

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

IMDYLLTRA 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn  
IMDYLLTRA 10 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

IMDYLLTRA 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn

Eitt hettuglas af stofni inniheldur 1 mg af tarlatamabi.

Eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf er lokastyrkur tarlatamabs 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn

Eitt hettuglas af stofni inniheldur 10 mg af tarlatamabi.

Eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf er lokastyrkur tarlatamabs 2,4 mg/ml.

Tarlatamab er framleitt með raðbrigða erfðatækni í eggjastokksfrumum úr kínerskum hömstrum.

### Hjálparefni með þekkta verkun

IMDYLLTRA inniheldur 0,04 mg pólýsorbit 80 í hverju 1 mg hettuglasi og 0,2 mg pólýsorbit 80 í hverju 10 mg hettuglasi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn.

Tarlatamab stofn (þykknistofn): hvítt til gulleitt duft.

Lausn (stöðugleikaaukandi): litlaus til gulleit, tær lausn með sýrustig (pH) 7,0.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

IMDYLLTRA er ætlað til notkunar í einlyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum með útbreitt lungnakrabbamein af smáfrumugerð (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC), sem krefst altæktrar meðferðar við sjúkdómsframvindu í eða eftir fyrstavals lyfjameðferð með plátínulyfjum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

IMDYLLTRA meðferð skal hefja undir leiðsögn og eftirliti lækna sem hafa reynslu af notkun krabbameinsmeðferðar. Lyfið á að gefa á viðeigandi heilbrigðisstofnun. Sjá ráðleggingar um lyf sem notuð eru samhliða í töflu 2.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum frá upphafi innrennslisgjafar í 6 til 8 klst. á degi 1 og degi 8. Læknirinn ákveður hvort þörf sé á frekara eftirliti og eftirliti við síðari innrennslisgjafir.

Á degi 1 og degi 8 skal leiðbeina sjúklingum að halda sig nálægt viðeigandi heilbrigðisstofnun í 24 klst. frá upphafi hvers innrennslis, með umönnunaraðila sér við hlið.

Upplýsa skal bæði sjúklinga og umönnunaraðila um teikn og einkenni um boðefnafár (*cytokine release syndrome*, CRS) og heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) fyrir útskrift.

### Skammtar

Ráðlögð skammtaáætlun IMDYLLTRA er 1 mg upphafsskammtur á degi 1 og síðan 10 mg á dögum 8, 15 og á 2 vikna fresti eftir það eins og sýnt er í töflu 1.

Meðhöndla skal sjúklinga þar til sjúkdómurinn versnar eða óásættanlegar aukaverkanir koma fram.

**Tafla 1. Ráðlögð skammtaáætlun IMDYLLTRA**

IMDYLLTRA skammtur	
Dagur 1	1 mg
Dagur 8	10 mg
Dagur 15 og á 2 vikna fresti eftir það	10 mg

### *Ráðlögð samhliðagjöf lyfja*

Lyf sem notuð eru samhliða IMDYLLTRA skal gefa eins og sýnt er í töflu 2 til að draga úr hættu á boðefnafári (sjá kafla 4.4).

**Tafla 2. Samhliðagjöf lyfja á degi 1 og degi 8**

Meðferðardagur	Lyf	Lyfjagjöf
Dagur 1 og dagur 8	Gefa 8 mg af dexametasóni í bláæð (eða jafngilt)	Innan 1 klst. fyrir IMDYLLTRA innrennsli
	Gjöf 1 lítra af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn í bláæð er ráðlögð samkvæmt leiðbeiningum um hefðbundna meðferð	Strax eftir að IMDYLLTRA innrennsli er lokið

### *Notkun IMDYLLTRA hafin á ný eftir skammtahlé*

Ef IMDYLLTRA skammti er frestað skal hefja meðferð á ný byggt á ráðleggingum sem er að finna í töflu 3 og skammtaáætlun haldið áfram samkvæmt því. Gefa skal lyf sem nota á samhliða eins og fram kemur í töflu 2.

