

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

IMDYLLTRA 1 mg por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz
IMDYLLTRA 10 mg por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

IMDYLLTRA 1 mg por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz

Egy injekciós üvegben lévő por 1 mg tartalambot tartalmaz.

Injekcióhoz való vízzel történő feloldás után 0,9 mg/ml koncentrációban tartalmaz tartalambot.

IMDYLLTRA 10 mg por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz

Egy injekciós üvegben lévő por 10 mg tartalambot tartalmaz.

Injekcióhoz való vízzel történő feloldás után 2,4 mg/ml koncentrációban tartalmaz tartalambot.

A tartalambot rekombináns DNS-technológiával állítják elő kínaihörcsög-ovarium sejtenyészetben.

Ismert hatású segédanyag

Az IMDYLLTRA 0,04 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 1 mg-os injekciós üvegenként, illetve 0,2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 10 mg-os injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz.

Tartalambor (por koncentrátumhoz): fehér vagy enyhén sárga színű por.

(Stabilizáló) oldat: tiszta, színtelen vagy enyhén sárga színű oldat, melynek pH-ja 7,0.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az IMDYLLTRA monoterápiaként olyan kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőrákban (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél szisztémás terápiára van szükség, miután a betegség progressziója lépett fel a platinaalapú kemoterápiával végzett első vonalbeli kezelés során vagy azt követően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az IMDYLLTRA-kezelést daganatos betegségek kezelésében jártas orvos irányítása és felügyelete mellett kell megkezdeni. A készítmény alkalmazását egy erre megfelelő egészségügyi intézményben kell végezni. Az egyidejű alkalmazásra ajánlott gyógyszereket lásd a 2. táblázatban.

Az 1. és 8. napon az infúzió beadásának megkezdésétől számított 6-8 órán át monitorozni kell a betegeket. További monitorozásra, illetve a soron következő, későbbi infúziók alkalmával végzett monitorozásra a kezelőorvos megítélése szerint kerül sor.

Az 1. és 8. napon a betegeket arra kell kérni, hogy az egyes infúziók beadásától számított 24 órán át maradjanak a megfelelő egészségügyi intézmény közelében – egy gondozó kíséretében.

A kórházi elbocsátás előtt a betegeket és az őket kísérő gondozókat egyaránt tájékoztatni kell a citokinfelszabadulási szindróma (*cytokine release syndrome*; CRS) és az immuneffektor-sejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) jeleiről és tüneteiről.

Adagolás

Az IMDYLLTRA ajánlott adagolási rendje a következő: 1 mg kezdő dózis az 1. napon, majd 10 mg a 8. és a 15. napon, illetve ezt követően kéthetente az 1. táblázat szerint.

A betegeket a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kell kezelni.

1. táblázat. Az IMDYLLTRA ajánlott adagolási rendje

Az IMDYLLTRA dózisa	
1. nap	1 mg
8. nap	10 mg
15. nap és ezt követően kéthetente	10 mg

Az egyidejű alkalmazásra ajánlott gyógyszerek

Az IMDYLLTRA-val egyidejűleg alkalmazandó gyógyszereket a 2. táblázat szerint kell adni a citokinfelszabadulási szindróma kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4.4 pont).

2. táblázat. Az 1. és a 8. napon egyidejűleg alkalmazandó gyógyszerek

Kezelési nap	Gyógyszerek	Alkalmazás
1. és 8. nap	8 mg intravénásan adott dexametazon (vagy azzal egyenértékű gyógyszer)	Az IMDYLLTRA-infúzió beadása előtti 1 órán belül
	A standard terápia irányelveinek megfelelően 1 liter, 9 mg/ml (0,9% os) nátrium-klorid oldatos injekció intravénás alkalmazása ajánlott.	Közvetlenül az IMDYLLTRA-infúzió beadását követően

Az IMDYLLTRA-kezelés újraindítása a dózis elhalasztását követően

Amennyiben az IMDYLLTRA egy dózisának a beadása késik, a kezelést a 3. táblázatban felsorolt ajánlások alapján kell újraindítani, illetve az adagolási rendet ennek megfelelően kell folytatni. Az egyidejű alkalmazásra ajánlott gyógyszereket a 2. táblázatban megadottak szerint kell alkalmazni.

3. táblázat. Az IMDYLLTRA-kezelés újraindítására vonatkozó ajánlások a dózis elhalasztását követően

Legutóbb beadott dózis	Az utolsó beadott dózis óta eltelt idő	Teendő ^a
1 mg az 1. napon	2 hét vagy kevesebb (≤14 nap)	10 mg IMDYLLTRA-t kell alkalmazni, majd a kezelést a tervezett adagolási rend szerint kell folytatni.
	2 hétnél több (>14 nap)	1 mg IMDYLLTRA-t kell alkalmazni. Amennyiben a beteg tolerálja, egy héttel később az adagot 10 mg-ra kell emelni, majd folytatni kell a kezelést a tervezett adagolási rend szerint.
10 mg a 8. napon	3 hét vagy kevesebb (≤21 nap)	10 mg IMDYLLTRA-t kell alkalmazni, majd a kezelést a tervezett adagolási rend szerint kell folytatni.
	3 hétnél több (>21 nap)	1 mg IMDYLLTRA-t kell alkalmazni. Amennyiben a beteg tolerálja, egy héttel később az adagot 10 mg-ra kell emelni, majd folytatni kell a kezelést a tervezett adagolási rend szerint.
10 mg a 15. napon és ezt követően kéthetente	4 hét vagy kevesebb (≤28 nap)	10 mg IMDYLLTRA-t kell alkalmazni, majd a kezelést a tervezett adagolási rend szerint kell folytatni.
	4 hétnél több (>28 nap)	1 mg IMDYLLTRA-t kell alkalmazni. Amennyiben a beteg tolerálja, egy héttel később az adagot 10 mg-ra kell emelni, majd folytatni kell a kezelést a tervezett adagolási rend szerint.

^a Az 1. és a 8. napon az IMDYLLTRA infúzió beadása előtt és után alkalmazni kell az egyidejű alkalmazásra ajánlott gyógyszereket, illetve ennek megfelelően szükséges a betegek monitorozása (lásd 2. táblázat).

Dózismódosítások és a mellékhatások kezelése

Nem javasolt az IMDYLLTRA dózisének csökkentése.

A CRS kezelésére ajánlott intézkedések a 4. táblázatban, az ICANS kezelésére ajánlott intézkedések pedig az 5. táblázatban találhatók; az egyéb mellékhatások kezelését pedig a 6. táblázat mutatja be.

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS)

A CRS diagnózist a klinikai kép alapján kell felállítani (lásd 4.4 pont). A betegeknél ki kell vizsgálni és kezelni kell a láz, a hypoxia és a hypotensio esetleges egyéb kiváltó okait. CRS gyanúja esetén a kezelést a 4. táblázatban ismertetett ajánlások szerint kell végezni. Azoknál a betegeknél, akiknél legalább 2. fokozatú CRS (például folyadékpótlásra nem reagáló hypotensio vagy oxigénpótlást igénylő hypoxia) jelentkezik, a CRS jeleinek és tüneteinek – köztük a láz, a hypotensio és a hypoxia – monitorozása szükséges, indoklástól függően pulzoximetria vagy szívtelometria segítségével. Súlyos vagy életveszélyes CRS esetén IL-6-gátló-terápia, például tocilizumab alkalmazása, valamint intenzív osztályra történő felvétel, és ott szupportív terápia alkalmazása ajánlott.

4. táblázat. A citokinfelszabadulási szindróma súlyossági fokozatának meghatározására, illetve a dózismódosításra és a kezelésre vonatkozó irányelvek^a

A CRS fokozata	Meghatározó tünetek	Az IMDYLLTRA dózismódosítása	Kezelés
1. fokozat	Csak tüneti kezelést igénylő tünetek (például ≥ 38 °C láz, hypotensio vagy hypoxia jelenléte nélkül).	Az IMDYLLTRA alkalmazását fel kell függeszteni az esemény megszűnéséig, majd az IMDYLLTRA-kezelést az adagolási rend szerint következő dózissal kell folytatni.^b	- Láz esetén tüneti lázcsillapító kezelést (például paracetamolt) kell alkalmazni. - Mérlegelni kell 4–10 mg orálisan vagy intravénásan adagolt dexametazon^c (vagy azzal egyenértékű gyógyszer) alkalmazását.
2. fokozat	Mérsékelt beavatkozást igénylő és arra reagáló tünetek: ≥ 38 °C-os láz, - vazopresszor alkalmazását nem igénylő, folyadék-pótlásra reagáló hypotensio, és/vagy - alacsony áramlású nasalis kanüllel vagy szabadon áramló oxigénnel végzett kezelést igénylő hypoxia.	Az IMDYLLTRA alkalmazását fel kell függeszteni az esemény megszűnéséig, majd az IMDYLLTRA-kezelést az adagolási rend szerint következő dózissal kell folytatni.^b	- Ajánlott a kórházi felvétel, valamint a láz, a hypotensio és a hypoxia monitorozása indokoltságtól függően pulzoximetriával vagy szívtelometriával. - Láz esetén tüneti lázcsillapító kezelést (például paracetamolt) kell alkalmazni. - Szükség szerint oxigénpótlást és intravénás folyadékpótlást kell biztosítani. - Mérlegelni kell 8 mg dexametazon^c (vagy azzal egyenértékű gyógyszer) orális vagy intravénás alkalmazását. - Mérlegelni kell tocilizumab (vagy azzal egyenértékű gyógyszer) alkalmazását. Amikor a kezelést az adagolási rend szerint következő dózissal folytatják, a betegeket – a kezelőorvos megítélése szerint – monitorozni kell egy erre megfelelő egészségügyi intézményben.^b

A CRS fokozata	Meghatározó tünetek	Az IMDYLLTRA dózismódosítása	Kezelés
3. fokozat	Súlyos tünetek: ≥ 38 °C-os láz mellett fennálló: - vazopresszor alkalmazását (vazopresszin adásával vagy anélkül) igénylő hemo-dinamikai instabilitás, és/vagy - nagy áramlású nasalis kanül (>6 l/perc áramlási sebességű oxigén) vagy arcmaszk segítségével biztosított oxigénpótlást igénylő, súlyosbodó hypoxia vagy respiratorikus distressz.	- Az IMDYLLTRA alkalmazását fel kell függeszteni az esemény megszűnéséig, majd az IMDYLLTRA-kezelést az adagolási rend szerint következő dózissal kell folytatni.^b - Ismétlődő 3. fokozatú események esetén az IMDYLLTRA-kezelést véglegesen le kell állítani.	A 2. fokozatú esemény kezelésén túlmenően: - Intenzív monitorozás, például intenzív osztályos ellátás ajánlott. 8 mg dexametazont^c (vagy azzal egyenértékű gyógyszert) kell intravénásan, 8 óránként alkalmazni - legfeljebb 3 dózist. - Szükség esetén vazopresszor alkalmazandó. - Szükség esetén magas áramlású oxigénpótlás. - Tocilizumab (vagy azzal egyenértékű gyógyszer) alkalmazása ajánlott. - A következő dózis beadása előtt a kezelés 1. és 8. napjára ajánlott egyidejűleg alkalmazandó gyógyszeres kezelést kell biztosítani (lásd 2. táblázat). Amikor a kezelést az adagolási rend szerint következő dózissal folytatják, a betegeket – a kezelőorvos megítélése szerint – monitorozni kell egy erre megfelelő egészségügyi intézményben.^b

A CRS fokozata	Meghatározó tünetek	Az IMDYLLTRA dózismódosítása	Kezelés
4. fokozat	Életveszélyes tünetek: ≥ 38 °C-os láz mellett fennálló: - több különböző vazopresszor (a vazopresszin kivételével) alkalmazását igénylő hemodinamikai instabilitás, és/vagy - oxigénpótlás ellenére súlyosbodó hypoxia vagy respiratorikus distressz, amely pozitív nyomású lélegeztetést tesz szükségessé.	Az IMDYLLTRA-kezelést véglegesen le kell állítani.	- Intenzív osztályos ellátás. - A 3. fokozatú esemény kezelésének megfelelő ellátás.

