

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

IMDYLLTRA 1 mg prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju
IMDYLLTRA 10 mg prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

IMDYLLTRA 1 mg prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju

Jedna bočica s praškom sadrži 1 mg tarlatamaba.

Rekonstitucija vodom za injekcije rezultira konačnom koncentracijom tarlatamaba od 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju

Jedna bočica s praškom sadrži 10 mg tarlatamaba.

Rekonstitucija vodom za injekcije rezultira konačnom koncentracijom tarlatamaba od 2,4 mg/ml.

Tarlatamab se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

IMDYLLTRA sadrži 0,04 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 1 mg i 0,2 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 10 mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju.

Tarlatamab u prašku (prašak za koncentrat): bijeli do blago žuti prašak.

Otopina (stabilizator): bezbojna do blago žuta prozirna otopina pH vrijednosti 7,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek IMDYLLTRA u monoterapiji indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) kojima je potrebna sistemska terapija nakon progresije bolesti tijekom ili nakon prve linije liječenja kemoterapijom na bazi platine.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom IMDYLLTRA treba započeti pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka. Treba ga primijeniti u odgovarajućoj zdravstvenoj ustanovi. U tablici 2 nalaze se preporučeni lijekovi za istodobnu primjenu.

Bolesnike treba pratiti od početka infuzije tijekom 6 do 8 sati 1. i 8. dana. Dodatno praćenje te praćenje tijekom sljedećih infuzija treba provoditi prema procjeni liječnika.

Prvog i osmog dana bolesnike treba savjetovati da ostanu u blizini prikladne zdravstvene ustanove tijekom 24 sata računajući od početka svake infuzije, te u pratnji njegovatelja.

Prije otpuštanja, bolesnici i njegovatelji moraju biti upoznati sa znakovima i simptomima sindroma otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) i sindroma neurotoksičnosti povezane s imunosnim efektorskim stanicama (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS).

Doziranje

Preporučeni raspored doziranja lijeka IMDYLLTRA sastoji se od početne doze od 1 mg 1. dana, nakon čega slijedi doza od 10 mg 8. i 15. dana te svaka 2 tjedna nakon toga kao što prikazuje tablica 1.

Bolesnike treba liječiti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Tablica 1. Preporučeni raspored doziranja lijeka IMDYLLTRA

Doza lijeka IMDYLLTRA	
1. dan	1 mg
8. dan	10 mg
15. dan te svaka 2 tjedna nakon toga	10 mg

Lijekovi preporučeni za istodobnu primjenu

Lijekove za istodobnu primjenu s lijekom IMDYLLTRA treba primijeniti kako je prikazano u tablici 2 kako bi se smanjio rizik od sindroma otpuštanja citokina (vidjeti dio 4.4).

Tablica 2. Lijekovi za istodobnu primjenu 1. i 8. dana

Dan liječenja	Lijek	Primjena
1. i 8. dan	Primijeniti 8 mg deksametazona (ili ekvivalenta) intravenski.	Unutar 1 sata prije infuzije lijeka IMDYLLTRA.
	Intravenska primjena 1 litre otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) preporučuje se u skladu sa standardnim smjernicama za liječenje.	Odmah po dovršetku infuzije lijeka IMDYLLTRA.

Ponovno započinjanje liječenja lijekom IMDYLLTRA nakon odgode primjene doze

Ako se primjena doze lijeka IMDYLLTRA odgodi, liječenje treba ponovno započeti na temelju preporuka navedenih u tablici 3, a raspored doziranja treba nastaviti u skladu s tim. Lijekove preporučene za istodobnu primjenu treba primijeniti kako je prikazano u tablici 2.

Tablica 3. Preporuke za ponovno započinjanje liječenja lijekom IMDYLLTRA nakon odgode primjene doze

Posljednja primijenjena doza	Vrijeme proteklo od primjene posljednje doze	Aktivnost ^a
1 mg 1. dan	2 tjedna ili manje (≤ 14 dana)	Primijeniti lijek IMDYLLTRA u dozi od 10 mg, zatim nastaviti s planiranim rasporedom doziranja.
	Dulje od 2 tjedna (> 14 dana)	Primijeniti lijek IMDYLLTRA u dozi od 1 mg. Ako se dobro podnosi, povišiti dozu na 10 mg 1 tjedan kasnije. Potom nastaviti s planiranim rasporedom doziranja.
10 mg 8. dan	3 tjedna ili manje (≤ 21 dan)	Primijeniti lijek IMDYLLTRA u dozi od 10 mg, zatim nastaviti s planiranim rasporedom doziranja.
	Dulje od 3 tjedna (> 21 dan)	Primijeniti lijek IMDYLLTRA u dozi od 1 mg. Ako se dobro podnosi, povišiti dozu na 10 mg 1 tjedan kasnije. Potom nastaviti s planiranim rasporedom doziranja.
10 mg 15. dan te svaka 2 tjedna nakon toga	4 tjedna ili manje (≤ 28 dana)	Primijeniti lijek IMDYLLTRA u dozi od 10 mg, zatim nastaviti s planiranim rasporedom doziranja.
	Dulje od 4 tjedna (> 28 dana)	Primijeniti lijek IMDYLLTRA u dozi od 1 mg. Ako se dobro podnosi, povišiti dozu na 10 mg 1 tjedan kasnije. Potom nastaviti s planiranim rasporedom doziranja.

^a Primijeniti preporučene lijekove za istodobnu primjenu prije i nakon infuzije lijeka IMDYLLTRA 1. i 8. dan te pratiti bolesnike na odgovarajući način (vidjeti tablicu 2).

Prilagodbe doza i zbrinjavanje nuspojava

Ne preporučuje se smanjenje doze lijeka IMDYLLTRA.

Vidjeti tablicu 4 za preporučene mjere za zbrinjavanje CRS-a, tablicu 5 za preporučene mjere za zbrinjavanje za ICANS-a i tablicu 6 za zbrinjavanje drugih nuspojava.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

CRS treba dijagnosticirati na temelju kliničke slike (vidjeti dio 4.4). Bolesnike treba procijeniti i liječiti od drugih mogućih uzroka vrućice, hipoksije i hipotenzije. Ako postoji sumnja na CRS, treba ga liječiti u skladu sa smjernicama u tablici 4. Bolesnike koji dožive CRS 2. ili višeg stupnja (npr. hipotenziju koja ne odgovara na unos tekućine ili hipoksiju koja zahtijeva dodatnu primjenu kisika) treba pratiti kako bi se prepoznali simptomi CRS-a, uključujući vrućicu, hipotenziju i hipoksiju s pomoću pulsne oksimetrije ili srčane telemetrije, ovisno o indiciranosti. U slučaju teškog ili životno ugrožavajućeg CRS-a preporučuje se liječenje anti-IL-6 terapijom, primjerice tocilizumabom te prijem u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) radi potpornog liječenja.

Tablica 4. Smjernice za ocjenjivanje stupnja, prilagodbu doze i liječenje sindroma otpuštanja citokina^a

Stupanj CRS-a	Definiranje simptoma	IMDYLLTRA prilagodba doziranja	Liječenje
1. stupanj	Simptomi zahtijevaju samo simptomatsko liječenje (npr. vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ bez hipotenzije ili hipoksije).	Obustaviti primjenu lijeka IMDYLLTRA do povlačenja događaja, zatim nastaviti primjenu lijeka IMDYLLTRA sljedećom planiranom dozom^b.	- Primijeniti simptomatsko antipiretsko liječenje (npr. paracetamol) za vrućicu. - Razmotriti primjenu deksametazona^c (ili ekvivalenta) u dozi od 4 mg do 10 mg peroralno ili intravenski.
2. stupanj	Simptomi zahtijevaju i odgovaraju na umjerenu intervenciju. - Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$, - hipotenzija koja odgovara na primjenu tekućina i ne zahtijeva primjenu vazopresora i/ili - hipoksija koja zahtijeva nazalnu kanilu niskog protoka ili primjenu kisika bez izravnog prislanjanja uređaja (engl. <i>blow-by</i>).	Obustaviti primjenu lijeka IMDYLLTRA do povlačenja događaja, zatim nastaviti primjenu lijeka IMDYLLTRA sljedećom planiranom dozom^b.	- Preporučuje se hospitalizacija s praćenjem vrućice, hipotenzije i hipoksije primjenom pulsne oksimetrije ili, ako je to indicirano, srčane telemetrije. - Primijeniti simptomatsko antipiretsko liječenje (npr. paracetamol) za vrućicu. - Primijeniti dodatni kisik i intravenski tekućine kad je to indicirano. - Razmotriti primjenu deksametazona^c (ili ekvivalenta) u dozi od 8 mg peroralno ili intravenski. - Razmotriti primjenu tocilizumaba (ili ekvivalenta). Kad se liječenje nastavlja primjenom sljedeće planirane doze, bolesnike je potrebno pratiti sukladno liječnikovoj procjeni u prikladnoj zdravstvenoj ustanovi.