**Tafla 3. Ráðleggingar þegar meðferð með IMDYLLTRA er hafin á ný eftir skammtahlé**

Síðasti skammtur gefinn	Tími frá síðasta skammti	Aðgerð <sup>a</sup>
1 mg á degi 1	2 vikur eða minna (≤ 14 dagar)	Gefa IMDYLLTRA 10 mg og halda síðan áfram með fyrri skammtaáætlun.
	Meira en 2 vikur (> 14 dagar)	Gefa IMDYLLTRA 1 mg. Ef það þolist skal hækka skammtinn í 10 mg 1 viku síðar. Haldið síðan áfram með fyrri skammtaáætlun.
10 mg á degi 8	3 vikur eða minna (≤ 21 dagar)	Gefa IMDYLLTRA 10 mg og halda síðan áfram með fyrri skammtaáætlun.
	Meira en 3 vikur (> 21 dagar)	Gefa IMDYLLTRA 1 mg. Ef það þolist skal hækka skammtinn í 10 mg 1 viku síðar. Haldið síðan áfram með fyrri skammtaáætlun.
10 mg á degi 15 og á 2 vikna fresti eftir það	4 vikur eða minna (≤ 28 dagar)	Gefa IMDYLLTRA 10 mg og halda síðan áfram með fyrri skammtaáætlun.
	Meira en 4 vikur (> 28 dagar)	Gefa IMDYLLTRA 1 mg. Ef það þolist skal hækka skammtinn í 10 mg 1 viku síðar. Haldið síðan áfram með fyrri skammtaáætlun.

<sup>a</sup> Gefið ráðlögð samhlíða lyf fyrir og eftir IMDYLLTRA innrennsli á degi 1 og degi 8 og hafið viðeigandi eftirlit með sjúklingi (sjá töflu 2).

#### Skammtabreytingar og meðhöndlun aukaverkana

Ekki er ráðlegt að minnka skammta IMDYLLTRA.

Ráðlagðar aðgerðir við meðhöndlun boðefnafárs er að finna í töflu 4, ráðlagðar aðgerðir við meðhöndlun heilkennis eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum er að finna í töflu 5, og ráðlagðar aðgerðir við meðhöndlun annarra aukaverkana er að finna í töflu 6.

#### *Boðefnafár (CRS)*

Greina skal boðefnafár byggt á klínískum einkennum (sjá kafla 4.4). Sjúklinga á að meta og meðhöndla við öðrum orsökum hita, súrefnisskorts og lágþrýstings. Ef grunur er um boðefnafár skal meðhöndla það í samræmi við ráðleggingar í töflu 4. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum sem fá boðefnafár á stigi 2 eða hærra (t.d. lágþrýstingur sem svarar ekki vökvagið eða súrefnisskortur sem krefst súrefnisgjafar) vegna teikna og einkenna boðefnafárs eins og hita, lágþrýsting og súrefnisskorts með súrefnismettunarmælingu eða þráðlausri hjartarafsja, eftir því sem við á. Við alvarlegt eða lífshættulegt boðefnafár er and-IL-6 meðferð ráðlögð, til dæmis tocilizúmab og innlögn á gjörgæslu fyrir stuðningsmeðferð.

**Tafla 4. Leiðbeiningar um kvörðun, skammtabreytingar og meðhöndlun boðefnafárs<sup>a</sup>**

Stig boðefnafárs	Lýsandi einkenni	IMDYLLTRA skammtabreyting	Meðhöndlun
Stig 1	Einkenni krefjast einkenameðferðar eingöngu (t.d. hiti ≥ 38°C án lágþrýstings eða súrefnisskorts).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gerð hlé á IMDYLLTRA þar til einkenni ganga til baka, hefjið síðan notkun IMDYLLTRA á ný þegar næsti skammtur er áætlaður<sup>b</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gefið hitalækkandi meðferð við einkennum (t.d. parasetamól) við hita.</li> <li>Íhugið notkun dexametasóns<sup>c</sup> (eða jafngilt) 4 mg til 10 mg til inntöku eða í bláæð.</li> </ul>