^a A CRS súlyossági fokozatának megállapítása az ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, Amerikai Transzplantációs és Sejtterápiás Társaság) konszenzusos besorolása (2019) alapján történt.

^b Az IMDYLLTRA-dózis elhalasztása után a kezelés újraindítására vonatkozó ajánlásokat lásd a 3. táblázatban.

^c A szteroidok dózisének fokozatos csökkentése a standard terápiás irányelveknek megfelelően történik.

Immuneffektor-sejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS)

A betegeknél monitorozni kell az ICANS jeleit és tüneteit. A neurológiai tünetek egyéb okait ki kell zárni. Súlyos vagy életveszélyes neurológiai toxicitás esetén intenzív ellátást kell biztosítani. ICANS gyanúja esetén, annak kezelését az 5. táblázatban ismertetett ajánlások szerint kell végezni.

5. táblázat. Az immuneffektor-sejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma súlyossági fokozatának meghatározására, a dózismódosításra és a kezelésre vonatkozó irányelvek^a

Az ICANS fokozata ^a	Meghatározó tünetek	Az IMDYLLTRA dózismódosítása	Kezelés
1. fokozat	ICE-pontszám: 7–9 ^b csökkent tudatszint nélkül.	Az IMDYLLTRA alkalmazását fel kell függeszteni az ICANS megszűnéséig, majd az IMDYLLTRA-kezelést az adagolási rend szerint következő dózissal kell folytatni. ^c	Szupportív terápia.

Az ICANS fokozata ^a	Meghatározó tünetek	Az IMDYLLTRA dózismódosítása	Kezelés
2. fokozat	ICE-pontszám: 3–6 ^b és/vagy enyhe, hangra ébreszthető somnolentia.	Az IMDYLLTRA alkalmazását fel kell függeszteni az ICANS megszűnéséig, majd az IMDYLLTRA-kezelést az adagolási rend szerint következő dózissal kell folytatni.^c	- Szupportív terápia. 8–10 mg orálisan vagy intravénásan adott dexametazon^d (vagy azzal egyenértékű gyógyszert) kell alkalmazni. - A tünetek rosszabbodása esetén a dexametazon alkalmazását 12 óránként meg kell ismételni, vagy 1 mg/ttkg dózisú metilprednizolont^d (vagy azzal egyenértékű gyógyszert) kell intravénásan, 12 óránként alkalmazni. - A neurológiai tünetek monitorozása szükséges, valamint a további vizsgálatok és kezelések érdekében mérlegelni kell a neurológussal és egyéb szakorvossal történő konzultációt. - Az IMDYLLTRA következő dózisának beadását követően, a betegeket a kezelőorvos megítélése szerint kell monitorozni.^c

Az ICANS fokozata ^a	Meghatározó tünetek	Az IMDYLLTRA dózismódosítása	Kezelés
3. fokozat	ICE-pontszám: 0–2 ^b és/vagy csökkent tudatszint, kizárólag taktilis ingerre történő ébredés, és/vagy bármilyen klinikai görcsroham (focalis vagy generalizált), ami gyorsan megszűnik, vagy convulsióval nem járó görcsroham látható az EEG-n, ami beavatkozás hatására megszűnik, és/vagy focalis/localis oedema látható a neurológiai képalkotó vizsgálaton.	• Az IMDYLLTRA alkalmazását fel kell függeszteni az ICANS megszűnéséig, majd az IMDYLLTRA-kezelést a következő ütemezett dózissal kell folytatni.^c • Amennyiben a súlyossága 7 napon belül nem mérséklődik legalább 1. fokozatúra, az IMDYLLTRA-kezelést véglegesen le kell állítani. • Ismétlődő 3. fokozatú események esetén a kezelést véglegesen le kell állítani.	• Intenzív monitorozás, például intenzív osztályos ellátás ajánlott. • A légutak védelme érdekében mérlegelni kell a gépi lélegeztetést. 10 mg dexametazont^d (vagy azzal egyenértékű gyógyszert) kell 6 óránként intravénásan alkalmazni, vagy 1 mg/ttkg dózisú metilprednizolont^d (vagy azzal egyenértékű gyógyszer) kell 12 óránként intravénásan alkalmazni. • Mérlegelni kell a neurológiai képalkotó vizsgálat (CT vagy MR) 2-3 naponta történő megismétlését, amennyiben a betegnél tartósan ≥ 3. fokozatú neurotoxicitás áll fenn. • Az IMDYLLTRA következő dózisének beadását követően, a betegeket a kezelőorvos megítélése szerint kell monitorozni.^c

Az ICANS fokozata ^a	Meghatározó tünetek	Az IMDYLLTRA dózismódosítása	Kezelés
4. fokozat	ICE-pontszám: 0 ^b (a beteg nem ébreszthető és az ICE-teszt elvégzésére képtelen), és/vagy stupor vagy coma, és/vagy életveszélyes, tartós (5 percnél hosszabb) görcsroham, vagy ismétlődő, klinikailag vagy az agyi elektromos aktivitásban észlelhető görcsroham, a rohamok között a kiindulási állapotra történő visszatérés nélkül, és/vagy diffúz cerebrális oedema látható a neurológiai képalkotó vizsgálaton, decerebrált vagy dekortikált testtartás, vagy papillooedema, a VI. agyideg bénulása, vagy Cushing-triász	Az IMDYLLTRA-kezelést véglegesen le kell állítani.	- Intenzív osztályos ellátás. - A légutak védelme érdekében mérlegelni kell a gépi lélegeztetést. - Nagy dózisú kortikoszteroid-terápia alkalmazása, például 1000 mg/nap dózisú metilprednizolon^d, több adagra elosztva, intravénásan, 3 napon át. - Mérlegelni kell a neurológiai képalkotó vizsgálat (CT vagy MR) 2-3 naponta történő ismétlését, amennyiben a betegnél tartósan ≥ 3. fokozatú neurotoxicitás áll fenn. - A convulsiv status epilepticus kezelését az intézményi irányelveknek megfelelően kell végezni.

^a Az ICANS súlyossági fokozatának megállapítása az ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, Amerikai Transzplantációs és Sejtterápiás Társaság) konszenzusos besorolása (2019) alapján történt.

^b Ha a beteg ébreszthető, és képes elvégezni az immuneffektor-sejttel összefüggő encephalopathia vizsgálatát (ICE-teszt), a következőket kell értékelni: orientáció (tudja az évet, hónapot, várost, kórházat = 4 pont); megnevezés (rá tud mutatni/ meg tud nevezni 3 tárgyat, pl. rámutat az órára, tollra, gombra = 3 pont); utasítások követése (pl. „mutassa fel 2 ujját” vagy „csukja be a szemét, és nyújtsa ki a nyelvét” = 1 pont); íráskészség (egy alapvető mondat leírása = 1 pont); és figyelem (vissza tud számolni 100-tól tízesével = 1 pont). Ha a beteg nem ébreszthető, és nem képes elvégezni az ICE-tesztet (4. fokozatú ICANS) = 0 pont.

^c Az IMDYLLTRA-dózis elhalasztása után a kezelés újraindításra vonatkozó ajánlásokat lásd a 3. táblázatban.

^d A szteroidok dózisének fokozatos csökkentése a standard terápiás irányelveknek megfelelően történik. CT = komputertomográfia; EEG = elektroencefalográfia; MRI = mágneses rezonancia vizsgálat

Neutropenia és egyéb mellékhatások

A neutropeniát és az egyéb mellékhatásokat a 6. táblázat szerint kell kezelni.

6. táblázat. Az IMDYLLTRA-kezelés megszakítására adott ajánlások az egyéb mellékhatások kezelése érdekében történő^{a,b}

Mellékhatások	Súlyosság ^a	Dózismódosítás ^b
Neutropenia (lásd 4.4 pont)	1. és 2. fokozat	Nincs szükség a kezelés megszakítására.
	3. fokozat	Az IMDYLLTRA alkalmazását legalább 3 napra, illetve mindaddig meg kell szakítani, amíg az esemény súlyossága 2. vagy alacsonyabb fokozatúra nem mérséklődik, ezt követően folytatni kell az IMDYLLTRA-kezelést. Mérlegelni kell granulocitakolónia-stimuláló faktor (G-CSF) alkalmazását.
	4. fokozat	- Az IMDYLLTRA alkalmazását legalább 3 napra, illetve mindaddig meg kell szakítani, amíg az esemény súlyossága 2. vagy alacsonyabb fokozatúra nem mérséklődik, ezt követően folytatni kell az IMDYLLTRA-kezelést. - Amennyiben az esemény több mint 7 napon át fennáll, vagy ismételten 4. fokozatú esemény jelentkezik, az IMDYLLTRA-kezelést véglegesen le kell állítani. Mérlegelni kell granulocitakolónia-stimuláló faktor (G-CSF) alkalmazását.
Hepatotoxicitás (lásd 4.4 pont) ^c	3. fokozat Megemelkedett GPT- vagy GOT-, illetve bilirubinszint	Az IMDYLLTRA alkalmazását fel kell függeszteni, amíg az állapot súlyossága 1. vagy alacsonyabb fokozatúra nem mérséklődik.
	4. fokozat Megemelkedett GPT-, vagy GOT-, illetve bilirubinszint	Az IMDYLLTRA-kezelést véglegesen le kell állítani.
	GOT- vagy GPT >3× ULN és összbilirubin >2× ULN, egyéb lehetséges okok nélkül	Az IMDYLLTRA-kezelést véglegesen le kell állítani.
Egyéb mellékhatások (lásd 4.8 pont)	3. vagy 4. fokozat	Az IMDYLLTRA alkalmazását fel kell függeszteni, amíg az állapot súlyossága 1. vagy alacsonyabb fokozatúra, vagy a kiindulási állapot szintjére nem mérséklődik. Amennyiben a mellékhatás 28 napon belül sem szűnik meg, mérlegelni kell a kezelés végleges leállítását. 4. fokozatú események esetén mérlegelni kell a kezelés végleges leállítását.