Stupanj CRS-a	Definiranje simptoma	IMDYLLTRA prilagodba doziranja	Liječenje
3. stupanj	Teški simptomi koji se definiraju kao temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ uz: • hemodinamičku nestabilnost koja zahtijeva vazopresor (s vazopresinom ili bez njega) i/ili • hipoksiju koja se pogoršava ili respiratorni distress koji zahtijeva nazalnu kanilu visokog protoka ($> 6 \text{ l/min}$ kisika) ili masku za lice.	• Obustaviti primjenu lijeka IMDYLLTRA do povlačenja događaja, zatim nastaviti primjenu lijeka IMDYLLTRA sljedećom planiranom dozom^b. • U slučaju ponavljanja događaja 3. stupnja trajno prekinuti liječenje lijekom IMDYLLTRA.	Uz liječenje kakvo se primjenjuje u slučaju 2. stupnja: • Preporučuje se intenzivno praćenje, primjerice na JIL-u. • Primijeniti deksametazon^c (ili ekvivalent) u dozi od 8 mg intravenski svakih 8 sati do maksimalno 3 doze. • Vazopresorska potpora primjenjuje se prema potrebi. • Kisik visokog protoka primjenjuje se prema potrebi. • Preporučuje se tocilizumab (ili ekvivalent). • Prije sljedeće doze primijenite lijekove za istodobnu primjenu za 1. i 8. dan (vidjeti tablicu 2). Kad se liječenje nastavlja primjenom sljedeće planirane doze, bolesnike je potrebno pratiti sukladno liječnikovoj procjeni u prikladnoj zdravstvenoj ustanovi^b.
4. stupanj	Životno ugrožavajući simptomi definiraju se kao temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ uz: • hemodinamičku nestabilnost koja zahtijeva više vazopresora (bez vazopresina) i/ili • hipoksiju ili respiratorni distress koji se pogoršavaju usprkos primjeni kisika uz pozitivan tlak.	Trajno prekinuti primjenu lijeka IMDYLLTRA.	• Skrb na JIL-u. • Liječenje kao za 3. stupanj.

^a CRS utvrđen na temelju usuglašenih kriterija Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) (2019.).

^b Vidjeti tablicu 3 za preporuke o ponovnom započinjanju liječenja lijekom IMDYLLTRA nakon odgoda doze.

^c Postupno smanjivati doze steroida prema standardnim smjernicama za liječenje.
JIL = jedinica intenzivne njege

Sindrom neurotoksičnosti povezane s imunosnim efektorskim stanicama (ICANS)

Bolesnike treba pratiti kako bi se opazili mogući znakovi i simptomi ICANS-a. Potrebno je isključiti druge uzroke neuroloških simptoma. U slučaju teških ili životno ugrožavajućih neuroloških toksičnosti potrebno je pružiti intenzivnu njegu. Ako se sumnja na ICANS, treba ga liječiti prema preporukama navedenim u tablici 5.

Tablica 5. Smjernice za procjenjivanje stupnja, prilagodbu doze i liječenje sindroma neurotoksičnosti povezanog s imunosnim efektorskim stanicama^a

Stupanj ICANS-a ^a	Definiranje simptoma	Prilagodba doze lijeka IMDYLLTRA	Liječenje
1. stupanj	ICE rezultat 7 – 9 ^b bez snižene razine svijesti.	Obustaviti primjenu lijeka IMDYLLTRA do povlačenja ICANS-a, zatim nastaviti primjenu lijeka IMDYLLTRA sljedećom dozom prema rasporedu^c.	Potporna skrb.
2. stupanj	ICE rezultat 3 – 6 ^b i/ili blaga somnolencija uz buđenje na glas.	Obustaviti primjenu lijeka IMDYLLTRA do povlačenja ICANS-a, zatim nastaviti primjenu lijeka IMDYLLTRA sljedećom planiranom dozom^c.	- Potporna skrb. - Deksametazon^d (ili ekvivalent) 8 mg do 10 mg peroralno ili intravenski. - Ako se simptomi pogoršaju, ponavljati primjenu deksametazona svakih 12 sati ili metilprednizolona^d (ili ekvivalenta) 1 mg/kg intravenski svakih 12 sati. - Pratiti neurološke simptome i razmotriti konzultaciju s neurologom i drugim specijalistima radi daljnje procjene i liječenja. - Nakon sljedeće doze lijeka IMDYLLTRA pratiti bolesnike sukladno procjeni liječnika.^c

Stupanj ICANS-a ^a	Definiranje simptoma	Prilagodba doze lijeka IMDYLLTRA	Liječenje
3. stupanj	ICE rezultat 0 – 2 ^b i/ili snižena razina svijesti s buđenjem samo na taktilne podražaje i/ili bilo kakav klinički napadaj, fokalni ili generalizirani koji se brzo povlači ili nekonvulzivni napadi na EEG-u koji se povlače uz intervenciju i/ili fokalni ili lokalni edemi vidljivi na neuroradiološkim snimkama.	- Obustaviti primjenu lijeka IMDYLLTRA do povlačenja ICANS-a, zatim nastaviti primjenu lijeka IMDYLLTRA sljedećom dozom prema rasporedu^c. - Ako nema poboljšanja do ≤ 1. stupnja unutar 7 dana, trajno prekinuti primjenu lijeka IMDYLLTRA. - U slučaju ponavljanja događaja 3. stupnja trajno prekinuti liječenje.	- Preporučuje se intenzivno praćenje, primjerice na odjelu intenzivne njege. - Razmotriti mehaničku ventilaciju za zaštitu dišnih puteva. Deksametazon^d (ili ekvivalent) 10 mg intravenski svakih 6 sati ili metilprednizolon^d (ili ekvivalent) 1 mg/kg intravenski svakih 12 sati. - Razmotriti ponavljanje neuroradiološkog snimanja (CT ili MR) svaka 2 – 3 dana ako bolesnik ima perzistentnu neurotoksičnost ≥ 3. stupnja. - Pratiti bolesnike prema procjeni liječnika nakon sljedeće doze lijeka IMDYLLTRA^c.
4. stupanj	ICE rezultat 0 ^b (bolesnik se ne može probuditi i ne može izvesti ICE) i/ili stupor ili koma i/ili produljeni životno ugrožavajući napad (> 5 minuta) ili repetitivni klinički ili električni napadi bez povratka na početno stanje između napada i/ili difuzni cerebralni edem na neuroradiološkim snimkama, decerebracijski ili dekortikacijski položaj ili papiloedem, kljenut VI. moždanog živca ili Cushingova trijada.	Trajno prekinuti primjenu lijeka IMDYLLTRA.	- Njega na JIL-u. - Razmotriti mehaničku ventilaciju za zaštitu dišnih puteva. - Visoke doze kortikosteroida poput metilprednizolona^d 1000 mg/dan u podijeljenim dozama intravenski tijekom 3 dana. - Razmotriti ponavljanje neuroradiološkog snimanja (CT ili MR) svaka 2 – 3 dana ako bolesnik ima perzistentnu neurotoksičnost ≥ 3. stupnja. - Liječiti konvulzivni status epilepticus prema smjernicama ustanove.

^a ICANS utvrđen na temelju usuglašenih kriterija Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT*) (2019.).

^b Ako se bolesnik može razbuditi i podvrgnuti procjeni encefalopatije povezane s imunskim efektorskim stanicama (engl. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE*), procijeniti: orijentaciju (orijentiran u odnosu na godinu, mjesec, grad, bolnicu = 4 boda), imenovanje (imenuje 3 predmeta, npr. pokazuje na sat, olovku, gumb = 3 boda); izvršavanje naredbi (npr. „pokaži mi 2 prsta” ili „zatvori oči i isplazi jezik” = 1 bod); pisanje (sposobnost pisanja standardne rečenice = 1 bod) i pažnju (broji unatrag od 100 po 10 = 1 bod). Ako se bolesnik ne može razbuditi i podvrgnuti procjeni ICE-a (4. stupanj ICANS-a) = 0 bodova.

^c Vidjeti tablicu 3 za preporuke o ponovnom započinjanju liječenja lijekom IMDYLLTRA nakon odgoda doze.

^d Postupno smanjivati doze steroida prema standardnim smjernicama za liječenje.

CT = računalna tomografija; EEG = elektroencefalogram; JIL = jedinica intenzivnog liječenja; MR = magnetska rezonancija

Neutropenija i druge nuspojave

Neutropeniju i druge nuspojave treba liječiti u skladu s tablicom 6.

Tablica 6. Preporučeni prekidi liječenja lijekom IMDYLLTRA kod zbrinjavanja drugih nuspojava^{a,b}

Nuspojave	Težina ^a	Prilagodba doze ^b
Neutropenija (vidjeti dio 4.4)	1. i 2. stupanj	Prekid liječenja nije potreban.
	3. stupanj	Prekinuti liječenje lijekom IMDYLLTRA na najmanje 3 dana i do poboljšanja na ≤ 2. stupanj, zatim nastaviti liječenje lijekom IMDYLLTRA. Razmotriti primjenu čimbenika stimulacije rasta granulocita (G-CSF).
	4. stupanj	- Prekinuti liječenje lijekom IMDYLLTRA na najmanje 3 dana i do poboljšanja na ≤ 2. stupanj, zatim nastaviti liječenje lijekom IMDYLLTRA. - Ako događaj traje > 7 dana ili se događaj 4. stupnja ponovi, trajno prekinuti liječenje lijekom IMDYLLTRA. Razmotriti primjenu čimbenika stimulacije rasta granulocita (G-CSF).
Hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.4) ^c	3. stupanj Povećani ALT ili AST ili bilirubin	Privremeno obustaviti primjenu lijeka IMDYLLTRA do oporavka na ≤ 1. stupanj.
	4. stupanj Povećani ALT ili AST ili bilirubin	Trajno prekinuti primjenu lijeka IMDYLLTRA.
	AST ili ALT $> 3 \times$ GGN s ukupnim bilirubinom $> 2 \times$ GGN uz odsutnost drugih uzroka	Trajno prekinuti primjenu lijeka IMDYLLTRA.
Druge nuspojave (vidjeti dio 4.8)	3. ili 4. stupanj	Privremeno obustaviti primjenu lijeka IMDYLLTRA do oporavka na ≤ 1 . stupanj ili početnu vrijednost. Razmotriti trajni prekid primjene ako se nuspojava ne povuče unutar 28 dana. Razmotriti trajni prekid primjene u slučaju događaja 4. stupnja.