Stig boðefnafárs	Lýsandi einkenni	IMDYLLTRA skammtabreyting	Meðhöndlun
Stig 2	<p>Einkenni krefjast og svara meðalmiklu inngrípi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiti <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>,</li> <li>• Lágþrýstingur sem svarar vökvagjöf og krefst ekki notkunar æðaprengjandi lyfja, og/eða</li> <li>• Súrefnisskortur sem krefst lágflæðis súrefnisgjafar um nef með slöngu eða fríu flæði (blow-by).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gerið hlé á IMDYLLTRA þar til einkenni ganga til baka, hefjið síðan notkun IMDYLLTRA á ný þegar næsti skammtur er áætlaður<sup>b</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sjúkrahússinnlögn er ráðlögð með eftirliti með hita, lágþrýstingi og súrefnisskortri með því súrefnismettunarmælingu eða, eftir því sem við á, þráðlausri hjartarafsjá.</li> <li>• Gefið hitalækkandi meðferð við einkennum (t.d. parasetamól) við hita.</li> <li>• Gefið viðbótarsúrefni og vökva í æð eftir þörfum.</li> <li>• Íhugið notkun dexametasóns<sup>c</sup> (eða jafngilt) 8 mg til inntöku eða í bláæð.</li> <li>• Íhugið notkun tocilizúmabs (eða jafngilt).</li> </ul> <p>Þegar meðferð er hafin á ný með næsta áætlaða skammti skal lækurinn ákvarða eftirlit með sjúklingi á viðeigandi deild heilbrigðisstofnunar<sup>b</sup>.</p>

Stig boðefnafárs	Lýsandi einkenni	IMDYLLTRA skammtabreyting	Meðhöndlun
Stig 3	<p>Alvarleg einkenni skilgreind sem hiti <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> ásamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Blóðaflsfræðilegum óstöðugleika sem krefst æðapregjandi lyfjagjafar (með eða án þvagtemprandi hormóns)</li> </ul> <p>og/eða</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Versnandi súrefnisskortur eða andnað sem krefst háflæðis súrefnisgjafar með slöngu um nef (<math>&gt; 6 \text{ l/mín}</math>, af súrefni) eða súrefnisgrímu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gerð hlé á IMDYLLTRA þar til aukaverkunin gengur til baka, hefjið síðan notkun IMDYLLTRA á ný þegar næsti skammtur er áætlaður<sup>b</sup>.</li> <li>Við endurtekin tilvik af stigi 3 skal stöðva IMDYLLTRA meðferð fyrir fullt og allt.</li> </ul>	<p>Auk meðferðar við stigi 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mælt er með nánu eftirliti, t.d. meðferð á gjörgæslu.</li> <li>Gefið dexametasón<sup>c</sup> (eða jafngilt) 8 mg í bláæð á 8 klst. fresti, allt að 3 skammta.</li> <li>Stuðningsmeðferð með æðapregjandi lyfi eftir þörfum.</li> <li>Háflæðis súrefnisgjöf eftir þörfum.</li> <li>Notkun tocilizúmabs (eða jafngilt) er ráðlögð.</li> <li>Fyrir næsta skammt skal gefa samhliða lyf eins og ráðlagt er á degi 1 og degi 8 (sjá töflu 2).</li> </ul> <p>Þegar meðferð er hafin á ný með næsta áætlaða skammti skal lækurinn ákvarða eftirlit með sjúklingi á viðeigandi deild heilbrigðisstofnunar<sup>b</sup>.</p>
Stig 4	<p>Lífshættuleg einkenni skilgreind sem hiti <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> ásamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Blóðaflsfræðilegum óstöðugleika sem krefst gjafar margra æðapregjandi lyfja (fyrir utan þvagtemprandi hormón)</li> </ul> <p>og/eða</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Versnandi súrefnisskortur eða andnað þrátt fyrir súrefnisgjöf með jákvæðum þrýstingi.</li> </ul>	<p>Stöðvið notkun IMDYLLTRA fyrir fullt og allt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meðferð á gjörgæslu.</li> <li>Skv. meðferð við stigi 3.</li> </ul>

<sup>a</sup> Boðefnafár byggt á stigagjöf samkvæmt niðurstöðu American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (2019).

<sup>b</sup> Sjá leiðbeiningar til að hefja notkun IMDYLLTRA á ný eftir skammtahlé í töflu 3.

<sup>c</sup> Hætta skal steranotkun smátt og smátt samkvæmt leiðbeiningum um hefðbundna meðferð.

*Heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS)*

Fylgjast skal með sjúklingum vegna teikna og einkenna um ICANS. Útiloka skal aðrar orsakir taugaeinkenna. Veita skal bráðaþjónustu við alvarlegum eða lífshættulegum eiturverkunum á taugar. Ef grunur er um ICANS skal meðhöndla það í samræmi við ráðleggingar í töflu 5.