^a A súlyosság a *National Cancer Institute* (az egyesült államokbeli Nemzeti Onkológiai Intézet) nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológiájának (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE) 5.0 verziója alapján került besorolásra.

^b Az IMDYLLTRA adagolásának elhalasztása után a kezelés újraindítására vonatkozó ajánlásokat lásd a 3. táblázatban.

^c Azon betegek esetében, akiknél a májenzimszintek már a kiinduláskor is emelkedettek voltak, a hepatotoxicitás kiértékeléséhez a kiindulási érték többszörösével kell számolni.

GPT = glutamát-piruvát-transzamináz (alanin-aminotranszferáz, ALAT); GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz (aszpartát-aminotranszferáz, ASAT); ULN = a normálérték felső határa

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra idős (65 éves vagy idősebb) betegek esetében.

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont) Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az IMDYLLTRA-t súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra az enyhe vagy a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont) Az IMDYLLTRA-t súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Súlyos vesekárosodásban, illetve végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők esetében nem releváns az IMDYLLTRA alkalmazása kissejtes tüdőrák kezelésére.

Az alkalmazás módja

A IMDYLLTRA intravénásan alkalmazandó.

Az IMDYLLTRA-t az intravénás infúzióban történő alkalmazás előtt fel kell oldani, majd tovább kell hígítani.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A premedikációhoz használt infúziós szerelék az IMDYLLTRA beadásához is használható. Az infúziós szereléket át kell öblíteni az egyidejűleg alkalmazandó gyógyszerek beadása és az IMDYLLTRA beadása között.

Az IMDYLLTRA teljes tartalmát intravénás infúzióban, 1 óra alatt, állandó áramlási sebesség mellett, infúziós pumpa segítségével kell beadni; lásd 7. táblázat. A pumpa rendelkezzen állítható programokkal, lezárási és riasztási funkcióval, illetve anyagát tekintve ne tartalmazzon elasztomert.

Az infúziós szereléket 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval VAGY a beadásra előkészített IMDYLLTRA oldattal kell feltölteni.

Az IMDYLLTRA infúzió beadását követően az intravénás infúziós szereléket 3-5 percen keresztül, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell átöblíteni.

7. táblázat. A tarlatamab alkalmazására vonatkozó információk

Az infúzió beadásának időtartama 250 ml térfogatú intravénás készítmény esetén	Infúziós sebesség (ml/óra)
1 óra	250 ml/óra

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS)

A tarlatamab alkalmazása és a CRS kialakulása között összefüggést találtak; életveszélyes vagy halálos kimenetelű események is előfordultak, lásd 4.8 pont. A CRS olyan tünetekkel járhat, mint a láz, hypotensio, hypoxia, fáradtság, tachycardia, fejfájás, hidegrázás, hányinger, illetve hányás.

A betegeket és gondozóikat tájékoztatni kell, hogy a kórházi elbocsátást követően CRS alakulhat ki, és arra kell őket kérni, hogy azonnal forduljanak orvoshoz bármilyen jel vagy tünet jelentkezése esetén.

A tarlatamab-kezelést olyan egészségügyi intézményben kell végezni, amely rendelkezik a CRS monitorozásához és kezeléséhez szükséges felszereltséggel. Az infúziók beadásának megkezdése előtt meg kell győződni arról, hogy a betegek euvolaemiás állapotúak-e. A tarlatamab-kezelés indításakor a betegeket szorosan monitorozni kell a CRS jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. A CRS kockázatának csökkentése miatt fontos, hogy a tarlatamab-kezelés indítása az 1. táblázatban ajánlott kezdő dózissal történjen.

A CRS-t a 4. táblázatban található ajánlásoknak megfelelően kell kezelni.

Immuneffektor-sejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS)

A tarlatamab alkalmazása és az ICANS kialakulása között összefüggést találtak; életveszélyes vagy halálos kimenetelű események is előfordultak, lásd 4.8 pont. Az ICANS a tarlatamab alkalmazását követően akár több héttel is jelentkezhet. Az ICANS-szal összefüggésbe hozható mellékhatások közé tartozik a fejfájás, encephalopathia, zavartság, delirium, görcsroham, ataxia, neurotoxicitás, illetve tremor. A tarlatamab-kezelés során a betegeket szorosan monitorozni kell az ICANS jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében.

A betegeket és gondozóikat tájékoztatni kell, hogy a kórházi elbocsátást követően ICANS alakulhat ki, lehetőségéről, és arra kell őket kérni, hogy azonnal forduljanak orvoshoz bármilyen jel vagy tünet jelentkezésekor.

Az ICANS-t az 5. táblázatban található ajánlásoknak megfelelően kell kezelni.

Neutropenia

A tarlatamab alkalmazása és a neutropenia között összefüggést találtak; lásd 4.8 pont. A tarlatamab-kezelés során a betegeket szorosan monitorozni kell a neutropenia jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében.

A neutropeniát a 6. táblázatban található ajánlásoknak megfelelően kell kezelni.

Fertőzések

Súlyos fertőzéseket, köztük életveszélyes és halálos kimenetelű fertőzéseket jelentettek a tarlatamabbal kezelt betegeknél. A leggyakrabban előforduló fertőzések közé tartozik a pneumonia, húgyúti fertőzés, COVID19, felső légúti fertőzés, légúti fertőzés, candida-fertőzés, orális candidiasis, illetve nasopharyngitis.

A tarlatamabbal történő kezelés előtt és alatt a betegeket monitorozni kell a fertőzések jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében.

Túlérzékenység

Tarlatamabbal kezelt betegeknél túlérzékenységi reakciókat jelentettek, köztük ritka, súlyos eseteket is. A túlérzékenység klinikai jelei és tünetei többek között, de nem kizárólag, a bőrkiütés és a bronchospasmus lehetnek. A tarlatamabbal történő kezelés alatt a betegeket monitorozni kell a túlérzékenység jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, és azokat klinikailag indokoltság szerint kell kezelni. A súlyosságtól függően mérlegelni kell a tarlatamab alkalmazásának felfüggesztését vagy végleges leállítását; az egyéb mellékhatások kezelésére vonatkozóan lásd a 6. táblázatot.

Hepatotoxicitás

A tarlatamab alkalmazása és a megemelkedett májenzimszintek között összefüggést találtak. A májenzimszintek emelkedése CRS egyidejű fennállása mellett vagy attól függetlenül is előfordulhat.

Monitorozni kell a májenzimszinteket és a bilirubinszintet a tarlatamab-kezelés megkezdése előtt, illetve klinikai indokoltság szerint. A lehetséges toxicitásokat a 6. táblázatban található ajánlásoknak megfelelően kell kezelni.

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknél az esetlegesen fennálló terhességet a tarlatamab-kezelés megkezdése előtt vizsgálni kell. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, majd az utolsó tarlatamab-dózist követő 2 hónapon keresztül (lásd 4.6 pont).

Ismert hatású segédanyagok

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ez a készítmény 0,04 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 1 mg-os injekciós üvegenként, illetve 0,2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 10 mg-os injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A tarlatamab-kezelés megkezdése átmeneti citokinfelszabadulást okoz, ami gátolhatja a CYP450 enzimeket, illetve az egyidejűleg alkalmazott CYP-szubsztrátok fokozott expozíciójához vezethet. Azokat a betegeket, akik egyidejűleg CYP450-szubsztrát típusú gyógyszert – különösen, ha szűk terápiás indexű gyógyszert – kapnak, monitorozni kell az ismert mellékhatások észlelése érdekében. Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer dózisát szükség szerint módosítani kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, és a tarlatamab-kezelést követő 2 hónapon keresztül.

Terhesség

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a tarlatamab terhes nőknél történő alkalmazásáról.

Egereknél egy helyettesítő murin molekulával, a muS757-el végzett reprodukciós toxicitási vizsgálat a muS757 placentán keresztüli transzportját igazolta (lásd 5.3 pont). Hatásmechanizmusa és a tarlatamab-expozíciót követő mellékhatások (például CRS) kialakulásának lehetősége alapján, a tarlatamab terhes nőknél történő alkalmazása ártalmas lehet a magzatra (lásd 5.1 pont).

A tarlatamab alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

A fogamzóképes nőknél az esetlegesen fennálló terhességet a tarlatamab-kezelés megkezdése előtt vizsgálni kell.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tarlatamab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel számos gyógyszer, beleértve az antitesteket is, kiválasztódhat az anyatejbe, az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A tarlatamab alkalmazásának idejére, majd az utolsó dózis beadását követően még legalább 2 hónapra abba kell hagyni a szoptatást.

Termékenység

Nem végeztek a tarlatamab termékenységre gyakorolt hatását értékelő klinikai vizsgálatot.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tarlatamab infúzió beadását követő, az ICANS-szal összefüggő neurológiai események lehetősége miatt a tarlatamab nagymértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Bármilyen neurológiai tünet jelentkezése esetén a betegeket arra kell kérni, hogy a tünetek megszűnéséig kerüljék a gépjárművezetést, valamint minden veszélyes foglalkozás vagy tevékenység végzését, például a nehéz gépek vagy a potenciálisan veszélyes gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az IMDYLLTRA biztonságosságát 473, kissejtes tüdőrákban (SCLC) szenvedő betegnél értékelték, akik a tarlatamab 10 mg céldózisát kapták monoterápiaként a klinikai vizsgálatokban.

A leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők: CRS (56,7%), csökkent étvágy (36,4%), pyrexia (31,9%), dysgeusia (31,3%), székrekedés (30,4%), anaemia (30,0%), fáradtság (29,8%), hányinger (24,9%), asthenia (19,0%), neutropenia (16,9%), hyponatraemia (16,7%), fejfájás (16,3%), lymphopenia (15,6%).