^a Težina na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*, NCI), Verzija 5.0.

^b Vidjeti tablicu 3 za preporuke o ponovnom započinjanju liječenja lijekom IMDYLLTRA nakon odgoda doze.

^c Za bolesnike koji imaju povišene jetrene enzime na početku ispitivanja, za procjenu hepatotoksičnosti treba koristiti višekratnike vrijednosti na početku ispitivanja.

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; GGN = gornja granica normale

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike (≥ 65 godina).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2). Podaci dostupni za bolesnike s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije ograničeni su. Lijek IMDYLLTRA nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Ne mogu se dati preporuke doze za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Lijek IMDYLLTRA nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Ne mogu se dati preporuke doze za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka IMDYLLTRA u pedijatrijskoj populaciji za liječenje raka pluća malih stanica.

Način primjene

Lijek IMDYLLTRA namijenjen je za intravensku primjenu.

Lijek IMDYLLTRA treba rekonstituirati i dodatno razrijediti prije primjene intravenskom infuzijom.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Infuzijska linija za premedikaciju može se koristiti za lijek IMDYLLTRA. Između primjene preporučenih lijekova za istodobnu primjenu i lijeka IMDYLLTRA treba ispratiti infuzijsku liniju.

Primijeniti cjelokupan sadržaj lijeka IMDYLLTRA kao intravensku infuziju tijekom 1 sata pri konstantnom protoku uz pomoć infuzijske pumpe, vidjeti tablicu 7. Pumpa mora imati mogućnost podešavanja programa, biti neelastomerna, s mogućnošću zaključavanja i opremljena alarmom.

Infuzijska linija mora se pripremiti tako da se ispuni otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) ILI pripremljenom konačnom otopinom lijeka IMDYLLTRA iz vrećice.

Po dovršetku infuzije lijeka IMDYLLTRA, intravensku infuzijsku liniju treba ispirati 3 – 5 minuta otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%).

Tablica 7. Informacije o primjeni tarlatamaba

Trajanje infuzije za 250 ml intravenskog pripravka	Brzina infuzije (ml/sat)
1 sat	250 ml/sat

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

Primjena tarlatamaba povezana je s CRS-om, uključujući životno ugrožavajuće ili smrtne događaje, vidjeti dio 4.8. CRS može biti povezan sa simptomima kao što su pireksija, hipotenzija, hipoksija, umor, tahikardija, glavobolja, zimica, mučnina i povraćanje.

Bolesnike i njegovatelje treba upozoriti na moguć početak CRS-a nakon odlaska iz zdravstvene ustanove te ih uputiti da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju pojave bilo kakvih znakova i simptoma.

Tarlatamab treba primijeniti u zdravstvenoj ustanovi opremljenoj za praćenje i liječenje CRS-a. Prije započinjanja infuzije treba se uvjeriti da je bolesnik euvolemičan. Bolesnike tijekom započinjanja liječenja tarlatamabom treba pomno pratiti radi uočavanja znakova i simptoma CRS-a. Kako bi se smanjio rizik od CRS-a, važno je započeti liječenje tarlatamabom primjenjujući početnu dozu iz tablice 1.

CRS treba liječiti u skladu sa smjernicama u tablici 4.

Sindrom neurotoksičnosti povezane s imunosnim efektorskim stanicama (ICANS)

Primjena tarlatamaba povezana je s ICANS-om, uključujući životno ugrožavajuće ili smrtne događaje, vidjeti dio 4.8. ICANS se može javiti i do nekoliko tjedana nakon primjene tarlatamaba. Nuspojave koje mogu biti povezane s ICANS-om obuhvaćaju glavobolju, encefalopatiju, konfuziju, delirij, napade, ataksiju, neurotoksičnost i tremor. Bolesnike tijekom liječenja tarlatamabom treba pomno pratiti radi uočavanja znakova i simptoma ICANS-a.

Bolesnike i njegovatelje treba upozoriti na moguć početak ICANS-a nakon odlaska iz zdravstvene ustanove te ih uputiti da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju pojave bilo kakvih znakova i simptoma.

ICANS treba liječiti prema preporukama navedenim u tablici 5.

Neutropenija

Primjena tarlatamaba povezana je s neutropenijom, vidjeti dio 4.8. Bolesnike tijekom liječenja tarlatamabom treba pomno pratiti radi uočavanja znakova i simptoma neutropenije.

Neutropeniju treba liječiti u skladu sa smjernicama u tablici 6.

Infekcije

Ozbiljne infekcije, uključujući one životno ugrožavajuće i smrtonosne, prijavljene su u bolesnika liječenih tarlatamabom. Najčešće infekcije obuhvaćaju pneumoniju, infekciju mokraćnog sustava, COVID-19, infekciju gornjeg dišnog sustava, infekciju dišnog sustava, infekciju uzrokovanu gljivicom Candida, oralnu kandidijazu i nazofaringitis.

Bolesnike prije i tijekom liječenja tarlatamabom treba pratiti radi uočavanja znakova i simptoma infekcija.

Preosjetljivost

U bolesnika liječenih tarlatamabom prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući rijetke teške događaje. Klinički znakovi i simptomi preosjetljivosti mogu obuhvaćati, između ostalog, osip i bronhospazam. Tijekom liječenja tarlatamabom bolesnike treba pratiti radi uočavanja znakova i simptoma preosjetljivosti i liječiti ih kako je klinički indicirano. Treba razmotriti privremenu ili trajnu obustavu primjene tarlatamaba na temelju njihove težine, vidjeti tablicu 6 za liječenje drugih nuspojava.

Hepatotoksičnost

Primjena tarlatamaba povezana je s povišenim jetrenim enzimima. Do povišenja jetrenih enzima može doći sa ili bez istodobnog CRS-a.

Jetrene enzime i bilirubin treba pratiti prije liječenja tarlatamabom i prema kliničkoj indiciranosti. Potencijalne toksičnosti treba liječiti u skladu sa smjernicama u tablici 6.

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

U žena reproduktivne dobi potrebno je provjeriti jesu li trudne prije započinjanja liječenja tarlatamabom. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon posljednje doze tarlatamaba (vidjeti dio 4.6).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 0,04 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 1 mg i 0,2 mg u jednoj bočici od 10 mg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Zapocinjanje liječenja tarlatamabom uzrokuje prolazno oslobađanje citokina koji mogu suprimirati enzime CYP450 te može rezultirati povećanom izloženošću istodobnim supstratima CYP enzima. Bolesnike koji istodobno primaju supstrate enzima CYP450, osobito one s uskim terapijskim indeksom, treba pratiti radi uočavanja poznatih nuspojava. Dozu lijeka koji se istodobno primjenjuje treba prilagoditi sukladno potrebi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon liječenja tarlatamabom.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni tarlatamaba u trudnih žena.

Ispitivanje reproduktivne toksičnosti provedeno na miševima primjenom mišje surogatne molekule muS757 pokazalo je transplacentalni prijenos muS757 (vidjeti dio 5.3). Na temelju njegovog mehanizma djelovanja i mogućeg razvoja nuspojava (poput CRS-a) nakon izlaganja tarlatamabu, tarlatamab može imati štetni učinak na fetus kad se primjenjuje u trudnice (vidjeti dio 5.1).

Ne preporučuje se primjena tarlatamaba tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Potrebno je u žena reproduktivne dobi provjeriti jesu li trudne prije započinjanja liječenja tarlatamabom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tarlatamab u majčino mlijeko. Budući da se brojni lijekovi, uključujući protutijela, mogu izlučivati u majčino mlijeko, ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja tarlatamabom i još najmanje 2 mjeseca nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema kliničkih ispitivanja u kojima se procjenjivalo djelovanje tarlatamaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zbog mogućnosti neuroloških događaja povezanih s ICANS-om nakon infuzije tarlatamaba, tarlatamab može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba savjetovati da se u slučaju bilo kakvih neuroloških simptoma suzdrže od vožnje i bavljenja opasnim zanimanjima ili aktivnostima, primjerice rukovanja teškim ili potencijalno opasnim strojevima, sve do povlačenja simptoma.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka IMDYLLTRA procijenjena je u 473 bolesnika s rakom pluća malih stanica (SCLC) koji su primili ciljnu dozu tarlatamaba od 10 mg u monoterapiji u sklopu kliničkih ispitivanja.

Najčešće nuspojave su: CRS (56,7%), smanjen apetit (36,4%), pireksija (31,9%), disgeuzija (31,3%), konstipacija (30,4%), anemija (30,0%), umor (29,8%), mučnina (24,9%), astenija (19,0%), neutropenija (16,9%), hiponatrijemija (16,7%), glavobolja (16,3%), limfopenija (15,6%).

Najčešće ozbiljne nuspojave su CRS (19,7%) i pireksija (4,7%).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti. Učestalost nuspojava temelji se na objedinjenim podacima jednog kliničkog ispitivanja faze 1, jednog kliničkog ispitivanja faze 2 i jednog kliničkog ispitivanja faze 3 provedenih u 473 bolesnika. Medijan trajanja izloženosti bio je 18,0 tjedana (raspon: 0,1 do 175,1 tjedan).