**Tafla 5. Leiðbeiningar um kvörðun, skammtabreytingar og meðhöndlun heilkennis eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum<sup>a</sup>**

Stig ICANS <sup>a</sup>	Lýsandi einkenni	Skammtabreyting IMDYLLTRA	Meðhöndlun
Stig 1	ICE skor 7-9 <sup>b</sup> með enga skerðingu meðvitundar.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gerið hlé á IMDYLLTRA þar til ICANS gengur til baka, hefjið síðan notkun IMDYLLTRA á ný þegar næsti skammtur er áætlaður<sup>c</sup>.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Stuðningsmeðferð.</li></ul>
Stig 2	ICE skor 3-6 <sup>b</sup> og/eða vægur svefndrungi sem vaknar við rödd.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gerið hlé á IMDYLLTRA þar til ICANS gengur til baka, hefjið síðan notkun IMDYLLTRA á ný þegar næsti skammtur er áætlaður<sup>c</sup>.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Stuðningsmeðferð.</li><li>• Dexametasón<sup>d</sup> (eða jafngilt) 8 mg til 10 mg til inntöku eða í bláæð.</li><li>• Ef einkenni versna skal endurtaka gjöf dexametasóns á 12. klst. fresti eða metýlprednisólón<sup>d</sup> (eða jafngilt) 1 mg/kg í bláæð á 12 klst. fresti.</li><li>• Hafa skal eftirlit með taugafræðilegum einkennum og íhuga að leita álights taugalækis og annarra sérfræðinga vegna frekara mats og meðhöndlunar.</li><li>• Hafa skal eftirlit með sjúklingum samkvæmt ráðleggingum læknis eftir næsta skammt IMDYLLTRA<sup>c</sup>.</li></ul>

Stig ICANS <sup>a</sup>	Lýsandi einkenni	Skammtabreyting IMDYLLTRA	Meðhöndlun
Stig 3	<p>ICE skor 0-2<sup>b</sup> og/eða skert meðvitund og vaknað er við snertiörvun eingöngu og/eða eitthvert klínískt flog staðbundið eða útbreitt sem gengur fljótt til baka.</p> <p>Eða</p> <p>Flog án krampa á heilarafriti sem ganga til baka án inngríps og/eða staðbundinn (focal or local) bjúgur sem kemur fram á taugamynd.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gerið hlé á IMDYLLTRA þar til ICANS gengur til baka, hefjið síðan notkun IMDYLLTRA á ný þegar næsti skammtur er áætlaður<sup>c</sup>.</li> <li>• Ef engar framfarir koma fram niður í stig <math>\leq 1</math> innan 7 daga skal stöðva notkun IMDYLLTRA fyrir fullt og allt.</li> <li>• Við endurtekin tilvik af stigi 3 skal stöðva meðferð fyrir fullt og allt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mælt er með nánu eftirliti, t.d. meðferð á gjörgæslu.</li> <li>• Íhuga skal notkun öndunarvélar til að vernda loftveg. Dexametasón<sup>d</sup> (eða jafngilt) 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti eða metýlprednisólón<sup>d</sup> (eða jafngilt) 1 mg/kg í bláæð á 12 klst. fresti.</li> <li>• Íhuga skal að endurtaka taugamynd (tölvusneiðmynd eða segulómun) á 2-3 daga fresti ef sjúklingur er með þráláta stig <math>\geq 3</math> eiturverkun á taugar.</li> <li>• Hafa skal eftirlit með sjúklingum samkvæmt ráðleggingum læknis eftir næsta skammt IMDYLLTRA<sup>c</sup>.</li> </ul>
Stig 4	<p>ICE skor 0<sup>b</sup> (ekki er hægt að vekja sjúkling og hann getur ekki framkvæmt ICE-mat) og/eða hugstol eða dá og/eða lífshættulegt langvarandi flog (&gt; 5 mínútur) eða endurtekin klínísk eða taugaflog án þess að komast í upphafsgildi á milli og/eða útbreiddur heilabjúgur á taugamynd, heilaspells- eða barkarspellsstaða eða doppubjúgur, heilataugarlömum VI eða Cushings þrenna.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stöðvið notkun IMDYLLTRA fyrir fullt og allt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meðferð á gjörgæslu.</li> <li>• Íhuga skal notkun öndunarvélar til að vernda loftveg.</li> <li>• Háskammta barksterar eins og metýlprednisólón<sup>d</sup> 1.000 mg/dag skipt í marga skammta í bláæð í 3 daga.</li> <li>• Íhuga skal að endurtaka taugamynd (tölvusneiðmynd eða segulómun) á 2-3 daga fresti ef sjúklingur er með þráláta stig <math>\geq 3</math> eiturverkun á taugar.</li> <li>• Meðhöndla skal flogakrampa í samræmi við leiðbeiningar á hverri sjúkrastofnun.</li> </ul>