A leggyakrabban előforduló súlyos mellékhatások a CRS (19,7%) és a pyrexia (4,7%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások szervrendszeri kategória és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. Az egyes mellékhatások gyakoriságát egy I. fázisú, egy II. fázisú és egy III. fázisú klinikai vizsgálatban részt vevő, összesen 473 beteg összesített adatai alapján határozták meg. Az expozíció medián időtartama 18,0 hét volt (tartomány: 0,1–175,1 hét).

A mellékhatások felsorolása MedDRA szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint történik. A gyakoriságot a következő kategóriák szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek bemutatásra.

8. táblázat. Mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Minden (bármilyen) fokozat	≥ 3 . fokozat
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia	Nagyon gyakori	Gyakori
	Neutropenia ^{a, c}	Nagyon gyakori	Gyakori
	Lymphopenia ^b	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Thrombocytopenia	Gyakori	Nem gyakori
	Leukopenia	Gyakori	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Székrekedés	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Hányinger	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Hányás	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Hasmenés	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Fáradtság	Nagyon gyakori	Gyakori
	Asthenia	Nagyon gyakori	Gyakori
	Hidegrázás	Gyakori	Nem jelentették
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Citokinfelszabadulási szindróma ^c	Nagyon gyakori	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömegcsökkenés	Nagyon gyakori	Gyakori
	Megemelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint	Nagyon gyakori	Gyakori
	Megemelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint	Gyakori	Gyakori
	Csökkent fehérvérsejtszám	Gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy	Nagyon gyakori	Gyakori
	Hyponatraemia	Nagyon gyakori	Gyakori
	Hypokalaemia	Nagyon gyakori	Gyakori
	Hypomagnesaemia	Gyakori	Nem gyakori

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Minden (bármilyen) fokozat	≥3. fokozat
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia	Gyakori	Nem jelentették
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia	Nagyon gyakori	Nem jelentették
	Fejfájás	Nagyon gyakori	Nem jelentették
	Szédülés	Gyakori	Nem jelentették
	Immuneffektor-sejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma ^c	Gyakori	Nem gyakori
	Tremor	Gyakori	Nem jelentették
	Neurotoxicitás	Nem gyakori	Nem jelentették
	Görcsroham	Nem gyakori	Nem gyakori
	Ataxia	Nem gyakori	Nem gyakori
	Encephalopathia	Nem gyakori	Nem gyakori
Pszichiátriai kórképek	Zavartság	Gyakori	Nem gyakori
	Delirium	Gyakori	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Nagyon gyakori	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Bőrkiütés	Gyakori	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	Hypotensio	Gyakori	Gyakori
	Hypertensio	Gyakori	Gyakori

^a Beleértve a neutrofilszám-csökkenést.

^b Beleértve a lymphocytaszám-csökkenést.

^c További információk találhatóak „A kiválasztott mellékhatások leírása” című részben.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS)

Az első dózisként 1 mg IMDYLLTRA-t, majd második és további dózisként 10 mg IMDYLLTRA-t kapó betegek körében CRS a betegek 56,7%-ánál fordult elő – közülük 39,3%-nál 1. fokozatú, 15,4%-nál 2. fokozatú, 1,7%-nál 3. fokozatú, illetve 0,2%-nál 4. fokozatú eseményként jelentkezett – a 473, SCLC-ben szenvedő beteg klinikai vizsgálatokból származó, összesített biztonságossági adatai alapján. Súlyos CRS-eseményeket a betegek 19,7%-ánál jelentettek. Bármilyen fokozatú CRS az IMDYLLTRA első dózisát követően a betegek 41,4%-ánál, míg a második dózist követően a betegek 34,0%-ánál jelentkezett. A CRS-események többsége az első két dózis alkalmazása után fordult elő, a harmadik vagy későbbi dózist követően a betegek 8,5%-a tapasztalt CRS-t. Az 1. napon adott infúzió után a betegek 13,7%-a, 8. napon adott infúzió után a betegek 4,4%-a tapasztalt legalább 2. fokozatú CRS-t. Az IMDYLLTRA utolsó beadott dózisától a CRS első megjelenéséig eltelt idő mediánértéke 15,9 óra volt (tartomány: 9,0–26,5 óra). Azoknál az 1. fokozatú eseményeknél, amelyek 2. vagy súlyosabb fokozatra progrediáltak, az 1. fokozatú eseménytől a 2. vagy súlyosabb fokozatú eseményig eltelt idő mediánértéke 22,1 óra volt (interkvartilis tartomány: 8,5–31,6 óra). A citokinfelszabadulási

szindróma a betegek 2,1%-ánál a kezelés megszakításához és/vagy dózismódosításhoz, illetve a betegek 0,6%-ánál a tarlatamab-kezelés végleges leállításához vezetett.

Halálos kimenetelű CRS-eseteket jelentettek a forgalomba hozatalt követő időszakban.

A CRS klinikai kezelésére vonatkozóan lásd a 4.4 pontot.

Immuneffektor-sejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS)

A tarlatamab ICANS-t okozhat, beleértve az életveszélyes vagy halálos kimenetelű eseményeket is.

Az IMDYLLTRA-t 10 mg-os dózisban kapó betegek körében ICANS-t a betegek 4,7%-ánál jelentettek a 473, SCLC-ben szenvedő beteg, klinikai vizsgálatokból származó összesített biztonságossági adatai alapján. Az IMDYLLTRA első beadott dózisától az ICANS első megjelenéséig eltelt idő mediánértéke 9,0 nap volt (interkvartilis tartomány: 2–13 nap). Az ICANS megszűnéséig eltelt idő mediánértéke 4 nap volt (interkvartilis tartomány: 2–8 nap).

A ICANS klinikai kezelésére vonatkozóan lásd a 4.4 pontot.

Neutropenia

Az IMDYLLTRA-t 10 mg-os dózisban kapó betegek körében neutropenia a betegek 16,9%-ánál fordult elő – közülük 8,2% tapasztalt 3. vagy 4. fokozatú eseményeket – a 473, SCLC-ben szenvedő beteg klinikai vizsgálatokból származó, összesített biztonságossági adatai alapján. Az IMDYLLTRA első beadott dózisától a neutropenia első megjelenéséig eltelt idő mediánértéke 43 nap volt (tartomány: 29–109 nap). A kezelés megszakításához vezető neutropenia a betegek 3,2%-ánál fordult elő; azonban egyetlen esetben sem kellett a kezelést véglegesen leállítani. G-CSF-kezelésre a betegek 6%-ánál volt szükség.

A neutropenia klinikai kezelésére vonatkozóan lásd a 4.4 pontot.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A kéthetente alkalmazott legfeljebb 100 mg-os, illetve a háromhetente alkalmazott legfeljebb 200 mg-os dózisokat értékelték a klinikai vizsgálatokban. Túlادagolás esetén a betegeket szorosan monitorozni kell a mellékhatások jeleinek vagy tüneteinek észlelése érdekében, és tüneti kezelés, illetve szükség esetén szupportív terápia alkalmazandó.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, egyéb monoklonális antitestek és antitest–gyógyszer-konjugátumok, ATC-kód: L01FX33

Hatásmechanizmus

A tarlatamab egy bispecifikus, delta-szerű ligand 3 (DLL3) ellen irányuló és a CD3-pozitív T-sejtekhez kötődő molekula, amely a tumorsejtek felszínén expresszálandó DLL3-hoz és a T-sejtek

felszínén expresszáldó CD3-hoz is kötődik. A tarlatamab bispecifikus kötődése a T-sejtekhez és a DLL3-pozitív tumorsejtekhez aktiválja a T-sejteket, valamint gyulladásos citokinek termelődését és citotoxikus fehérjék felszabadulását váltja ki, amely folyamatok a tumorsejtek célzott lízisét eredményezik.

Farmakodinámiás hatások

A tarlatamab egyszeri infúzióját követően T-sejt-redistribúció és -aktiváció, valamint átmeneti citokinszint-emelkedés jellemezte a farmakodinámiás választ. A perifériás T-sejtek redistribúciója (azaz a T-sejtek érendotheliumához történő kapcsolódása és/vagy azon keresztüli migrációja a szövetbe) a tarlatamab 1. napi 1 mg-os kezdő dózisát követő 24 órán belül jelentkezett. A T-sejt-szám az infúziót követő 6 órán belül csökkent, és a betegek többségénél a 8. napon esedékes, következő infúzió előtt visszatért a kiindulási értékre.

Az IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ és TNF- α citokinek szérumszintje átmenetileg megemelkedett a tarlatamab 1. napi 1 mg-os kezdő dózisát követően. A citokinszintek a tarlatamab infúzió megkezdését követő első 2 napon belül érték el a csúcserőket, és általában a következő, 8. napon esedékes infúzió előtt visszatértek a kiindulási szintre. A későbbi kezelések során kevesebb betegnél és kisebb intenzitással jelentkezett citokinszint-emelkedés, mint az 1. napi kezdő infúzió esetében.

Immunogenitás

Gyakran észlelték gyógyszerellenes antitestek (ADA) jelenlétét. Nem találtak bizonyítékot a gyógyszerellenes antitestek farmakokinetikára, hatásosságra vagy biztonságosságra gyakorolt hatására, ugyanakkor erre vonatkozó adatok továbbra is korlátozottan állnak rendelkezésre.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A DeLLphi-304 vizsgálat

Az IMDYLLTRA hatásosságát a III. fázisú, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű DeLLphi-304 vizsgálatban értékelték. A beválasztható betegek kissejtes tüdőrákban (SCLC) szenvedtek, amely egy platina alapú kezelést követően progrediált. Azokban az országokban, ahol – a standard ellátás (*standard of care*, SOC) szerint – PD-(L)1-gátlóval együtt alkalmazott platinaalapú kemoterápia volt az első vonalbeli szisztémás kezelés kiterjedt stádiumú betegség esetén, a betegek beválasztásának feltétele volt az első vonalbeli szisztémás kezelés részeként alkalmazott PD-(L)1-gátló-terápia sikertelensége vagy a PD-(L)1-gátló-kezelés terápiás lehetőségének elvetése ezeknél a betegeknél. Emellett a betegeknél 0-s vagy 1-es ECOG- (*Eastern Cooperative Oncology Group*) teljesítményszórással, valamint legalább egy, a szolid tumorok válaszerőtelési kritériumaiban (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST v1.1) meghatározottak szerint mérhető laesióval kellett bírniuk. A vizsgálatból kizárták a tünetekkel járó agyi metasztatizis, vagy az aktív immundeficienciában szenvedő betegeket.

