea necesario prolongar el periodo bajo observación. Su médico o enfermero le tendrán en observación para detectar signos y síntomas de SLC y efectos adversos que afecten al sistema nervioso durante el tratamiento con IMDYLLTRA, así como otros efectos adversos, y le tratará según sea necesario. Puede que sea necesario hospitalizarle si presenta signos o síntomas de SLC o problemas neurológicos durante el tratamiento con IMDYLLTRA.

Tras el inicio de cada perfusión de IMDYLLTRA del día 1 y 8, debe permanecer durante 24 horas en las proximidades de un centro sanitario, acompañado por un cuidador.

Para todas las perfusiones posteriores, su médico le informará sobre cuánto tiempo puede ser necesario que permanezca en observación tras la perfusión de IMDYLLTRA.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe a su médico inmediatamente si sufre alguno de los siguientes efectos adversos:

- **Muy frecuentes:** síndrome inflamatorio repentino y grave con síntomas como fiebre, escalofríos, nivel bajo de oxígeno en sangre, dolor de cabeza, tensión arterial disminuida, náuseas o vómitos – estos podrían ser signos de síndrome de liberación de citoquinas (SLC).
- **Frecuentes:** temblores, confusión, alteraciones de la función cerebral (encefalopatía), dificultades para comunicarse (afasia) y convulsiones – estos podrían ser signos de síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS).

Otros posibles efectos adversos

Los siguientes son otros efectos adversos que han sido notificados con IMDYLLTRA:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- disminución del apetito
- fiebre (pirexia)
- mal sabor de boca (disgeusia)
- estreñimiento
- niveles reducidos de glóbulos rojos (anemia)
- cansancio (fatiga)
- sensación de ganas de vomitar (náuseas)
- debilidad física o pérdida de energía (astenia)
- dolor de cabeza

- niveles reducidos de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco que combate las infecciones (neutropenia)
- niveles bajos de linfocitos, un tipo de glóbulo blanco (linfopenia)
- disminución de peso
- vómitos
- tos seca o productiva, dificultad para respirar (disnea)
- diarrea
- niveles elevados de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa elevada)
- picor (prurito)
- niveles bajos de sodio en la sangre (hiponatremia)
- niveles bajos de potasio en la sangre (hipocalemia)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- niveles elevados de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa elevada)
- niveles bajos de magnesio en sangre (hipomagnesemia)
- mareo
- erupción
- niveles reducidos de plaquetas, componentes que ayudan en la coagulación de la sangre (trombocitopenia)
- tensión arterial baja
- tensión arterial alta
- dolor muscular (mialgia)
- recuento de glóbulos blancos disminuido
- niveles reducidos de determinados glóbulos blancos (leucopenia)
- escalofríos
- confusión (estado confusional)
- temblor en las manos y las extremidades
- sensación de desorientación (delirio)

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- cambios en la actividad normal del sistema nervioso (neurotoxicidad)
- convulsiones
- pérdida de equilibrio o coordinación (ataxia)
- problemas para hablar, pérdida de memoria, cambios de personalidad (encefalopatía)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de IMDYLLTRA

IMDYLLTRA será almacenado por los profesionales sanitarios en el hospital o la clínica.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del vial después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Viales sin abrir

- Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).
- No congelar.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

IMDYLLTRA preparado (bolsa de perfusión)

- Una vez a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C), no conservar durante más de 8 horas.
- Si se refrigera (entre 2 °C y 8 °C), la bolsa de perfusión se debe usar en el plazo de 28 días.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de IMDYLLTRA

- El principio activo es tarlatamab.
- IMDYLLTRA 1 mg: cada vial contiene 1 mg de tarlatamab. Como resultado de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, se obtiene una concentración final de tarlatamab de 0,9 mg/ml.
- IMDYLLTRA 10 mg: cada vial contiene 10 mg de tarlatamab. Como resultado de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, se obtiene una concentración final de tarlatamab de 2,4 mg/ml.
- Los demás componentes del polvo son ácido glutámico, sacarosa, polisorbato 80 e hidróxido de sodio (ver sección 2).
- La solución (estabilizador) contiene ácido cítrico monohidrato, hidrocloreto de lisina, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

IMDYLLTRA es un polvo para concentrado y solución para solución para perfusión. Cada envase contiene 1 vial de vidrio de polvo y 2 viales de solución de 7 ml (estabilizador).

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

Titular de la autorización de comercialización

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

Fabricante

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

La pauta posológica recomendada de IMDYLLTRA es una dosis inicial de 1 mg el día 1, seguida de 10 mg los días 8, 15 y, posteriormente, cada 2 semanas (ver tabla 1). IMDYLLTRA se debe administrar mediante perfusión durante 1 hora a una velocidad de 250 ml/hora.

Tabla 1. Pauta posológica recomendada de IMDYLLTRA

Dosis de IMDYLLTRA	
Día 1	1 mg
Día 8	10 mg
Día 15 y, posteriormente, cada 2 semanas	10 mg

IMDYLLTRA se debe reconstituir y, a continuación, diluir antes de su administración mediante perfusión intravenosa.

Reconstituir IMDYLLTRA con agua para preparaciones inyectables. No reconstituya los viales de IMDYLLTRA con la solución (estabilizador).

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver a continuación.

Preparación aséptica

Siga estrictamente las técnicas asépticas al preparar la solución para perfusión, ya que los viales de tarlatamab no contienen conservantes antimicrobianos.