<sup>a</sup> Heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum byggt á stigagjöf samkvæmt niðurstöðu American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (2019).

<sup>b</sup> Ef hægt er að vekja sjúkling og hann getur gengist undir ICE-mat (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) Assessment*), skal meta: Áttun (geta sagt til um ártal, mánuður, borg, spítali = 4 punktar); Nefna (geta nefnt 3 hluti, t.d. benda á klukku, penna, hnapp = 3 punktar); Fara eftir fyrirmælum (t.d. „sýndu mér 2 fingur“ eða „lokaðu augunum og rektu út úr þér tunguna“ = 1 punktur); Skrifa (geta til að skrifa staðlaða setningu = 1 punktur); og Athygli (telja afturábak frá 100 í tugum = 1 punktur). Ef ekki er hægt að vekja sjúklinginn og hann er ófær um að gangast undir ICE-mat (stig 4 ICANS) = 0 punktur.

<sup>c</sup> Sjá leiðbeiningar til að hefja notkun IMDYLLTRA á ný eftir skammtahlé í töflu 3.

<sup>d</sup> Hætta skal steranotkun smátt og smátt samkvæmt leiðbeiningum um hefðbundna meðferð.

### *Daufkyrningafæð og aðrar aukaverkanir*

Meðhöndla skal daufkyrningafæð og aðrar aukaverkanir í samræmi við það sem kemur fram í töflu 6.

**Tafla 6. Ráðlögð hlé á notkun IMDYLLTRA til að meðhöndla aðrar aukaverkanir<sup>a,b</sup>**

Aukaverkanir	Alvarleiki <sup>a</sup>	Skammtabreyting <sup>b</sup>
Daufkyrningafæð (sjá kafla 4.4)	Stig 1 og 2	Ekki þörf á meðferðarhléi.
	Stig 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gera skal hlé á notkun IMDYLLTRA í a.m.k. 3 daga þar til aukaverkun hefur batnað í stig <math>\leq 2</math> og halda síðan áfram notkun IMDYLLTRA.</li> </ul> Íhuga skal að nota kyrningavaxtarþátt (G-CSF).
	Stig 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gera skal hlé á notkun IMDYLLTRA í a.m.k. 3 daga þar til aukaverkun hefur batnað í stig <math>\leq 2</math> og halda síðan áfram notkun IMDYLLTRA.</li> <li>Ef tilvikið varir <math>&gt; 7</math> daga eða fram kemur tilvik á stigi 4 skal stöðva notkun IMDYLLTRA fyrir fullt og allt.</li> </ul> Íhuga skal að nota kyrningavaxtarþátt (G-CSF).
Eiturverkun á lifur (sjá kafla 4.4) <sup>c</sup>	Stig 3 Hækkun ALAT eða ASAT eða gallrauða	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gera skal hlé á notkun IMDYLLTRA þar til aukaverkun er hefur batnað í stig <math>\leq 1</math>.</li> </ul>
	Stig 4 Hækkun ALAT eða ASAT eða gallrauða	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stöðvið notkun IMDYLLTRA fyrir fullt og allt.</li> </ul>
	ASAT eða ALAT $> 3 \times$ ULN með heildargallrauða $> 2 \times$ ULN þar sem aðrar orsakir eru útilokaðar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stöðvið notkun IMDYLLTRA fyrir fullt og allt.</li> </ul>
Aðrar aukaverkanir (sjá kafla 4.8)	Stig 3 eða 4	Gera skal hlé á notkun IMDYLLTRA þar til aukaverkun hefur batnað í stig $\leq 1$ eða upphafsgildi. Íhuga skal að stöðva notkun lyfsins fyrir fullt og allt ef aukaverkunin gengur ekki til baka innan 28 daga. <ul style="list-style-type: none"> <li>Íhuga skal að stöðva notkun lyfsins fyrir fullt og allt ef fram koma tilvik á stigi 4.</li> </ul>

<sup>a</sup> Alvarleikastig byggir á National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) viðmiði fyrir aukaverkanir, útgáfu 5.0.