Nuspojave su navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene redoslijedom prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tablica 8. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojava	Svi stupnjevi	≥ 3. stupanj
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija	vrlo često	često
	neutropenija ^{a, c}	vrlo često	često
	limfopenija ^b	vrlo često	vrlo često
	trombocitopenija	često	manje često
	leukopenija	često	manje često
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija	vrlo često	manje često
	mučnina	vrlo često	manje često
	povraćanje	vrlo često	manje često
	proljev	vrlo često	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	vrlo često	manje često
	umor	vrlo često	često
	astenija	vrlo često	često
	zimica	često	nije prijavljeno
Poremećaji imunosnog sustava	sindrom otpuštanja citokina ^c	vrlo često	često
Pretrage	smanjena tjelesna težina	vrlo često	često
	povišena razina alanin aminotransferaze	vrlo često	često
	povišena razina aspartat aminotransferaze	često	često
	smanjen broj bijelih krvnih stanica	često	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	vrlo često	često
	hiponatrijemija	vrlo često	često
	hipokalijemija	vrlo često	često
	hipomagnezijemija	često	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	često	nije prijavljeno

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojava	Svi stupnjevi	≥ 3. stupanj
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija	vrlo često	nije prijavljeno
	glavobolja	vrlo često	nije prijavljeno
	omaglica	često	nije prijavljeno
	sindrom neurotoksičnosti povezane s imunskim efektorskim stanicama ^c	često	manje često
	tremor	često	nije prijavljeno
	neurotoksičnost	manje često	nije prijavljeno
	napadaji	manje često	manje često
	ataksija	manje često	manje često
	encefalopatija	manje često	manje često
Psihijatrijski poremećaji	konfuzno stanje	često	manje često
	delirij	često	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	vrlo često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus	vrlo često	manje često
	osip	često	manje često
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	često	često
	hipertenzija	često	često

^a Obuhvaća smanjen broj neutrofila.

^b Obuhvaća smanjen broj limfocita.

^c Dodatne informacije navedene su u dijelu „Opis odabranih nuspojava”.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

U kliničkim ispitivanjima s objedinjenim sigurnosnim podacima 473 bolesnika s SCLC-om koji su primili lijek IMDYLLTRA 1 mg kao prvu dozu i 10 mg kao drugu i sve sljedeće doze, CRS se pojavio u 56,7% bolesnika, od čega 1. stupnja u 39,3% bolesnika, 2. stupnja u 15,4% bolesnika, 3. stupnja u 1,7% bolesnika, a događaji 4. stupnja u 0,2% bolesnika. Ozbiljni događaji CRS-a prijavljeni su u 19,7% bolesnika. Nakon prve doze lijeka IMDYLLTRA 41,4% bolesnika doživjelo je CRS bilo kojeg stupnja, dok je 34,0% bolesnika doživjelo CRS bilo kojeg stupnja nakon druge doze. Većina događaja CRS-a pojavila se nakon prvih dviju doza te je 8,5% bolesnika doživjelo CRS nakon treće ili neke sljedeće doze. Nakon infuzije 1. dana, 13,7% bolesnika doživjelo je CRS ≥ 2. stupnja. Nakon infuzije 8. dana, 4,4% bolesnika doživjelo je CRS ≥ 2. stupnja. Medijan vremena proteklog od posljednje primljene doze lijeka IMDYLLTRA do prvog nastupa CRS-a bilo je 15,9 sati (raspon: 9,0 do 26,5 sati). U slučaju događaja 1. stupnja koji su uznapredovali na 2. ili viši stupanj, medijan vremena od događaja 1. stupnja do događaja 2. ili višeg stupnja bio je 22,1 sat (interkvartilni raspon: 8,5 – 31,6 sati). Sindrom otpuštanja citokina vodio je do privremenog prekida liječenja i/ili prilagodbe doze u 2,1% bolesnika, a u 0,6% bolesnika do prestanka primjene tarlatamaba.

Smrtni slučajevi CRS-a prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet.

Za informacije o liječenju CRS-a vidjeti dio 4.4.

Sindrom neurotoksičnosti povezane s imunskim efektorskim stanicama (ICANS)

Tarlatamab može uzrokovati ICANS, uključujući životno ugrožavajuće i smrtne događaje.

U kliničkim ispitivanjima s objedinjenim sigurnosnim podacima 473 bolesnika s SCLC-om koji su primali lijek IMDYLLTRA u dozi od 10 mg, ICANS je prijavljen u 4,7% bolesnika. Medijan vremena proteklog od prve doze lijeka IMDYLLTRA do prvog nastupa ICANS-a bio je 9,0 dana (interkvartilni raspon: od 2 do 13 dana). Medijan vremena proteklog do povlačenja ICANS-a bio je 4 dana (interkvartilni raspon: od 2 do 8 dana).

Za informacije o liječenju ICANS-a vidjeti dio 4.4.

Neutropenija

U kliničkim ispitivanjima s objedinjenim sigurnosnim podacima 473 bolesnika s SCLC-om koji su primali lijek IMDYLLTRA u dozi od 10 mg neutropenija se pojavila u 16,9% bolesnika, uključujući 8,2% bolesnika koji su doživjeli događaje 3. ili 4. stupnja. Medijan vremena proteklog od prve doze lijeka IMDYLLTRA do prvog nastupa neutropenije bio je 43 dana (raspon: od 29 do 109 dana). Neutropenija koja je dovela do privremenog prekida primjene doza pojavila se u 3,2% bolesnika, bez ijednog slučaja trajnog prekida liječenja. Liječenje G-CSF-om bilo je neophodno u 6% bolesnika.

Za informacije o liječenju neutropenije vidjeti dio 4.4.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima ocjenjivale su se doze do 100 mg svaka 2 tjedna i 200 mg svaka 3 tjedna. U slučaju predoziranja bolesnika je potrebno pomno pratiti tražeći znakove i simptome nuspojava koje treba liječiti simptomatski uz uvođenje potpornih mjera prema potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, druga monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FX33

Mehanizam djelovanja

Tarlatamab je bispecifični aktivator CD3 T-stanica usmjeren na *delta-like* ligand 3 (DLL3) koji se veže na DLL3 eksprimiran na površini tumorskih stanica i CD3 eksprimiran na površini T-stanica. Bispecifično vezivanje tarlatamaba na T-stanice i na DLL3-pozitivne stanice tumora pokreće aktivaciju T-stanica, proizvodnju upalnih citokina i otpuštanje citotoksičnih proteina, što rezultira preusmjerenom lizom tumorskih stanica.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički odgovor nakon jedne infuzije tarlatamaba bio je karakteriziran redistribucijom i aktivacijom T-stanica te prolaznim povišenim vrijednostima citokina. Periferna redistribucija T-stanica (tj. adhezija T-stanica uz endotel krvnih žila i/ili njihova transmigracija u tkivo) dogodila se

unutar 24 sata nakon početne doze tarlatamaba od 1 mg na 1. dan. Broj T-stanica smanjio se unutar 6 sati nakon infuzije i u većine bolesnika vratio se na početne razine prije sljedeće infuzije 8. dana.

Serumski citokini IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ i TNF- α bili su privremeno povišeni nakon početne doze tarlatamaba od 1 mg na 1. dan. Razine citokina bile su najviše unutar prva 2 dana nakon početka infuzije tarlatamaba te su se općenito vratile na početne razine prije sljedeće infuzije 8. dana. U kasnijim primjenama povišenje razine citokina pojavilo se u manjeg broja bolesnika te je bilo manje izraženo u odnosu na ono povezano s početnom infuzijom 1. dana.

Imunogenost

Protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) otkrivena su često. Nisu zabilježeni dokazi utjecaja ADA-e na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost, ali podaci su još uvijek ograničeni.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje DeLLphi-304

Djelotvornost lijeka IMDYLLTRA ispitivana je u multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (ispitivanje DeLLphi-304). Bolesnici koji ispunjavaju uvjete morali su imati SCLC s progresijom bolesti nakon 1. režima liječenja temeljenog na platini. U regijama u kojim standardno liječenje (engl. *standard of care*, SOC) za sistemsko liječenje prve linije u bolesnika s proširenim stadijem bolesti uključuje kemoterapiju temeljenu na platini u kombinaciji s PD-(L)1 inhibitorom, bolesnici su morali biti bez odgovora na inhibitor PD-(L)1 u sklopu prve linije liječenja ili su morali biti neprikladni za liječenje inhibitorom PD-(L)1. Uz navedeno, bolesnici su morali imati ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionalni status 0 – 1 te najmanje jednu mjerljivu leziju prema kriterijima za ocjenjivanje odgovora u liječenju solidnih tumora (RECIST v1.1). Iz ispitivanja su isključeni bolesnici sa simptomatskim metastazama u mozgu ili aktivnom imunodeficijencijom.

Ukupno je 509 bolesnika uključeno i randomizirano 1:1 za liječenje lijekom IMDYLLTRA odnosno SOC kemoterapijom. 254 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala lijek IMDYLLTRA s početnom dozom od 1 mg 1. dana 1. ciklusa nakon čega su slijedile doze od 10 mg 8. dana, 15. dana te svaka 2 tjedna nakon toga u sklopu 28-dnevnog ciklusa do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. SOC kemoterapije obuhvaćale su topotekan (n = 185), lurbinektedin (n = 47) i amrubicin (n = 23). Randomizacija je stratificirana prema prethodnoj izloženosti anti-PD-(L)1 terapiji (da ili ne), statusu osjetljivosti na platinu (interval bez kemoterapije ≥ 180 dana, < 180 do ≥ 90 dana ili < 90 dana), prisutnosti (prethodnoj ili aktualnoj) metastaza u mozgu (da ili ne) i standardnom liječenju (topotekan/amrubicin naspram lurbinektedina). Liječenje je nastavljeno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Procjene tumora vršene su svakih 6 tjedana tijekom prvih 48 tjedana te svakih 12 tjedana nakon toga.