Összesen 509 beteget választottak be a vizsgálatba, majd randomizálták őket 1 : 1 arányban IMDYLLTRA-, vagy SOC szerinti kemoterápiás kezelésre. 254 beteget randomizáltak IMDYLLTRA-kezelésre, akik 1 mg-os kezdő dózist kaptak az 1. ciklus 1. napján; 10 mg-os dózis kaptak a 8. és a 15. napon, majd kéthetente, 28 napos ciklusokban, a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A SOC szerinti kemoterápiaként topotekánt ($n = 185$), lurbinektedint ($n = 47$) vagy az amrubicint ($n = 23$) alkalmaztak. A randomizációt a korábban alkalmazott PD-(L)1-gátló (igen vagy nem), a platinaérőkenységi szórással (kemoterápia-mentes időszak: ≥ 180 nap, $< 180 - \geq 90$ nap vagy < 90 nap), (korábbi vagy jelenlegi) agyi metasztatizis jelenléte (igen vagy nem) valamint a standard terápia (topotekán/amrubicin vagy lurbinektedin) alapján rétegezték. A kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatták. Tumorvizsgálatokat az első 48 hétben 6 hetente, majd ezt követően 12 hetente végeztek.

A vizsgálati populáció demográfiai jellemzői és betegségjellemzői a következők voltak a kiinduláskor: medián életkor 65 év (tartomány: 20–86 év); 65–74 évesek aránya: 41,3%; 75 éves vagy idősebbek

aránya: 10,8%; férfiak aránya: 69%; fehér bőrűek aránya: 57,2% és ázsiaiak aránya: 40,1%; ECOG-teljesítményszám: 0 a betegek 32%-ánál, illetve 1 a betegek 67,2%-ánál. A kiinduláskor a betegek 91%-ának volt metasztázisa (agyi metasztázis: 44,8%, májmetasztázis: 35,2%). A betegek 68,8%-a volt korábban dohányzó; 20,6%-a aktív dohányzó, 10,6%-a pedig soha nem dohányzott. Az összes beteg kapott előzetesen legalább egy platinaalapú kemoterápiás kezelést (tartomány: 1–3. vonalbeli kezelés). A betegek 97,6% a részesült korábbi terápiás vonal alkalmazásában: 70,7% kapott korábban PD-(L)1-gátló-kezelést. Az első vonalbeli platinaalapú terápiát követően 90 napnál rövidebb kemoterápia-mentes időszak 223 betegnél (43,8%) állt fenn, illetve 286 betegnél (56,2%) volt 90 napos vagy annál hosszabb a kemoterápia-mentes időszak.

Az elsődleges hatásossági paraméter a teljes túlélés (*overall survival*, OS) volt. A fő másodlagos hatásossági paraméterek: a vizsgálóorvos által a szolid tumorok válaszártékelési kritériumaiban (RECIST v1.1) meghatározottak szerint értékelt progressziómentes túlélés (*progression-free survival*, PFS), valamint a betegek által jelentett, egyes kiválasztott kimenetelek voltak. A további végpontok között szerepelt a vizsgálóorvos által, a RECIST v1.1 szerint értékelt teljes terápiásválasz-arány (*overall response rate*, ORR).

Az IMDYLLTRA-val kezelt betegeknél a kezelési ciklusok medián száma 5 (tartomány: 1–19 ciklus), illetve a SOC szerint kezelt betegeknél a kezelési ciklusok medián száma 4 (tartomány: 1–21 ciklus) volt.

A hatásossági eredményeket a 9. táblázat és az 1. ábra foglalja össze. Az OS medián utánkövetési ideje (95%-os CI) 11,2 hónap (10,4; 12,1) volt a tarlatamab-csoportban, illetve 11,7 hónap (10,6; 12,3) a SOC szerinti kemoterápiás csoportban. A PFS medián utánkövetési ideje (95%-os CI) 11,0 hónap (8,5; 11,2) volt a tarlatamab-csoportban, illetve 9,7 hónap (8,4; 11,1) a SOC szerinti kemoterápiás csoportban.

9. táblázat. SCLC-ben szenvedő betegek hatásossági eredményei a DeLLphi-304 vizsgálatban

Hatásossági paraméter	IMDYLLTRA (N = 254)	Standard terápia (N = 255)
Teljes túlélés (OS)		
Halálozás (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Mediánérték ^a hónapokban (95%-os CI)	13,6 (11,1; NE)	8,3 (7,0; 10,2)
Relatív hazard ^b (95%-os CI)	0,60 (0,47; 0,77)	
p-érték (rétegzett log-rank)	<0,001	
Progressziómentes túlélés (PFS) ^c		
Események (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Mediánérték ^a hónapokban (95%-os CI)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
Relatív hazard ^b (95% CI)	0,72 (0,59; 0,88)	
p-érték (rétegzett log-rank)	<0,001	
Teljes terápiásválasz-arány (ORR) ^c		
ORR, %	35,0	20,4

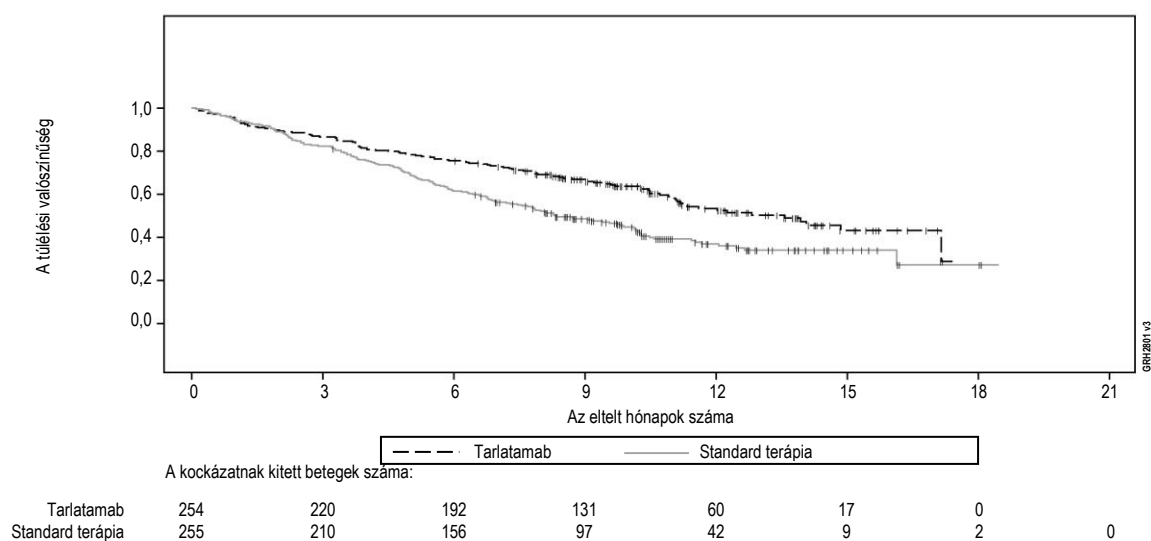
^a Kaplan–Meier-bebecslés szerint.

^b Relatív hazard a rétegzett Cox-féle arányos hazard modell alapján.

^c PFS, ORR a vizsgálóorvos RECIST v1.1 szerinti értékelése alapján.

CI = konfidenciaintervallum; N = szám; NE = nem becsülhető

1. ábra. A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (beválasztás szerinti [intent-to-treat, ITT] elemzési csoport)



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a tarlatamab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől kissejtes tüdőrák indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Korábban kezelésben részesült, előrehaladott SCLC-ben szenvedő felnőtteknél ($n = 702$) végezték el a tarlatamab populációs farmakokinetikai (PK) elemzéseit a következő célokból: a tarlatamab-szérumkoncentrációk időbeli lefolyásának jellemzése az intravénás alkalmazást követően, az egyének közötti variabilitás számszerűsítése, valamint annak értékelése, milyen hatást gyakorolnak a betegspecifikus kovariánsok a tarlatamab farmakokinetikai paramétereire.

A tarlatamab maximális szérumkoncentrációja ($C_{\max}$), a mélyponti szérumkoncentrációja (C_{trough}) és a dinamikus egyensúlyi állapotban mért szérumkoncentráció–idő görbe alatti terület (AUC_t) is dózisarányosan emelkedett kéthetente történő (Q2W) adagolás mellett, a vizsgált 1 mg-tól 100 mg-ig terjedő dózistartományban (az ajánlott dózis tízszerese). A tarlatamab-szérumexpozíciói megközelítőleg a 2. ciklus 15. napján érte el a dinamikus egyensúlyi állapotot.

Eloszlás

A populációs PK analízis szerinti becslés alapján a központi kompartment látszólagos eloszlási térfogatára jellemző érték (betegek közötti variációs együttható [CV] %-os értéke) 3,23 l (38%), míg a dinamikus egyensúlyi állapotban mért eloszlási térfogat 8,19 l.

Biotranszformáció

A tarlatamab metabolikus útvonalát még nem írták le. Más fehérjealapú gyógyszerekhez hasonlóan a tarlatamab, katabolikus útvonalakon keresztül, várhatóan kisebb peptidekre és aminosavakra bomlik.

Elimináció

A populációs PK analízis szerinti becslés alapján az SCLC-ben szenvedő betegeknél a szisztémás clearance (betegek közötti CV%) 0,728 l/nap (34%), a terminális eliminációs felezési idő pedig megközelítőleg 10,6 nap volt.

Különleges betegcsoportok

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a tarlatamab clearance-ében az alábbiak vonatkozásában: életkor (tartomány: 20–86 év), testtömeg (tartomány: 35–149 kg), nem, rassz, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás (eGFR ≥ 30 ml/perc), illetve enyhe májkárosodás (összbilirubinszint $\leq$ a normálérték felső határa (ULN) és GOT $>$ ULN). Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, illetve nincsenek adatok súlyos májkárosodásban vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekről.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Genotoxicitás és karcinogenitás

A tarlatamabbal nem végeztek genotoxicitási vagy karcinogenitási vizsgálatokat.

Meddőség

A tarlatamab termékenységre gyakorolt hatásának értékelésére nem végeztek vizsgálatokat.

Reprodukciós és fejlődési toxicitás

Egereknél egy helyettesítő murin molekulával, a muS757-el végzett reprodukciós toxicitási vizsgálat a muS757 placentán keresztüli transzportját igazolta, és nem indukált embryofoetalis toxicitást vagy teratogenitást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

glutaminsav

szacharóz

poliszorbát 80 (E433)

nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

(Stabilizáló) oldat

citromsav-monohidrát (E330)

lizin-hidroklorid

poliszorbát 80 (E433)

nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nincsenek ismert inkompatibilitások.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg:

4 év.