<sup>b</sup> Sjá leiðbeiningar til að hefja notkun IMDYLLTRA á ný eftir skammtahlé í töflu 3.

<sup>c</sup> Hjá sjúklingum með hækkun lifrarentím í upphafi skal nota fleiri upphafsgildi til að meta eiturverkun á lifur. ALAT = alanín aminótransferasi; ASAT = aspartat aminótransferasi; ULN = efri eðlileg mörk

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. IMDYLLTRA hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja skammta hjá sjúklingum með í meðallagi eða verulega skerta lifrarstarfsemi.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). IMDYLLTRA hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja skammta hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi.

### *Börn*

Notkun IMDYLLTRA á ekki við hjá börnum til meðferðar við smáfrumukrabbameini í lungum.

## Lyfjagjöf

IMDYLLTRA er til notkunar í bláæð.

IMDYLLTRA á að blanda og þynna síðan frekar fyrir gjöf með innrennsli í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Nota má innrennislisleiðsluna sem notuð var fyrir forgjafarlyfin fyrir IMDYLLTRA. Skola á innrennislisleiðsluna á milli lyfja sem gefin eru samhliða IMDYLLTRA.

Gefa skal allt innihald IMDYLLTRA með innrennsli í bláæð á 1 klst. með jöfnum hraða með því að nota innrennislisdælu, sjá töflu 7. Dælan skal vera forritanleg, læsanleg, án gúmmís (*non-elastomeric*) og með viðvörunarbúnaði.

Innrennislisleiðslan er undirbúin með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn EÐA endanlega tilbúnu IMDYLLTRA.

Þegar IMDYLLTRA innrennsli er lokið skal skola innrennislisleiðsluna í bláæð í 3-5 mínútur með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn.

### **Tafla 7. Upplýsingar um gjöf tarlatamabs**

<b>Innrennlistími fyrir 250 ml blöndu til notkunar á bláæð</b>	<b>Innrennlishraði (ml/klst.)</b>
1 klst.	250 ml/klst.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

##### Boðefnafár (CRS)

Gjöf tarlatamabs hefur verið tengd boðefnafári, þar með talið lífshættulegum eða banvænum tilvikum, sjá kafla 4.8. Boðefnafár gæti tengst einkennum eins og hita, lágþrýstingi, súrefnisskortri, þreytu, hraðslætti, höfuðverk, kuldahrolli, ógleði og uppköstum.

Upplýsa skal sjúklinga og umönnunaraðila um hugsanlegt boðefnafár eftir útskrift og leiðbeina þeim að leita tafarlaust læknaaðstoðar ef fram koma einhver teikn eða einkenni.

Tarlatamab á að gefa á heilbrigðisstofnun þar sem til staðar er búnaður til að hafa eftirlit með og meðhöndla boðefnafár. Tryggja skal að sjúklingar séu með eðlilegt vökvarúmmál áður en innrennslisgjöf er hafin. Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum vegna teikna og einkenna um boðefnafár meðan meðferð með tarlatamabi er hafin. Til að draga úr hættu á boðefnafári er mikilvægt að hefja gjöf tarlatamabs í ráðlögðum upphafsskammti sem fram kemur í töflu 1.

Meðhöndla skal boðefnafár í samræmi við ráðleggingar í töflu 4.

##### Heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS)

Gjöf tarlatamabs hefur verið tengd ICANS, þar með talið lífshættulegum eða banvænum tilvikum, sjá kafla 4.8. ICANS getur komið fram allt að nokkrum vikum eftir gjöf tarlatamabs. Aukaverkanir sem gætu tengst ICANS eru meðal annars höfuðverkur, heilakvilli, ringlun, óráð, flog, hreyfiglöp, eiturvekun á taugar og skjálfti. Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum vegna teikna og einkenna um ICANS meðan á meðferð með tarlatamabi stendur.