Početne demografske značajke ispitivane populacije i značajke bolesti u njoj bile su: medijan dobi od 65 godina (raspon: od 20 do 86 godina); 41,3% u dobi od 65 do 74; 10,8% u dobi od 75 ili stariji; 69% muškarci; 57,2% bijelci i 40,1% azijati; 32% s ECOG funkcionalnim statusom 0 i 67,2% s ECOG funkcionalnim statusom 1; 91% bolesnika imalo je metastatsku bolest na početku ispitivanja; 44,8% imalo je metastaze na mozgu na početku ispitivanja; 35,2% imalo je metastaze u jetri na početku ispitivanja. 68,8% bolesnika bili su bivši pušači; 20,6% bili su aktivni pušači, 10,6% nikad nije pušilo. Svi bolesnici primili su najmanje 1 prethodnu liniju kemoterapije temeljene na platini (raspon: od 1 do 3 linije); 97,6% bolesnika prethodno je primilo 1 liniju liječenja; 70,7% prethodno je liječeno primjenom anti-PD-(L)1 terapije; 223 bolesnika (43,8%) imalo je interval bez kemoterapija < 90 dana nakon završetka prve linije terapije temeljene na platini, dok je 286 bolesnika (56,2%) imalo interval bez kemoterapija od ≥ 90 dana.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Ključne sekundarne mjere ishoda bile su preživljenje bez progresije (engl. *progression-free survival*, PFS) na temelju procjene ispitivača prema kriterijima za ocjenu odgovora u liječenju solidnih tumora (RECIST v1.1) i odabrani ishodi prema prijavama bolesnika. Dodatne mjere ishoda uključivale su ukupnu stopu

odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) na temelju procjene ispitivača prema kriterijima RECIST v1.1.

Bolesnici su primili medijan od 5 ciklusa lijeka IMDYLLTRA (raspon: od 1 do 19 ciklusa) i medijan od 4 ciklusa SOC liječenja (raspon: od 1 do 21 ciklus).

Rezultati djelotvornosti ukratko su navedeni u tablici 9 i na slici 1. Medijan trajanja praćenja (95% CI) OS-a bio je 11,2 mjeseca (10,4; 12,1) u skupini koja je primala tarlatamab i 11,7 mjeseci (10,6; 12,3) u skupini liječenoj SOC kemoterapijom. Medijan trajanja praćenja (95% CI) PFS-a bio je 11,0 (8,5; 11,2) mjeseca za tarlatamab i 9,7 (8,4; 11,1) mjeseci za SOC kemoterapiju.

Tablica 9. Rezultati djelotvornosti u bolesnika sa SCLC-om u ispitivanju DeLLphi-304

Parametar djelotvornosti	IMDYLLTRA (N = 254)	Standardno liječenje (N = 255)
Ukupno preživljenje (OS)		
Smrti (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Medijan ^a mjeseci (95% CI)	13,6 (11,1; NP)	8,3 (7,0; 10,2)
Omjer hazarda ^b (95% CI)	0,60 (0,47; 0,77)	
p-vrijednost (stratificirani log-rang)	< 0,001	
Preživljenje bez progresije (PFS) ^c		
Događaji (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Medijan ^a mjeseci (95% CI)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
Omjer hazarda ^b (95% CI)	0,72 (0,59; 0,88)	
p-vrijednost (stratificirani log-rang)	< 0,001	
Ukupna stopa odgovora (ORR) ^c		
ORR, %	35,0	20,4

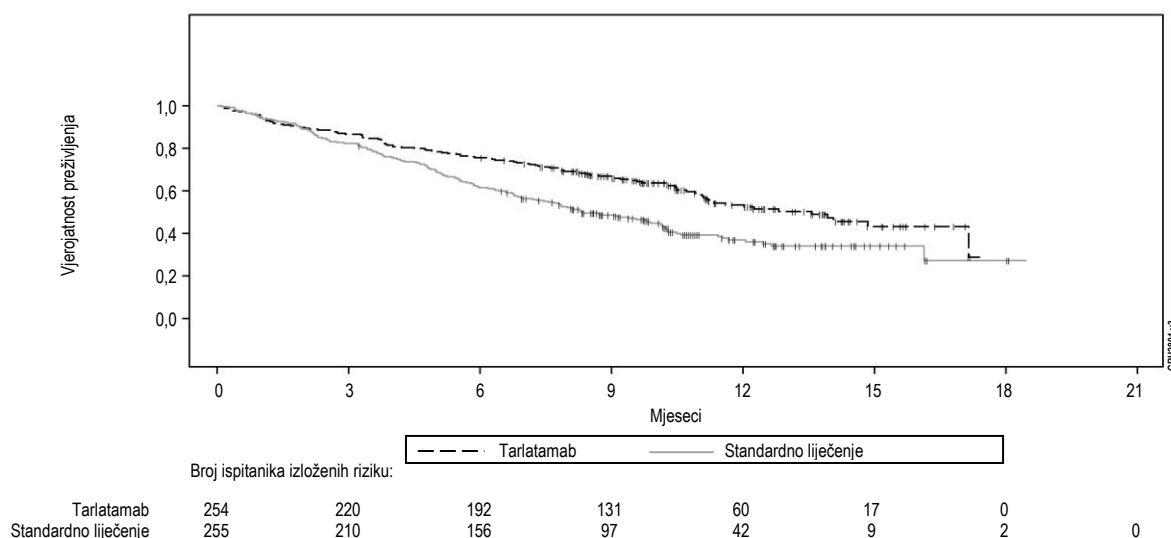
^a Prema procjenama po Kaplan-Meieru.

^b Omjer hazarda na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda.

^c PFS, ORR na temelju ocjene ispitivača prema kriterijima RECIST v1.1.

CI = interval pouzdanosti; N = broj; NP = ne može se procijeniti

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja (ITT))



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tarlatamaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju raka pluća malih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izvršene su farmakokinetičke (PK) analize populacije liječene tarlatamabom u odraslih ispitanika s prethodno liječenim uznapredovalim SCLC-om ($n = 702$) kako bi se ustanovilo vremensko kretanje koncentracija tarlatamaba u serumu nakon intravenske primjene, kako bi se kvantificirala interindividualna varijabilnost te kako bi se ocijenili učinci kovarijata specifičnih za pojedine ispitanike na PK parametre tarlatamaba.

Vršna koncentracija lijeka u serumu ($C_{\max}$), najniža koncentracija lijeka u serumu (C_{trough}) i površina pod krivuljom koncentracija u serumu – vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže (AUC_{tau}) tarlatamaba rasle su proporcionalno dozi u ocjenjivanom rasponu doziranja od 1 mg do 100 mg svaka 2 tjedna (10 puta više od preporučene doze). Vrijednosti približne izloženosti tarlatamabu u serumu u stanju dinamičke ravnoteže postizale su se do 15. dana 2. ciklusa.

Distribucija

Tipična vrijednost (interindividualni CV%) za središnji volumen distribucije je 3,23 l (38%), a volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 8,19 l procijenjeno na temelju populacijske analize PK.

Biotransformacija

Metabolički put tarlatamaba nije okarakteriziran. Kao i drugi proteinski lijekovi, očekuje se da će se tarlatamab razgraditi u male peptide i aminokiseline kataboličkim putem.

Eliminacija

Sistemska klirens (interindividualni CV%) bio je 0,728 l/dan (34%), a terminalni poluvijek eliminacije bio je približno 10,6 dana u ispitanika sa SCLC-om prema populacijskoj analizi PK.

Posebne populacije

Nisu opažene značajne razlike u klirensu tarlatamaba na temelju dobi (raspon: 20 – 86 godina), tjelesne težine (raspon: 35 – 149 kg), spola, rase, blagog ili umjerenog oštećenja bubrežne funkcije ($eGFR \geq 30$ ml/min) ili blagog oštećenja jetrene funkcije (ukupni bilirubin $\leq$ gornje granice normalnog (GGN) i $AST > GGN$). Dostupni su ograničeni podaci o bolesnicima s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, dok nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene i teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

Genotoksičnost i karcinogenost

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti ni karcinogenosti tarlatamaba.

Poremećaj plodnosti

Nisu provedena ispitivanja u kojima bi se ocjenjivao učinak tarlatamaba na plodnost.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Ispitivanje reproduktivne toksičnosti provedeno na miševima uz uporabu mišje surogatne molekule muS757 pokazalo je transplacentni prijenos molekule muS757 bez induciranja embriofetalne toksičnosti ili teratogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

glutamatna kiselina

saharoza

polisorbat 80 (E433)

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Otopina (stabilizator)

citratna kiselina hidrat (E330)

lizinklorid

polisorbat 80 (E433)

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine.

Razrijeđena otopina za intravensku infuziju (vrećica za infuziju)

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 28 dana na temperaturama 2 °C do 8 °C i 8 sati pri 20 °C do 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri 2 °C do 8 °C, osim ako je postupak rekonstitucije i razrjeđivanja izvršen u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lijek IMDYLLTRA je dostupna u dva pakiranja. Svako pakiranje lijeka IMDYLLTRA sadrži 1 bočicu praška za koncentrat za otopinu za infuziju i 2 bočice otopine (stabilizator).

IMDYLLTRA 1 mg prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju

- 1 mg tarlatamaba u prašku u staklenoj bočici tipa 1 s elastomernim čepom, aluminijskim zatvaračem i sivom „flip-off” kapicom
- 7 ml otopine u staklenoj bočici tipa 1 s elastomernim čepom, aluminijskim zatvaračem i sivom „flip-off” kapicom

IMDYLLTRA 10 mg prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju

- 10 mg tarlatamaba u prašku u staklenoj bočici tipa 1 s elastomernim čepom, aluminijskim zatvaračem i narančastom „flip-off” kapicom
- 7 ml otopine u staklenoj bočici tipa 1 s elastomernim čepom, aluminijskim zatvaračem i bijelom „flip-off” kapicom

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Aseptična priprema

Aseptična tehnika pri pripremi otopine za infuziju mora se strogo poštovati jer bočice tarlatamaba ne sadrže antimikrobne konzervanse.