Hígított oldat intravénás infúzióhoz (infúziós zsák)

Felhasználásra kész formában a kémiai és fizikai stabilitás 2 °C és 8 °C között tárolva 28 napon át, illetve 20 °C és 25 °C között tárolva 8 órán át igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős: ez az időtartam 2 °C és 8 °C között tárolva nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a feloldás és a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az IMDYLLTRA csomagolásában két különböző típusú készítmény található. Az IMDYLLTRA doboza 1 db por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítményt tartalmazó injekciós üveget és 2 db, (stabilizáló) oldatot tartalmazó injekciós üveget tartalmaz.

IMDYLLTRA 1 mg por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz

- 1 mg tartalamban por elasztomer dugóval, alumínium zárral és szürke lepattintható kupakkal lezárt, I. típusú üvegből készült injekciós üvegben.
- 7 ml oldat elasztomer dugóval, alumínium zárral és fehér lepattintható kupakkal lezárt, I. típusú üvegből készült injekciós üvegben.

IMDYLLTRA 10 mg por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz

- 10 mg tartalamban por elasztomer dugóval, alumínium zárral és narancssárga lepattintható kupakkal lezárt, I. típusú üvegből készült injekciós üvegben.
- 7 ml oldat elasztomer dugóval, alumínium zárral és fehér lepattintható kupakkal lezárt, I. típusú üvegből készült injekciós üvegben.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Aszeptikus elkészítés

Az oldatos infúzió elkészítésekor szigorúan be kell tartani az aszeptikus technika alkalmazásának követelményeit, mivel a tartalamban tartalmazó injekciós üveg nem tartalmaz antimikrobiális tartósítószer.

Egyéb utasítások

- **Oldja fel az IMDYLLTRA-t injekcióhoz való vízben. Ne a (stabilizáló) oldatot használja az IMDYLLTRA injekciós üveg tartalmának feloldásához!** A (stabilizáló) oldat az infúziós zsák belső felületének bevonására szolgál az elkészített IMDYLLTRA koncentrátum hozzáadása előtt. A bevonással lehet megakadályozni, hogy az IMDYLLTRA az infúziós zsák és az infúziós szerelék falához adszorbeálódjon.

- Az etil-vinil-acetátból (EVA), poliolefinből és poli(vinil-klorid)-ból (PVC) készült infúziós zsák igazoltan kompatibilis a tartalommal, az előírt alkalmazási feltételek betartása mellett.
- A poliolefinből, PVC-ből és poliuretánból készült infúziós szerelék és katéter igazoltan kompatibilis a tartalommal, az előírt alkalmazási feltételek betartása mellett.
- A gyógyszerelési hibák lehetséges kockázata miatt nem ajánlott zárt rendszerű gyógyszerátviteli eszköz (*closed system transfer device*, CSTD) használata. IMDYLLTRA-val nem végeztek kompatibilitási vizsgálatot az injekciós üveg – CSTD adapter vonatkozásában.

Az oldatos infúzió elkészítése

A tartalom feloldása

10. táblázat. Az IMDYLLTRA feloldásához szükséges injekcióhoz való víz mennyisége^a

Az IMDYLLTRA injekciós üveg hatáserőssége	Az IMDYLLTRA feloldásához szükséges injekcióhoz való víz mennyisége	Végső koncentráció
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Minden injekciós üveg túl van töltve, ami a feloldást követően lehetővé teszi 1,1 ml (az 1 mg-os injekciós üveg esetében), illetve 4,2 ml (a 10 mg-os injekciós üveg esetében) felszívását, ezzel biztosítva az injekciós üveg címkéjén feltüntetett, hatáserősség szerinti koncentráció beadását.

1. Az injekciós üvegben lévő tartalom porhoz adja hozzá a szükséges mennyiségű injekcióhoz való vizet (lásd 10. táblázat) a végső tartalom-koncentráció eléréséhez, ami, 0,9 mg/ml az 1 mg-os injekciós üveg esetében, illetve 2,4 mg/ml a 10 mg-os injekciós üveg esetében. A vízszegélyt az IMDYLLTRA injekciós üveg falára irányítsa, és ne közvetlenül a liofilizált porra.
 - **Ne a (stabilizáló) oldatot használja az IMDYLLTRA feloldására!**
2. Óvatosan, körkörös mozdulattal kevergesse az injekciós üveg tartalmát. **Ne rázza fel!**
3. Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy az oldat tiszta vagy enyhén opálos, illetve színtelen vagy enyhén sárga-e. **Ne** használja fel az oldatot, ha az zavaros, vagy ha látható részecskék vannak benne.

Az IMDYLLTRA oldat elkészítése az infúziós zsákban

11. táblázat. Útmutató az 1 órás kezelésre szánt infúzió elkészítéséhez

Az IMDYLLTRA injekciós üveg hatáserőssége	Az IMDYLLTRA dózisa	A 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció infúziós zsákból felszívandó mennyisége	Az infúziós zsákba juttatandó (stabilizáló) oldat mennyisége	Az infúziós zsákba juttatandó IMDYLLTRA koncentrációjú mennyisége
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Megjegyzés: a különböző hatáserősségű injekciós üvegek esetében az elkészítés utáni végső koncentráció NEM azonos.

1. Használjon 250 ml térfogatú, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval előretöltött infúziós zsákot.
2. Szívja fel a szükséges mennyiségű 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót az előretöltött infúziós zsákból, majd öntse ki a felszívott mennyiséget (lásd 11. táblázat). Hagyja figyelmen kívül az infúziós zsák esetleges túltöltését.

3. Adja hozzá a (stabilizáló) oldatot.
 - Az infúziós zsák belső felületének bevonásához juttasson 13 ml (stabilizáló) oldatot a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba.
 - A habképződés elkerülése érdekében óvatosan keverje össze a zsák tartalmát. **Ne rázza fel!**
4. Adja hozzá az elkészített IMDYLLTRA koncentrátumot.
 - Juttassa a szükséges mennyiségű, elkészített IMDYLLTRA koncentrátumot a – 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót és (stabilizáló) oldatot már tartalmazó - stabilizált infúziós zsákba. Lásd 11. táblázat.
 - A habképződés elkerülése érdekében óvatosan keverje össze a zsák tartalmát. **Ne rázza fel!**
5. A habképződés elkerülése érdekében egy üres fecskendő segítségével távolítsa el a levegőt az infúziós zsákból.
6. Töltse fel az infúziós szerelékét 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy az infúziós zsákban lévő, beadásra előkészített gyógyszerrel.

A 6.3 pont szerinti tárolási idő magában foglalja az első injekciós üveg tartalmának feloldásától az infúzió beadásának végéig terjedő teljes megengedett időtartamot. A hűtőszekrényből való kivételt követően hagyja az infúziós zsákot szobahőmérsékletűre melegedni, és a megengedett szobahőmérsékleten való tárolási időn belül (az infúzió beadási idejét is beleszámítva) használja fel a hígított IMDYLLTRA infúziós oldatot. Amennyiben az előkészített tartalom infúziós zsák tartalma nem kerül beadásra a megadott időkereten és hőmérsékleti tartományon belül, akkor azt meg kell semmisíteni; az infúziós zsákot nem szabad a hűtőszekrénybe visszahelyezni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer nyomtatott betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az IMDYLLTRA forgalmazását megelőzően minden tagállamban meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatósággal az oktató program tartalmára és formájára vonatkozóan, ideértve a kommunikációs csatornákat, a terjesztés módjait, valamint a program egyéb szempontjait.

Az oktató program célja, hogy tájékoztassa a betegeket/gondozóikat az IMDYLLTRA alkalmazásával összefüggésbe hozható citokinfelszabadulási szindróma (CRS) és immuneffektor-sejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS) fontos azonosított kockázatairól.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy valamennyi tagállamban, ahol az IMDYLLTRA forgalomba kerül, minden az IMDYLLTRA-t várhatóan alkalmazó beteg/gondozó hozzáférjen a betegkártyához, illetve megkapja azt. A betegkártya a következő fő információkat tartalmazza:

- A CRS és az ICANS fő jeleinek és tüneteinek leírása.
- Annak leírása, hogy mikor kell sürgősen orvoshoz fordulni, vagy sürgősségi ellátást kérni, ha a CRS vagy az ICANS jelei és tünetei kialakulnak.
- Emlékeztető arról, hogy a betegeknek az 1. és 8. napon kapott IMDYLLTRA infúzió beadásának kezdetétől számított 24 órán át az egészségügyi intézmény közelében kell tartózkodniuk – egy gondozó kíséretében.
- A gyógyszert felíró orvos (kezelőorvos) elérhetőségei.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

IMDYLLTRA 1 mg por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz
tarlatamab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üvegben lévő por 1 mg tarlatamabot tartalmaz.
Injekcióhoz való vízzel történő feloldás után az injekciós üveg 0,9 mg/ml koncentrációban tartalmaz tarlatamabot.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Por: szacharóz, poliszorbát 80 (E433), glutaminsav és nátrium-hidroxid.
(Stabilizáló) oldat: citromsav-monohidrát (E330), lizin-hidroklorid, poliszorbát 80 (E433), nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz

1 db, port tartalmazó injekciós üveg.

2 db, (stabilizáló) oldatot tartalmazó injekciós üveg. Kizárólag nátrium-klorid oldat tartalmú infúziós zsákba juttassa.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne rázza fel az elkészített oldatot!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2033/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

IMDYLLTRA 1 mg por koncentrátumhoz
tarlatamab
Feloldást és hígítást követően iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

IMDYLLTRA 10 mg por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz
tarlatamab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üvegben lévő por 10 mg tarlatamabot tartalmaz.
Injekcióhoz való vízzel történő feloldás után az injekciós üveg 2,4 mg/ml koncentrációban tartalmaz tarlatamabot.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Por: szacharóz, poliszorbát 80 (E433), glutaminsav és nátrium-hidroxid.
(Stabilizáló) oldat: citromsav-monohidrát (E330), lizin-hidroklorid, poliszorbát 80 (E433), nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz

1 db, port tartalmazó injekciós üveg.

2 db, (stabilizáló) oldatot tartalmazó injekciós üveg. Kizárólag nátrium-klorid oldat tartalmú infúziós zsákba juttassa.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne rázza fel az elkészített oldatot!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2033/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

IMDYLLTRA 10 mg por koncentrátumhoz
tarlatamab
Feloldást és hígítást követően iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

(STABILIZÁLÓ) OLDATOT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

(Stabilizáló) oldat
IMDYLLTRA

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

7 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag nátrium-klorid oldat tartalmú infúziós zsákba juttassa.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

IMDYLLTRA 1 mg por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz IMDYLLTRA 10 mg por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz tarlatamab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az IMDYLLTRA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az IMDYLLTRA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az IMDYLLTRA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az IMDYLLTRA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az IMDYLLTRA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az IMDYLLTRA hatóanyaga a tarlatamab, amely a – daganatsejteket megcélzó – daganatellenes gyógyszerek csoportjába tartozik.