Otras instrucciones

- **La reconstitución de IMDYLLTRA se debe realizar con agua para preparaciones inyectables. No use la solución (estabilizador) para reconstituir IMDYLLTRA.** La solución (estabilizador) se utiliza para recubrir la bolsa de perfusión antes de añadir IMDYLLTRA reconstituido, a fin de impedir la adsorción de IMDYLLTRA a las bolsas de perfusión y a la vía de perfusión.
- Se ha demostrado la compatibilidad de tarlatamab con las bolsas de perfusión de etilvinilacetato (EVA), poliolefina y policloruro de vinilo (PVC) en las condiciones de administración especificadas.
- Se ha demostrado la compatibilidad de tarlatamab con los catéteres y vías de perfusión fabricadas con materiales compuestos por poliolefina, PVC y poliuretano en las condiciones de administración especificadas.

- No se recomienda el uso de un sistema cerrado de transferencia de fármacos (CSTD, por sus siglas en inglés) debido al posible riesgo de error de medicación. No se han realizado pruebas de compatibilidad de CSTD con adaptador de vial con IMDYLLTRA.

Preparación de la solución para perfusión

Reconstitución de tarlatamab

Tabla 2. Cantidad de agua para preparaciones inyectables necesaria para la reconstitución de IMDYLLTRA^a

Potencia del vial de IMDYLLTRA	Cantidad de agua para preparaciones inyectables necesaria para la reconstitución de IMDYLLTRA	Concentración final
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Cada vial contiene un sobrellenado para permitir la extracción de 1,1 ml (vial de 1 mg) o 4,2 ml (vial de 10 mg) tras la reconstitución, con el fin de garantizar la administración a la concentración correspondiente a la indicada en la etiqueta del vial para cada dosis.

1. Transfiera la cantidad necesaria de agua para preparaciones inyectables (ver la tabla 2) al vial de tarlatamab para obtener la concentración final de tarlatamab de 0,9 mg/ml (vial de 1 mg) o 2,4 mg/ml (vial de 10 mg). Dirija el agua a las paredes del vial de IMDYLLTRA, no directamente al polvo liofilizado.
 - **No use la solución (estabilizador) para reconstituir IMDYLLTRA.**
2. Remueva suavemente el contenido. **No agite.**
3. Compruebe visualmente que la solución tiene un color entre transparente y ligeramente opalescente, de incoloro a ligeramente amarillo. **No** use el medicamento si la solución está turbia o tiene partículas.

Preparación de la bolsa de perfusión de IMDYLLTRA

Tabla 3. Guía de preparación para una perfusión de 1 hora

Potencia del vial de IMDYLLTRA	Dosis de IMDYLLTRA	Volumen de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) que se debe extraer de la bolsa de perfusión	Volumen de solución (estabilizador) que se debe añadir a la bolsa de perfusión	Volumen de tarlatamab reconstituido que se debe añadir a la bolsa de perfusión
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Nota: Las concentraciones finales tras la reconstitución NO son las mismas para los viales de distintas dosis.

1. Use una bolsa de perfusión prellenada con 250 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).
2. Retire el volumen necesario de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) de la bolsa de perfusión prellenada y deséchelo (ver la tabla 3). Ignore cualquier sobrellenado en la bolsa de perfusión.

3. Añada la solución (estabilizador).
 - Para recubrir la bolsa de perfusión, transfiera 13 ml de la solución (estabilizador) a la bolsa de perfusión que contiene la solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).
 - Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. **No agite.**
4. Añada IMDYLLTRA reconstituido.
 - Transfiera el volumen necesario de IMDYLLTRA reconstituido a la bolsa de perfusión estabilizada que contiene la solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) y la solución (estabilizador). Ver la tabla 3.
 - Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. **No agite.**
5. Elimine el aire de la bolsa de perfusión con ayuda de una jeringa vacía para evitar la formación de espuma.
6. Prellene la vía de perfusión con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) o con el producto preparado final.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Forma de administración

Para la administración de IMDYLLTRA se puede utilizar la vía de perfusión para la premedicación. Se debe lavar la vía de perfusión entre la administración de los medicamentos concomitantes e IMDYLLTRA.

Administre la totalidad del contenido de tarlatamab en forma de perfusión intravenosa durante 1 hora a una velocidad de flujo constante mediante una bomba de perfusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica y disponer de alarma.

La vía de perfusión se prellena con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) O con el preparado final de tarlatamab.

IMDYLLTRA se debe administrar mediante perfusión durante 1 hora a una velocidad de perfusión de 250 ml/hora.

Una vez finalizada la perfusión de IMDYLLTRA, la vía de perfusión intravenosa se debe lavar durante 3-5 minutos con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).

Condiciones de conservación y periodo de validez

Vial sin abrir

4 años.

Solución diluida para perfusión intravenosa (bolsa de perfusión)

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 28 días entre 2 °C y 8 °C y durante 8 horas entre 20 °C y 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberían superar las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

El tiempo de conservación incluye el tiempo total permitido desde el momento de la reconstitución del primer vial hasta el final de la administración. Tras retirarla de la refrigeración, permita que la bolsa de perfusión alcance la temperatura ambiente y complete la administración de la solución para perfusión de IMDYLLTRA reconstituida dentro del tiempo de conservación a temperatura ambiente permitido (incluido el tiempo de perfusión). Si la bolsa de perfusión de tarlatamab preparada no se administra dentro de los plazos y temperaturas indicados, se debe desechar; no se debe refrigerar de nuevo.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.