Druge upute

- **Lijeka IMDYLLTRA rekonstituira se vodom za injekcije. Ne smije se upotrebljavati otopina (stabilizator) za rekonstituciju lijeka IMDYLLTRA.** Otopina (stabilizator) upotrebljava se za oblaganje vrećice za infuziju prije dodavanja rekonstruiranog lijeka IMDYLLTRA kako ne bi došlo do adsorpcije lijeka IMDYLLTRA na stijenke vrećice za infuziju i infuzijsku liniju.
- Vrećice za infuziju koje se sastoje od etilvinilacetata (EVA), poliolefina i poli(vinilklorida) (PVC) dokazano su kompatibilne s tarlatamabom pod navedenim uvjetima primjene.
- Materijali infuzijske linije i katetera koji sadrže poliolefin, PVC i poliuretan dokazano su kompatibilni s tarlatamabom pod navedenim uvjetima primjene.
- Uporaba uređaja za prijenos lijeka u zatvorenom sustavu (engl. *Closed System Transfer Device*, CSTD) ne preporučuje se zbog mogućeg rizika od medikacijskih pogrešaka. Ispitivanje kompatibilnosti CSTD-a s nastavkom za bočicu i lijeka IMDYLLTRA nije provedeno.

Priprema otopine za infuziju

Rekonstitucija tarlatamaba

Tablica 10. Volumen vode za injekcije potreban za rekonstituciju lijeka IMDYLLTRA^a

Jačina bočice lijeka IMDYLLTRA	Količina vode za injekcije potrebna za rekonstituciju lijeka IMDYLLTRA	Konačna koncentracija
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Svaka bočica sadrži suvišak kako bi se omogućilo izvlačenje 1,1 ml (bočica od 1 mg) odnosno 4,2 ml (bočica od 10 mg) nakon rekonstitucije kojom se osigurava isporuka lijeka u navedenoj koncentraciji sukladno deklariranoj jačini na bočici.

1. Prenijeti potrebni volumen vode za injekcije (vidjeti tablicu 10) u bočicu s tarlatamabom kako bi se dobila konačna koncentracija tarlatamaba od 0,9 mg/ml (bočica od 1 mg) ili 2,4 mg/ml (bočica od 10 mg). Vodu usmjeriti niz stijenke bočice lijeka IMDYLLTRA, a ne izravno u liofilizirani prašak.
 - **Otopina (stabilizator) ne smije se upotrebljavati za rekonstituciju lijeka IMDYLLTRA.**
2. Nježnim kružnim pokretima promiješati sadržaj. **Ne tresti.**
3. Vizualno provjeriti je li otopina bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago žuta. **Ne smije** se koristiti ako je otopina zamućena ili sadrži čestice.

Priprema infuzijske vrećice s lijekom IMDYLLTRA

Tablica 11. Vodič za pripremu jednosatne infuzije

Jačina bočice lijeka IMDYLLTRA	Doza lijeka IMDYLLTRA	Volumen otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) koji treba izvući iz vrećice za infuziju	Volumen otopine (stabilizator) za dodavanje u vrećicu za infuziju	Volumen rekonstituiranog lijeka IMDYLLTRA za dodavanje u vrećicu za infuziju
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Napomena: konačne koncentracije za bočice različitih jačina NISU jednake nakon rekonstitucije.

1. Upotrijebiti vrećicu za infuziju s 250 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%).
2. Izvući potreban volumen otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) iz vrećice za infuziju i baciti je (vidjeti tablicu 11). Zanimati eventualni suvišak volumena u vrećici za infuziju.
3. Dodati otopinu (stabilizator).
 - Za oblaganje vrećice za infuziju prenijeti 13 ml otopine (stabilizator) u vrećicu za infuziju koja sadrži otopinu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%).
 - Nježno promiješati sadržaj vrećice kako bi se izbjeglo stvaranje pjene. **Ne tresti.**
4. Dodati rekonstituirani lijek IMDYLLTRA.
 - Prenijeti potrebni volumen rekonstituiranog lijeka IMDYLLTRA u stabiliziranu infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) i otopinu (stabilizator). Vidjeti tablicu 11.
 - Nježno promiješati sadržaj vrećice kako bi se izbjeglo stvaranje pjene. **Ne tresti.**
5. Ukloniti zrak iz vrećice za infuziju uz pomoć prazne štrcaljke kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.
6. Ispuniti infuzijsku liniju otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) ili pripremljenom konačnom otopinom lijeka IMDYLLTRA iz vrećice za infuziju.

Vrijeme čuvanja lijeka u primjeni, sukladno dijelu 6.3, uključuje cjelokupno dopušteno vrijeme čuvanja od trenutka rekonstitucije prve bočice do završetka primjene. Nakon vađenja iz hladnjaka pričekati da vrećica za infuziju postigne sobnu temperaturu i dovršiti primjenu razrijeđene IMDYLLTRA otopine za infuziju unutar dopuštenog vremena čuvanja na sobnoj temperaturi (uključuje vrijeme primjene infuzije). Ako se pripremljena vrećica za infuziju tarlatamaba ne primijeni unutar navedenih vremenskih rokova i temperatura, mora se baciti; ne smije se ponovno vraćati u hladnjak.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka IMDYLLTRA u promet u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora usuglasiti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, oblike distribucije i sve druge aspekte programa, s nacionalnim nadležnim tijelom.

Cilj je edukacijskog programa pružiti upute bolesniku/njegovatelju o važnim poznatim rizicima sindroma otpuštanja citokina (CRS) i sindroma neurotoksičnosti povezane s imunosnim efektorskim stanicama (ICANS) koji su povezani s lijekom IMDYLLTRA.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svim državama članicama u kojima je lijek IMDYLLTRA u prometu svi bolesnici/njegovatelji kod kojih se očekuje korištenje lijeka IMDYLLTRA imaju pristup ili dobiju karticu za bolesnika. Kartica za bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Opis ključnih znakova i simptoma CRS-a i ICANS-a.
- Opis kada treba zatražiti hitnu medicinsku pomoć nadležnog zdravstvenog radnika ili hitne službe u slučaju pojave znakova i simptoma CRS-a ili ICANS-a.
- Podsjetnik da bolesnik treba ostati u blizini zdravstvene ustanove tijekom 24 sata od početka svake infuzije lijeka IMDYLLTRA na 1. dan i 8. dan, uz pratnju njegovatelja.
- Kontakt podaci liječnika koji je propisao lijek.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

IMDYLLTRA 1 mg prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju
tarlatamab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s praškom sadrži 1 mg tarlatamaba.
Nakon rekonstitucije vodom za injekcije jedna bočica sadrži 0,9 mg/ml tarlatamaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: saharoza, polisorbit 80 (E433), glutamatna kiselina i natrijev hidroksid.
Otopina (stabilizator): citratna kiselina hidrat (E330), lizinklorid, polisorbit 80 (E433), natrijev hidroksid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju
1 bočica s praškom
2 bočice s otopinom (stabilizator). Dodaje se isključivo u vrećicu s otopinom natrijevog klorida.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne tresti rekonstituiranu otopinu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2033/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA S PRAŠKOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

IMDYLLTRA 1 mg prašak za koncentrat
tarlatamab
i.v. nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

IMDYLLTRA 10 mg prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju
tarlatamab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s praškom sadrži 10 mg tarlatamaba.
Nakon rekonstitucije vodom za injekcije jedna bočica sadrži 2,4 mg/ml tarlatamaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: saharoza, polisorbit 80 (E433), glutamatna kiselina i natrijev hidroksid.
Otopina (stabilizator): citratna kiselina hidrat (E330), lizinklorid, polisorbit 80 (E433), natrijev hidroksid i voda za injekcije.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju
1 bočica s praškom
2 bočice s otopinom (stabilizator). Dodaje se isključivo u vrećicu s otopinom natrijevog klorida.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne tresti rekonstituiranu otopinu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2033/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA S PRAŠKOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

IMDYLLTRA 10 mg prašak za koncentrat
tarlatamab
i.v. nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S OTOPINOM (STABILIZATOR)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otopina (stabilizator)
IMDYLLTRA

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

7 ml

6. DRUGO

Dodaje se isključivo u vrećicu s otopinom natrijevog klorida.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

IMDYLLTRA 1 mg prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju IMDYLLTRA 10 mg prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju tarlatamab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je IMDYLLTRA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek IMDYLLTRA
3. Kako primjenjivati lijek IMDYLLTRA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek IMDYLLTRA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je IMDYLLTRA i za što se koristi

Lijek IMDYLLTRA sadrži djelatnu tvar tarlatamab. Pripada skupini lijekova koji se zovu antineoplastici, a ciljaju stanice raka.

Lijek IMDYLLTRA koristi se za liječenje odraslih osoba s rakom pluća malih stanica (SCLC) koji se proširio na cjelokupna pluća i/ili na druge dijelove tijela (prošireni stadij SCLC-a). Koristi se u odraslih osoba s rakom koji ne odgovara ili je prestao odgovarati na liječenje kemoterapijom temeljenom na platini.