Az IMDYLLTRA olyan, kissejtes tüdődaganatban (angol nyelvű rövidítése SCLC) szenvedő felnőttek kezelésére szolgál, akiknél a daganat nagymértékben szétterjedt a tüdőben és/vagy áttért a test más részeire is (kiterjedt stádiumú SCLC). A gyógyszert olyan felnőttek kezelésére alkalmazzák, akiknél a rosszindulatú daganat nem reagált vagy már nem reagál a platina tartalmú készítménnyel végzett kemoterápiás kezelésre.

Az IMDYLLTRA más, mint a kemoterápia. Az IMDYLLTRA hatóanyaga, a tarlatamab úgy hat, hogy az immunrendszerrel együttműködve megtalálja és elpusztítja a kissejtes tüdődaganatos sejteket. Úgy fejti ki hatását, hogy összekapcsolja a daganatsejteken található DLL3 nevű fehérjét és a fehérvérsejtek egyik fajtáján, a T-sejteken található CD3 nevű fehérjét. E fehérjék összekapcsolásával a tarlatamab aktiválja a T-sejteket, amelyek így olyan anyagokat szabadítanak fel, amelyek elpusztítják a daganatsejteket.

2. Tudnivalók az IMDYLLTRA alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az IMDYLLTRA-t:

- ha allergiás a tarlatamabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha nem biztos benne, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadják Önnek az IMDYLLTRA-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A tarlatamab súlyos mellékhatásokat okozhat, köztük az alábbiakban felsoroltakat. Ha bármilyen kérdése van, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadják Önnek az IMDYLLTRA-t.

Haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, amennyiben az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja az IMDYLLTRA-kezelés során, mivel lehet, hogy a tüneteket nekik kell majd kezelniük:

- **Citokinfelszabadulási szindrómának (angol nyelvű rövidítése CRS) nevezik azt, amikor a szervezetből citokineknek nevezett anyagok kerülnek a véráramba. A CRS nagyon gyakran előfordul, és életveszélyes vagy akár halálos kimenetelű is lehet. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, illetve azonnal forduljon orvoshoz, ha a CRS bármilyen jelét vagy tünetét tapasztalja, beleértve a következőket:**
 - láz;
 - légszomj, nehézlégzés;
 - szapora vagy szabálytalan szívverés: szívdobogásérzés;
 - szédülés;
 - fejfájás;
 - hidegrázás;
 - hányinger;
 - hányás.
- **Az immuneffektor-sejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (angol nyelvű rövidítése ICANS) egy, az agyat és az idegrendszert érintő életveszélyes, esetlegesen halálos kimenetelű állapot. Ezek a problémák napokkal vagy hetekkel az IMDYLLTRA beadása után is jelentkezhetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, illetve azonnal forduljon orvoshoz, ha bármilyen ICANS-ra utaló jelet vagy tünetet tapasztal, beleértve a következőket:**
 - beszédzavar;
 - memóriazavar;
 - megváltozott vagy csökkent tudatállapot;
 - zavartság;
 - tájékozódási zavar vagy a tiszta gondolatok hiánya (delírium);
 - görcsroham;
 - egyensúlyzavar vagy az összerendezett mozgás zavara (ataxia);
 - a kar és a láb gyengesége vagy zsibbadása;
 - a kéz vagy a végtagok remegése (tremor);
 - fejfájás.
- **A fehérvérsejtek egyik fajtájának, a fertőzések leküzdésében szerepet játszó neutrofileknek alacsony lehet a szintje (neutropénia). Tájékoztassa kezelőorvosát vagy azonnal forduljon orvoshoz, ha fertőzés bármilyen jelét vagy tünetét tapasztalja, beleértve a következőket:**
 - hidegrázás vagy reszketés;
 - meleg érzése;
 - magas testhőmérséklet.
- **Allergiás reakciók (túlérzékenység) léphetnek fel, beleértve a légutak izmainak túlzott mértékű és hosszán tartó összehúzódását, ami légzési nehézséget okoz (hörgőgörcs). Tájékoztassa kezelőorvosát vagy azonnali forduljon orvoshoz, ha allergiás reakció jelei vagy tünetei jelentkeznek Önél, beleértve a következőket:**
 - bőrkiütés;
 - légzési nehézség.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az infúzió beadása alatt és után figyelemmel fogja kísérni az Ön állapotát ezen reakciók jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, illetve ismerteti a CRS és az ICANS jeleit és tüneteit Önnek és gondozójával.

Gyermekek és serdülők

Az IMDYLLTRA-t nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél. Az IMDYLLTRA-kezelés nem ajánlott 18 évesnél fiatalabb betegeknél.

Egyéb gyógyszerek és az IMDYLLTRA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás

Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha Ön terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy ha gyermeket szeretne. Az IMDYLLTRA terhesség alatt nem alkalmazható. Ennek oka, hogy az IMDYLLTRA terhes nőkre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön fogamzóképes nő, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember még az IMDYLLTRA-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja, hogy Ön nem terhes-e.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön az IMDYLLTRA-kezelés alatt esik teherbe. Kezelőorvosának, ha szükséges, meg kell beszélnie Önnel a lehetséges kockázatokat.

Ha Ön teherbe eshet, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia az IMDYLLTRA-kezelés alatt, valamint az utolsó dózis beadását követően még 2 hónapig. Beszéljen kezelőorvosával a megfelelő fogamzásgátló módszerekről.

Az IMDYLLTRA-kezelés alatt és az utolsó dózis beadását követően még legalább 2 hónapig nem szabad szoptatnia. Nem ismert, hogy az IMDYLLTRA összetevői átjutnak-e az anyatejbe. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Ön szoptat, vagy szoptatást tervez.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az IMDYLLTRA nagymértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ennek okai az immuneffektor-sejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS) által okozott lehetséges tünetek. Ha egy IMDYLLTRA infúzió beadását követően az idegrendszeret érintő mellékhatásokat, például szédülést, görcsrohamot, illetve zavartságot tapasztal, kerülje a gépjárművezetést, a nehéz gépek, vagy az esetlegesen veszélyes gépek kezelését, valamint minden veszélyes foglalkozás vagy tevékenység végzését, amíg a tünetek meg nem szűnnek.

Az IMDYLLTRA nátriumot tartalmaz

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Az IMDYLLTRA poliszorbátot tartalmaz

Ez a készítmény 0,04 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 1 mg-os injekciós üvegenként, illetve 0,2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 10 mg-os injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni az IMDYLLTRA-t?

Hogyan adják be az IMDYLLTRA-t?

Az IMDYLLTRA-t kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja Önnek beadni, 1 órán keresztül, vénába adagolt (csepegtetett) infúzió formájában.

Az 1. napon egy 1 mg-os IMDYLLTRA-adagot fog kapni. A teljes kezelési adagot, a 10 mg IMDYLLTRA-t a 8. és a 15. napon, majd ezt követően kéthetente fogja megkapni.

Az IMDYLLTRA első két adagjának beadása előtti egy órában Ön egy kortikoszteroidoknak nevezett gyógyszercsoportba tartozó gyógyszert fog kapni, ami segít csökkenteni a CRS előfordulásának kockázatát. Ezt Önnek egy, vénába adott (csepp)infúzió formájában fogják beadni. Az IMDYLLTRA első két adagja után Ön – egy szintén vénába adott infúzió formájában – folyadékpótlást is kaphat.

Kezelőorvosa fogja meghatározni, hogy Önnek mennyi ideig kell az IMDYLLTRA-kezelést kapnia.

Kezelőorvosa késleltetheti vagy teljesen le is állíthatja az IMDYLLTRA-kezelést, ha Önnél CRS, idegrendszeri problémák vagy bármilyen egyéb súlyos mellékhatás alakul ki.

Az IMDYLLTRA infúzió beadását követő megfigyelés

Kezelőorvosa az 1. és 8. napon az IMDYLLTRA infúzió beadásának kezdetétől számított 6-8 órán keresztül megfigyelés alatt fogja tartani az Ön állapotát az egészségügyi intézményben. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt, ha ennél hosszabb ideig tartó megfigyelésre van szükség. Az IMDYLLTRA-kezelés alatt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember figyelemmel fogja kísérni az Ön állapotát a CRS és az idegrendszert érintő mellékhatások jeleinek és tüneteinek, valamint az egyéb mellékhatások észlelése érdekében, és szükség szerint kezelésben részesíti Önt. Kórházi ellátás válhat szükségessé, amennyiben az IMDYLLTRA-kezelés során Önnél CRS-re, illetve idegrendszeri problémákra utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek.

Úgy tervezzen, hogy az 1. és 8. napon kapott IMDYLLTRA infúzió beadásának kezdetétől számított 24 órán át az egészségügyi intézmény közelében kell tartózkodnia – egy gondozó kíséretében.

A további infúziók esetében kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy az IMDYLLTRA infúzió beadása után mennyi ideig szükséges Önt megfigyelés alatt tartani.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél:

- **nagyon gyakori:** hirtelen fellépő és súlyos gyulladásos tünetegyüttes, amelynek tünetei közé tartozik a láz, hidegrázás, alacsony véroxigénszint, fejfájás, alacsony vérnyomás, hányinger vagy hányás – ezek a citokinfelszabadulási szindróma (CRS) jelei lehetnek.
- **gyakori:** reszketés (vagy remegés), zavartság, agyi működészavar (enkefalopátia), kommunikációs nehézség (afázia), görcsroham (konvulzió) – ezek az immuneffektor-sejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS) jelei lehetnek.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Az IMDYLLTRA alkalmazásával összefüggően a következő egyéb mellékhatásokról számoltak be:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- étvágycsökkenés;
- láz (pirexia);
- rossz szájíz (ízérzékelési zavar);
- székrekedés;
- csökkent vörösvérsejtszám (vérszegénység, anémia);
- fáradtság;
- émelygés (hányinger);
- fizikai gyengeség vagy energiahány (aszténia);
- fejfájás;
- a fertőzések leküzdésében szerepet játszó neutrofilek (a fehérvérsejtek egyik fajtája) számának csökkenése (neutropénia);
- a limfociták (a fehérvérsejtek másik fajtája) alacsony szintje (limfopénia);
- fogyás;
- hányás;
- száraz vagy hurutos köhögés, légszomj (diszpnoé);
- hasmenés;
- megemelkedett májenzimszintek (megemelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- [GPT-] szint);
- viszketés (pruritusz);
- alacsony nátriumszint a vérben (hiponatrémia);
- alacsony káliumszint a vérben (hipokalémia).