Upplýsa skal sjúklinga og umönnunaraðila um möguleika á ICANS eftir útskrift og leiðbeina þeim að leita tafarlaust læknaaðstoðar ef fram koma einhver teikn eða einkenni.

Meðhöndla skal ICANS í samræmi við ráðleggingar í töflu 5.

##### Daufkyrningafæð

Gjöf tarlatamabs hefur verið tengd daufkyrningafæð, sjá töflu 4.8. Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum vegna teikna og einkenna um daufkyrningafæð meðan á meðferð með tarlatamabi stendur.

Meðhöndla skal daufkyrningafæð í samræmi við ráðleggingar í töflu 6.

##### Sýkingar

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með tarlatamabi, meðal annars lífshættulegum og banvænum sýkingum. Algengustu sýkingarnar eru meðal annars lungnabólga, þvagfærasýking, COVID-19, sýking í efri hluta öndunarvegar, sýking í öndunarvegi, hvítsveppasýking, hvítsveppasýking í munni og nefkoksbólga.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum vegna teikna og einkenna um sýkingar fyrir meðferð með tarlatamabi og meðan á henni stendur.

## Ofnæmi

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með tarlatamabi, meðal annars mjög sjaldgæf alvarleg tilvik. Klínísk teikn og einkenni ofnæmis geta meðal annars verið, en einskorðast ekki við, útbrot og berkjukrampi. Hafa skal eftirlit með sjúklingum vegna teikna og einkenna um ofnæmi meðan á meðferð með tarlatamabi stendur og meðhöndla eins og er klínískt ráðlagt. Hafa skal í huga að gera hlé á meðferð með tarlatamabi eða stöðva hana fyrir fullt og allt, byggt á alvarleika, sjá töflu 6 fyrir meðhöndlun annarra aukaverkana.

## Eiturverkun á lifur

Gjöf tarlatamabs hefur verið tengd hækkun lifrarensíma. Hækkun lifrarensíma getur komið fram með eða án samhliða boðefnafárs.

Hafa skal eftirlit með lifrarensímum og gallrauða áður en meðferð með tarlatamabi er hafin samkvæmt klínískum ábendingum. Meðhöndla skal hugsanlegar eiturverkanir í samræmi við ráðleggingar í töflu 6.

## Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir

Ganga skal úr skugga um hvort konur á barneignaraldri séu þungaðar áður en meðferð með tarlatamabi er hafin. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í 2 mánuði eftir síðasta skammt af tarlatamabi (sjá kafla 4.6).

## Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 0,04 mg af pólýsorbát 80 í hverju 1 mg hettuglasi og 0,2 mg í hverju 10 mg hettuglasi. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Þegar meðferð með tarlatamabi er hafin getur það valdið skammvinnri losun frumuboðefna sem getur hamlað CYP450-ensímum og getur valdið aukinni útsetningu fyrir CYP-hvarfefnum sem eru gefin samhliða. Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem fá samhliða CYP450-hvarfefni, einkum þau sem eru með þröngan lækningastuðul, vegna þekktra aukaverkana. Aðlaga skal skammt lyfsins sem gefið er samhliða, eftir þörfum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 2 mánuði eftir meðferð með tarlatamabi.

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tarlatamabs hjá þunguðum konum.

Rannsókn á eiturverkunum á æxlun sem gerð var á músum með staðgengils músasameindinni muS757 sýndi flutning muS757 í gegnum fylgju (sjá kafla 5.3). Byggt á verkunarhætti og hugsanlegri þróun aukaverkana (eins og boðefnafár) í kjölfar útsetningar fyrir tarlatamabi, gæti tarlatamab valdið fósturskaða þegar það er gefið konum á meðgöngu (sjá kafla 5.1).

Tarlatamab er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Gera skal þungunarpróf á konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð með tarlatamabi er hafin.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort tarlatamab skilst út í brjóstamjólk. Vegna þess að mörg lyf, þar með talin mótefni, geta skilst út í brjóstamjólk, er ekki hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með tarlatamabi stendur og í a.m.k. 2 mánuði eftir síðasta skammt.