Lijek IMDYLLTRA različit je od kemoterapije. Tarlatamab, aktivna tvar u lijeku IMDYLLTRA, surađuje s Vašim imunim sustavom na pronalaženju i uništavanju stanica raka pluća malih stanica. Djeluje tako što povezuje protein DLL3 koji se nalazi na stanicama raka s proteinom CD3 koji se nalazi na T-stanicama. T-stanice su vrsta bijelih krvnih stanica. Njihovim povezivanjem tarlatamab aktivira T-stanice i potiče ih da otpuštaju tvari koje ubijaju stanice raka.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek IMDYLLTRA

Nemojte primjenjivati lijek IMDYLLTRA

- ako ste alergični na tarlatamab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite lijek IMDYLLTRA.

Upozorenja i mjere opreza

Tarlatamab može uzrokovati ozbiljne nuspojave poput onih navedenih u nastavku. Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku prije nego što primite lijek IMDYLLTRA.

Odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako doživite bilo što od sljedećeg dok primete lijek IMDYLLTRA jer će navedene simptome možda trebati liječiti:

- **Sindrom otpuštanja citokina (CRS) događa se kad Vaše tijelo u krv otpušta tvari koje se zovu citokini. CRS je vrlo čest i može biti životno ugrožavajući ili smrtonosan. Obratite se svom liječniku ili odmah zatražite liječničku pomoć ako doživite bilo koje znakove ili simptome CRS-a, uključujući sljedeće:**
 - vrućica
 - nedostatak zraka, problemi s disanjem
 - brzi ili nepravilni otkucaji srca (palpitacije)
 - omaglica
 - glavobolja
 - zimica
 - mučnina
 - povraćanje.
- **Sindrom neurotoksičnosti povezane s imunosnim efektorskim stanicama (ICANS) životno je ugrožavajuće i potencijalno smrtonosno stanje koje pogađa mozak i živčani sustav. Ti se problemi mogu pojaviti danima ili tjednima nakon što primete lijek IMDYLLTRA. Obratite se svom liječniku ili odmah zatražite liječničku pomoć ako doživite bilo koje znakove ili simptome ICANS-a, uključujući sljedeće:**
 - problemi s govorom
 - gubitak pamćenja
 - izmijenjeno ili smanjeno stanje svijesti
 - smetenost
 - osjećaj dezorijentiranosti ili nesposobnost jasnog razmišljanja (delirij)
 - napadaji
 - gubitak ravnoteže ili koordinacije (ataksija)
 - slabost ili utrnulost ruku i nogu
 - tresenje šaka ili udova (tremor)
 - glavobolja.
- **Nizak broj neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcija (neutropenija). Obratite se svom liječniku ili odmah zatražite liječničku pomoć ako doživite bilo koje znakove ili simptome infekcije, uključujući sljedeće:**
 - zimica ili drhtanje
 - osjećaj topline
 - visoka tjelesna temperatura.
- **Alergijske reakcije (preosjetljivost) uključujući prekomjerne i produljene kontrakcije mišića dišnih putova koje uzrokuju otežano disanje (bronhospazam). Obratite se svom liječniku ili odmah zatražite liječničku pomoć ako doživite bilo koje znakove ili simptome alergijskih reakcija, uključujući sljedeće:**
 - osip
 - teškoće s disanjem.

Vaš liječnik ili medicinska sestra pratit će Vas tijekom i nakon infuzije zbog moguće pojave znakova i simptoma tih reakcija te će Vas i Vašeg njegovatelja informirati o znakovima i simptomima CRS-a i ICANS-a.

Djeca i adolescenti

Lijek IMDYLLTRA nije ispitivan u djece ni u adolescenata. Liječenje lijekom IMDYLLTRA ne preporučuje se u bolesnika mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i IMDYLLTRA

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i kontracepcija

Recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Lijek IMDYLLTRA ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće. To je zato što učinak lijeka IMDYLLTRA u trudnih žena nije poznat. Ako ste žena u reproduktivnoj dobi, Vaš će liječnik ili medicinska sestra provjeriti jeste li trudni prije početka uzimanja lijeka IMDYLLTRA.

Recite svom liječniku ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom IMDYLLTRA. Vaš će liječnik možda morati porazgovarati s Vama o mogućim rizicima.

Ako ste u reproduktivnoj dobi, morate upotrebljavati učinkovitu kontracepciju (mjere kontrole začeća) tijekom liječenja lijekom IMDYLLTRA i 2 mjeseca nakon posljednje doze. Razgovarajte sa svojim liječnikom o prikladnim metodama kontracepcije.

Ne smijete dojiti za vrijeme liječenja lijekom IMDYLLTRA i još najmanje 2 mjeseca nakon posljednje doze. Nije poznato izlučuju li se sastojci lijeka IMDYLLTRA u majčino mlijeko. Recite svom liječniku ako dojite ili namjeravate dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek IMDYLLTRA može značajno utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. To je zbog simptoma koji mogu biti uzrokovani sindromom neurotoksičnosti povezane s imunosnim efektorskim stanicama (ICANS). Ako doživite nuspojave koje utječu na živčani sustav poput omaglice, napadaja i smetenosti nakon infuzije lijeka IMDYLLTRA, izbjegavajte vožnju, rukovanje teškim i potencijalno opasnim strojevima i bavljenje opasnim zanimanjima ili aktivnostima do povlačenja tih simptoma.

IMDYLLTRA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

IMDYLLTRA sadrži polisorbat

Ovaj lijek sadrži 0,04 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 1 mg i 0,2 mg u jednoj bočici od 10 mg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek IMDYLLTRA

Kako se lijek IMDYLLTRA daje

Lijek IMDYLLTRA dat će Vam Vaš liječnik ili medicinska sestra infuzijom u venu tijekom jednog sata.

Primit ćete dozu od 1 mg lijeka IMDYLLTRA 1. dana. Punu terapijsku dozu lijeka IMDYLLTRA od 10 mg primit ćete 8. dana, 15. dana te potom svaka 2 tjedna.

Unutar jednog sata prije primanja prvih dviju doza lijeka IMDYLLTRA dobit ćete jednu vrstu lijekova koja se zove kortikosteroidi, a pomaže smanjiti rizik od pojave CRS-a. Dobit ćete je infuzijom u venu. Nakon prvih dviju doza lijeka IMDYLLTRA možda ćete dobiti i infuziju tekućina u venu.

Vaš će liječnik odlučiti koliko se dugo trebate liječiti lijekom IMDYLLTRA.

Vaš liječnik može odgoditi ili potpuno prekinuti liječenje lijekom IMDYLLTRA ako razvijete CRS, neurološke probleme ili bilo kakve druge teške nuspojave.

Praćenje nakon infuzije lijeka IMDYLLTRA

Vaš će Vas liječnik pratiti 6 do 8 sati od početka infuzije lijeka IMDYLLTRA 1. i 8. dana u zdravstvenoj ustanovi. Liječnik će Vas obavijestiti ako je potrebno dulje praćenje. Liječnik ili medicinska sestra pratit će Vas zbog mogućih znakova i simptoma CRS-a i nuspojava koje utječu na živčani sustav tijekom liječenja lijekom IMDYLLTRA, kao i zbog drugih mogućih nuspojava, te će Vas liječiti prema potrebi. Ako razvijete znakove ili simptome CRS-a ili neurološke probleme tijekom liječenja lijekom IMDYLLTRA, možda će Vas trebati hospitalizirati.

Treballi biste planirati zadržavanje u blizini zdravstvene ustanove tijekom sljedeća 24 sata od početka svake infuzije lijeka IMDYLLTRA 1. i 8. dana te imati svojega njegovatelja uza se.

Što se tiče svih sljedećih infuzija, liječnik će Vas obavijestiti o tome koliko Vas dugo treba pratiti nakon infuzije lijeka IMDYLLTRA.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite liječnika ako Vam se dogodi bilo koja od sljedećih nuspojava:

- **vrlo često:** nagli i teški upalni sindrom sa simptomima kao što je vrućica, zimica, niska razina kisika u krvi, glavobolja, snižen krvni tlak, mučnina ili povraćanje – to mogu biti znakovi sindroma otpuštanja citokina (CRS).
- **često:** tresenje (ili tremor), smetenost, poremećaji moždane funkcije (encefalopatija), poteškoće s govorom (afazija), napadaji (konvulzije) – to mogu biti znakovi sindroma neurotoksičnosti povezane s imunim efektorskim stanicama (ICANS).

Ostale moguće nuspojave

Kod primjene lijeka IMDYLLTRA prijavljene su sljedeće ostale nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 od 10 osoba):

- smanjen apetit
- vrućica (pireksija)
- loš okus u ustima (disgeuzija)
- konstipacija
- smanjene razine crvenih krvnih stanica (anemija)
- umor
- mučnina
- tjelesna slabost ili nedostatak energije (astenija)
- glavobolja
- smanjene razine neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcija (neutropenija)
- smanjene razine limfocita, vrste bijelih krvnih stanica (limfopenija)
- smanjena tjelesna težina
- povraćanje
- suh ili produktivan kašalj, nedostatak zraka (dispneja)
- proljev
- povišene razine jetrenih enzima (povišene razine alanin aminotransferaze)
- svrbež (pruritus)
- niske razine natrija u krvi (hiponatrijemija)
- niske razine kalija u krvi (hipokalijemija)

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba):

- povišene razine jetrenih enzima (povišene razine aspartat aminotransferaze)
- niske razine magnezija u krvi (hipomagnezijemija)
- omaglica
- osip
- smanjene razine krvnih pločica, sastojaka krvi koji pomažu pri zgrušavanju krvi (trombocitopenija)
- snižen krvni tlak
- povišen krvni tlak
- bol u mišićima (mialgija)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica
- smanjene razine određenih bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- zimica
- smetenost (konfuzno stanje)
- tresenje šaka i udova (tremor)
- dezorijentiranost (delirij)

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba):

- promjene u normalnoj aktivnosti živčanog sustava (neurotoksičnost)
- napadaji
- gubitak ravnoteže ili koordinacije (ataksija)
- problemi s govorom, gubitak pamćenja, promjene osobnosti (encefalopatija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek IMDYLLTRA

Lijek IMDYLLTRA čuvat će zdravstveni radnici u bolnici ili zdravstvenoj ustanovi.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice

- Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C).
- Ne zamrzavati.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljen lijek IMDYLLTRA (vrećica za infuziju)

- Kad postigne sobnu temperaturu (od 20 °C do 25 °C), ne čuvati dulje od 8 sati.
- Kad se čuva u hladnjaku (od 2 °C do 8 °C), vrećica za infuziju mora se upotrijebiti u roku od 28 dana.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što IMDYLLTRA sadrži

- Djelatna tvar je tarlatamab.