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- megemelkedett májenzimszintek (megemelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- [GOT-] szint);
- alacsony magnéziumszint a vérben (hipomagnezémia);
- szédülés;
- bőrkiütés;
- a vérlemezék (a véralvadásban szerepet játszó véralkotó elemek) számának csökkenése (trombocitopénia);
- alacsony vérnyomás;
- magas vérnyomás;
- izomfájdalom (mialgia);
- csökkent fehérvérsejtszám;
- bizonyos fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopénia);
- hidegrázás;
- zavartság (zavart állapot);
- a kéz és a végtagok remegése (tremor);
- tájékozódási zavar (delírium).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az idegrendszer normál működésének megváltozása (neurotoxicitás);
- görcsroham;
- egyensúlyzavar vagy az összerendezett mozgás zavara (ataxia);
- beszédzavar, memóriazavar, személyiségváltozás (enkefalopátia).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#)

található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az IMDYLLTRA-t tárolni?

Az IMDYLLTRA tárolását az egészségügyi szakemberek fogják végezni a kórházban vagy a klinikán.

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan injekciós üveg:

- Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.
- Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az elkészített IMDYLLTRA oldat (infúziós zsák)

- Szobahőmérsékleten (20 °C – 25 °C) legfeljebb 8 órán át tárolható.
- A hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolt infúziós zsákot 28 napon belül fel kell használni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az IMDYLLTRA?

- A készítmény hatóanyaga a tarlatamab.
- IMDYLLTRA 1 mg: 1 mg tarlatamabot tartalmaz injekciós üvegenként. Az injekcióhoz való vízzel történő feloldás után a tarlatamab végső koncentrációja 0,9 mg/ml.
- IMDYLLTRA 10 mg: 10 mg tarlatamabot tartalmaz injekciós üvegenként. Az injekcióhoz való vízzel történő feloldás után a tarlatamab végső koncentrációja 2,4 mg/ml.
- A por egyéb összetevői a glutaminsav, szacharóz, poliszorbát 80 és nátrium-hidroxid (lásd 2. pont).
- A (stabilizáló) oldat összetevői: citromsav-monohidrát, lizin-hidroklorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont).

Milyen az IMDYLLTRA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az IMDYLLTRA egy por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz. Minden doboz 1 db, port tartalmazó injekciós üveget és 2 db, egyenként 7 ml (stabilizáló) oldatot tartalmazó injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezeléseikre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelven elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az IMDYLLTRA ajánlott adagolási rendje: 1 mg kezdő dózis az 1. napon, majd 10 mg a 8. és a 15. napon, illetve ezt követően kéthetente (lásd 1. táblázat). Az IMDYLLTRA-t infúzióként 1 óra alatt, 250 ml/óra infúziós sebességgel kell beadni.

1. táblázat. Az IMDYLLTRA ajánlott adagolási rendje

Az IMDYLLTRA dózisa	
1. nap	1 mg
8. nap	10 mg
15. nap és ezt követően kéthetente	10 mg

Az IMDYLLTRA-t az intravénás infúzióban történő beadás előtt fel kell oldani, majd tovább kell hígítani.

Oldja fel az IMDYLLTRA-t injekcióhoz való vízben. Ne a (stabilizáló) oldatot használja az IMDYLLTRA injekciós üveg tartalmának feloldásához!

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd alább.

Aszeptikus elkészítés

Az oldatos infúzió elkészítésekor szigorúan be kell tartani az aszeptikus technika alkalmazásának követelményeit, mivel a tarlatamab injekciós üveg nem tartalmaz antimikrobiális tartósítószert.

Egyéb utasítások

- **Oldja fel az IMDYLLTRA-t injekcióhoz való vízben. Ne a (stabilizáló) oldatot használja az IMDYLLTRA injekciós üveg tartalmának feloldásához!** A (stabilizáló) oldat az infúziós zsák belső felületének bevonására szolgál, az elkészített IMDYLLTRA koncentrátum hozzáadása előtt. A bevonással lehet megakadályozni, hogy az IMDYLLTRA az infúziós zsák és az infúziós szerelék falához adszorbeálódjon.
- Az etil-vinil-acetátból (EVA), poliolefinből és poli(vinil-klorid)-ból (PVC) készült infúziós zsák igazoltan kompatibilis a tarlatamabbal, az előírt alkalmazási feltételek betartása mellett.
- A poliolefinből, PVC-ből és poliuretánból készült infúziós szerelék és katéter igazoltan kompatibilis a tarlatamabbal, az előírt alkalmazási feltételek betartása mellett.
- A gyógyszerelési hibák lehetséges kockázata miatt nem ajánlott zárt rendszerű gyógyszerátviteli eszköz (*closed system transfer device*, CSTD) használata. IMDYLLTRA-val nem végeztek kompatibilitási vizsgálatot az injekciós üveg – CSTD adapter vonatkozásában.

Az oldatos infúzió elkészítése

A tarlatamab feloldása

2. táblázat. Az IMDYLLTRA feloldásához szükséges injekcióhoz való víz mennyisége^a

Az IMDYLLTRA injekciós üveg hatáserőssége	Az IMDYLLTRA feloldásához szükséges injekcióhoz való víz mennyisége	Végző koncentráció
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Minden injekciós üveg túl van töltve, ami a feloldást követően lehetővé teszi 1,1 ml (az 1 mg-os injekciós üveg esetében), illetve 4,2 ml (a 10 mg-os injekciós üveg esetében) felszívását, ezzel biztosítva az injekciós üveg címkéjén feltüntetett hatáserősség szerinti koncentráció beadását.

1. Az injekciós üvegben lévő tarlatamab porhoz adja hozzá a szükséges mennyiségű injekcióhoz való vizet (lásd 2. táblázat) a végző tarlatamab-koncentráció eléréséhez, ami 0,9 mg/ml az 1 mg-os injekciós üveg esetében, illetve 2,4 mg/ml a 10 mg-os injekciós üveg esetében. A vízsugarat az IMDYLLTRA injekciós üveg falára irányítsa, és ne közvetlenül a liofilizált porra.
 - **Ne a (stabilizáló) oldatot használja az IMDYLLTRA feloldására!**
2. Óvatosan, körkörös mozdulattal kevergesse az injekciós üveg tartalmát. **Ne rázza fel!**
3. Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy az oldat tiszta vagy enyhén opálos, illetve színtelen vagy enyhén sárga-e. **Ne** használja fel az oldatot, ha az zavaros, vagy ha látható részecskék vannak benne.

3. táblázat. Útmutató az 1 órás kezelésre szánt infúzió elkészítéséhez

Az IMDYLLTRA injekciós üveg hatáserőssége	Az IMDYLLTRA dózisa	A 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció infúziós zsákból felszívandó mennyisége	Az infúziós zsákba juttatandó (stabilizáló) oldat mennyisége	Az infúziós zsákba juttatandó IMDYLLTRA koncentrátum mennyisége
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Megjegyzés: a különböző hatáserősségű injekciós üvegek esetében az elkészítés utáni végső koncentráció NEM azonos.

1. Használjon 250 ml térfogatú, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval előretöltött infúziós zsákot;
2. Szívja fel a szükséges mennyiségű 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót az előretöltött infúziós zsákból, majd öntse ki a felszívott mennyiséget (lásd 3. táblázat). Hagyja figyelmen kívül az infúziós zsák esetleges túltöltését.
3. Adja hozzá a (stabilizáló) oldatot.
 - Az infúziós zsák belső felületének bevonásához juttasson 13 ml (stabilizáló) oldatot a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba.
 - A habképződés elkerülése érdekében óvatosan keverje össze a zsák tartalmát. **Ne rázza fel!**
4. Adja hozzá az elkészített IMDYLLTRA koncentrátumot.
 - Juttassa a szükséges mennyiségű, elkészített IMDYLLTRA koncentrátumot a – 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót és (stabilizáló) oldatot már tartalmazó stabilizált infúziós zsákba. Lásd a 3. táblázatot.
 - A habképződés elkerülése érdekében óvatosan keverje össze a zsák tartalmát. **Ne rázza fel!**
5. A habképződés elkerülése érdekében egy üres fecskendő segítségével távolítsa el a levegőt az infúziós zsákból.
6. Töltse fel az infúziós szerelék 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy az infúziós zsákban lévő, beadásra előkészített gyógyszerrel.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Az alkalmazás módja

A premedikációhoz használt infúziós szerelék az IMDYLLTRA beadásához is használható. Az infúziós szerelék át kell öblíteni az egyidejűleg alkalmazandó gyógyszerek beadása és az IMDYLLTRA beadása között.

A tartalamab teljes tartalmát intravénás infúzióban, 1 óra alatt, állandó áramlási sebesség mellett, infúziós pumpa segítségével kell beadni. A pumpa rendelkezzen állítható programokkal, lezárási és riasztási funkcióval, illetve anyagát tekintve ne tartalmazzon elasztomert.

Az infúziós szerelék 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval VAGY a beadásra előkészített IMDYLLTRA oldattal kell feltölteni.

Az IMDYLLTRA-t infúzióként, 1 óra alatt, 250 ml/óra infúziós sebességgel kell beadni.

Az IMDYLLTRA infúzió beadását követően az intravénás infúziós szerelék 3-5 percen keresztül, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell átöblíteni.

Tárolási előírások és felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg:

4 év.

Hígított oldat intravénás infúzióhoz (infúziós zsák)

Felhasználásra kész formában a kémiai és fizikai stabilitás 2 °C és 8 °C között tárolva 28 napon át, illetve 20 °C és 25 °C között tárolva 8 órán át igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős: ez az időtartam 2 °C és 8 °C között tárolva nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a feloldás és a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

A tárolási idő magában foglalja az első injekciós üveg tartalmának feloldásától az infúzió beadásának végéig terjedő teljes megengedett időtartamot. A hűtőszekrényből való kivételt követően hagyja az infúziós zsákot szobahőmérsékletűre melegedni, és a megengedett szobahőmérsékleten való tárolási időn belül (az infúzió beadási idejét is beleszámítva) használja fel a hígított IMDYLLTRA infúziós oldatot. Amennyiben az előkészített tartalom infúziós zsák tartalma nem kerül beadásra a megadott időkereten és hőmérsékleti tartományon belül, akkor azt meg kell semmisíteni; az infúziós zsákot nem szabad a hűtőszekrénybe visszahelyezni.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.