- IMDYLLTRA 1 mg: jedna bočica sadrži 1 mg tarlatamaba. Rekonstitucija vodom za injekcije rezultira konačnom koncentracijom tarlatamaba od 0,9 mg/ml.
- IMDYLLTRA 10 mg: jedna bočica sadrži 10 mg tarlatamaba. Rekonstitucija vodom za injekcije rezultira konačnom koncentracijom tarlatamaba od 2,4 mg/ml.
- Ostali sastojci praška su glutamatna kiselina, saharoza, polisorbit 80 i natrijev hidroksid (pogledajte dio 2).
- Otopina (stabilizator) sadrži citratnu kiselinu hidrat, lizinklorid, polisorbit 80, natrijev hidroksid i vodu za injekcije (pogledajte dio 2).

Kako IMDYLLTRA izgleda i sadržaj pakiranja

IMDYLLTRA je prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju. Jedno pakiranje sadrži 1 staklenu bočicu s praškom i 2 bočice sa 7 ml otopine (stabilizator).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilnius 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

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

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, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Preporučeni raspored doziranja lijeka IMDYLLTRA sastoji se od početne doze od 1 mg 1. dana, nakon čega slijedi doza od 10 mg 8. i 15. dana te svaka 2 tjedna nakon toga (vidjeti tablicu 1). Infuzija lijeka IMDYLLTRA treba trajati 1 sat, uz brzinu infuzije od 250 ml/sat.

Tablica 1. Preporučeni raspored doziranja lijeka IMDYLLTRA

Doza lijeka IMDYLLTRA	
1. dan	1 mg
8. dan	10 mg
15. dan te svaka 2 tjedna nakon toga	10 mg

Lijek IMDYLLTRA treba rekonstituirati i dodatno razrijediti prije primjene intravenskom infuzijom.

Lijek IMDYLLTRA treba rekonstituirati vodom za injekcije. Bočice lijeka IMDYLLTRA ne smiju se rekonstituirati otopinom (stabilizator).

Upute za rekonstituciju i razrjeđivanje lijeka prije primjene nalaze se u nastavku.

Aseptična priprema

Aseptična tehnika pri pripremi otopine za infuziju mora se strogo poštovati jer bočice tarlatamaba ne sadrže antimikrobne konzervanse.

Druge upute

- **Lijeka IMDYLLTRA rekonstituira se vodom za injekcije. Ne smije se upotrebljavati otopina (stabilizator) za rekonstituciju lijeka IMDYLLTRA.** Otopina (stabilizator) upotrebljava se za oblaganje vrećice za infuziju prije dodavanja rekonstruiranog lijeka IMDYLLTRA kako ne bi došlo do adsorpcije lijeka IMDYLLTRA na stijenke vrećice za infuziju i infuzijsku liniju.
- Vrećice za infuziju koje se sastoje od etilvinilacetata (EVA), poliolefina i poli(vinilklorida) (PVC) dokazano su kompatibilne s tarlatamabom pod navedenim uvjetima primjene.
- Materijali infuzijske linije i katetera koji sadrže poliolefin, PVC i poliuretan dokazano su kompatibilni s tarlatamabom pod navedenim uvjetima primjene.
- Uporaba uređaja za prijenos lijeka u zatvorenom sustavu (engl. *Closed System Transfer Device*, CSTD) ne preporučuje se zbog mogućeg rizika od medikacijskih pogrešaka. Ispitivanje kompatibilnosti CSTD-a s nastavkom za bočicu i lijeka IMDYLLTRA nije provedeno.

Priprema otopine za infuziju

Rekonstitucija tarlatamaba

Tablica 2. Volumen vode za injekcije potreban za rekonstituciju lijeka IMDYLLTRA^a

Jačina bočice lijeka IMDYLLTRA	Količina vode za injekcije potrebna za rekonstituciju lijeka IMDYLLTRA	Konačna koncentracija
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Svaka bočica sadrži suvišak kako bi se omogućilo izvlačenje 1,1 ml (bočica od 1 mg) odnosno 4,2 ml (bočica od 10 mg) nakon rekonstitucije kojom se osigurava isporuka lijeka u navedenoj koncentraciji sukladno deklariranoj jačini na bočici.

1. Prenijeti potrebni volumen vode za injekcije (vidjeti tablicu 2) u bočicu s tarlatamabom kako bi se dobila konačna koncentracija tarlatamaba od 0,9 mg/ml (bočica od 1 mg) ili 2,4 mg/ml (bočica od 10 mg). Vodu usmjeriti niz stijenke bočice lijeka IMDYLLTRA, a ne izravno u liofilizirani prašak.
 - **Otopina (stabilizator) ne smije se upotrebljavati za rekonstituciju lijeka IMDYLLTRA.**
2. Nježnim kružnim pokretima promiješati sadržaj. **Ne tresti.**
3. Vizualno provjeriti je li otopina bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago žuta. **Ne smije** se koristiti ako je otopina zamućena ili sadrži čestice.

Priprema infuzijske vrećice s lijekom IMDYLLTRA

Tablica 3. Vodič za pripremu jednosatne infuzije

Jačina bočice lijeka IMDYLLTRA	Doza lijeka IMDYLLTRA	Volumen otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) koji treba izvući iz vrećice za infuziju	Volumen otopine (stabilizator) za dodavanje u vrećicu za infuziju	Volumen rekonstituiranog lijeka IMDYLLTRA za dodavanje u vrećicu za infuziju
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Napomena: konačne koncentracije za bočice različitih jačina NISU jednake nakon rekonstitucije.

1. Upotrijebiti vrećicu za infuziju s 250 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%).
2. Izvući potreban volumen otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) iz vrećice za infuziju i baciti (vidjeti tablicu 3). Zanimariti eventualni suvišak volumena u vrećici za infuziju.
3. Dodati otopinu (stabilizator).
 - Za oblaganje vrećice za infuziju prenijeti 13 ml otopine (stabilizator) u vrećicu za infuziju koja sadrži otopinu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%).
 - Nježno promiješati sadržaj vrećice kako bi se izbjeglo stvaranje pjene. **Ne tresti.**
4. Dodati rekonstituirani lijek IMDYLLTRA.
 - Prenijeti potrebni volumen rekonstituiranog lijeka IMDYLLTRA u stabiliziranu infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) i otopinu (stabilizator). Vidjeti tablicu 3.
 - Nježno promiješati sadržaj vrećice kako bi se izbjeglo stvaranje pjene. **Ne tresti.**
5. Ukloniti zrak iz vrećice za infuziju uz pomoć prazne štrcaljke kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.
6. Ispuniti infuzijsku liniju otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili pripremljenom konačnom otopinom lijeka IMDYLLTRA iz vrećice za infuziju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Način primjene

Infuzijska linija za premedikaciju može se koristiti za lijek IMDYLLTRA. Između primjene preporučenih lijekova za istodobnu primjenu i lijeka IMDYLLTRA treba isprati infuzijsku liniju.

Primijeniti cjelokupan sadržaj tarlatamaba kao intravensku infuziju tijekom 1 sata pri konstantnom protoku uz pomoć infuzijske pumpe. Pumpa mora imati mogućnost podešavanja programa, biti neelastomerna, s mogućnošću zaključavanja i opremljena alarmom.

Infuzijska linija mora se pripremiti tako da se ispuni otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) ILI pripremljenom konačnom otopinom lijeka IMDYLLTRA iz vrećice.

Infuzija lijeka IMDYLLTRA treba trajati 1 sat, uz brzinu infuzije od 250 ml/sat.

Po dovršetku infuzije lijeka IMDYLLTRA, intravensku infuzijsku liniju treba ispirati 3 – 5 minuta otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%).

Uvjeti čuvanja i rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine.

Razrijeđena otopina za intravensku infuziju (vrećica za infuziju)

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 28 dana na temperaturama 2 °C do 8 °C i 8 sati pri 20 °C do 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri 2 °C do 8 °C, osim ako je postupak rekonstitucije i razrjeđivanja izvršen u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Vrijeme čuvanja lijeka u primjeni, uključuje cjelokupno dopušteno vrijeme čuvanja od trenutka rekonstitucije prve bočice do završetka primjene. Nakon vađenja iz hladnjaka pričekati da vrećica za infuziju postigne sobnu temperaturu i dovršiti primjenu razrijeđene IMDYLLTRA otopine za infuziju unutar dopuštenog vremena čuvanja na sobnoj temperaturi (uključuje vrijeme primjene infuzije). Ako se pripremljena vrećica za infuziju tarlatamaba ne primijeni unutar navedenih vremenskih rokova i temperatura, mora se odbaciti; ne smije se ponovno vraćati u hladnjak.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.