### Frjósemi

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif tarlatamabs á frjósemi.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Vegna möguleikans á aukaverkunum á taugakerfið sem tengjast ICANS í kjölfar tarlatamab innrennslis getur verið að tarlatamab hafi mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef einhver taugafræðileg einkenni koma fram skal ráðleggja sjúklingum að forðast akstur og að taka að sér áhættusöm verkefni eins og stjórn þungra eða hugsanlega hættulegra véla, þar til einkennin ganga til baka.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggi IMDYLLTRA var metið í klínískum rannsóknum á 473 sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum (SCLC) sem fengu 10 mg markskammtinn af tarlatamabi í einlyfjameðferð.

Algengustu aukaverkanirnar eru: boðefnafár (56,7%), minnkuð matarlyst (36,4%), hiti (31,9%), bragðskynstruflun (31,3%), hægðatregða (30,4%), blóðleysi (30,0%), þreyta (29,8%), ógleði (24,9%), þröttleysi (19,0%), daufkyrningafæð (16,9%), blóðnatríumlækkun (16,7%), höfuðverkur (16,3%), eitifrumnafæð (15,6%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar eru boðefnafár (19,7%) og hiti (4,7%).

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum eru taldar upp eftir líffærakerfum og tíðniflokkum. Tíðni aukaverkana er byggð á samansöfnuðum gögnum úr einni 1. stigs, einni 2. stigs og einni 3. stigs klínískri rannsókn á 473 sjúklingum. Miðgildi tímalengdar útsetningar var 18,0 vikur (á bilinu: 0,1 til 175,1 vikur).

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA líffæraflokkum og eftir tíðni. Tíðniflokkar eru eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 8. Aukaverkanir**

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Öll stig	Stig $\geq$ 3
Blóð og eitlar	Blóðleysi	Mjög algengar	Algengar
	Daufkyrningafæð <sup>a, c</sup>	Mjög algengar	Algengar
	Eitilfrumnafæð <sup>b</sup>	Mjög algengar	Mjög algengar
	Blóðflagnafæð	Algengar	Sjaldgæfar
	Hvítfrumnafæð	Algengar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Hægðatregða	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Ógleði	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Uppköst	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Niðurgangur	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Þreyta	Mjög algengar	Algengar
	Þróttleysi	Mjög algengar	Algengar
	Kuldahrollur	Algengar	Engar tilkynntar
Ónæmiskerfi	Boðefnafar <sup>c</sup>	Mjög algengar	Algengar
Rannsóknaniðurs tölur	Þyngdartap	Mjög algengar	Algengar
	Alanínaminótransferasa hækkun	Mjög algengar	Algengar
	Aspartataminótransferasa hækkun	Algengar	Algengar
	Lækkuð hvítkornatalning	Algengar	Algengar
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	Algengar
	Blóðnatríumlækkun	Mjög algengar	Algengar
	Blóðkalíumlækkun	Mjög algengar	Algengar
	Blóðmagnesiumlækkun	Algengar	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir	Algengar	Engar tilkynntar
Taugakerfi	Bragðskynstruflun	Mjög algengar	Engar tilkynntar
	Höfuðverkur	Mjög algengar	Engar tilkynntar
	Sundl	Algengar	Engar tilkynntar
	Heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum <sup>c</sup>	Algengar	Sjaldgæfar
	Skjálfti	Algengar	Engar tilkynntar
	Eiturverkun á taugakerfi	Sjaldgæfar	Engar tilkynntar
	Flog	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Hreyfinglöp	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Heilakvilli	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Ringlun	Algengar	Sjaldgæfar
	Óráð	Algengar	Sjaldgæfar

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Öll stig	Stig $\geq$ 3
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði	Mjög algengar	Algengar
Húð og undirhúð	Kláði	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Útbrot	Algengar	Sjaldgæfar
Æðar	Lágþrýstingur	Algengar	Algengar
	Háþrýstingur	Algengar	Algengar

<sup>a</sup> Felur í sér lækkaða daufkýrningatalningu.

<sup>b</sup> Felur í sér lækkaða eitifrumutalningu.

<sup>c</sup> Frekari upplýsingar er að finna í kaflanum „Lýsing á völdum aukaverkunum“.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Boðefnafár (CRS)*

Í klínískum rannsóknum með samansöfnuð gögn frá 473 sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum sem var gefið IMDYLLTRA 1 mg í fyrsta skammti og 10 mg í öðrum og síðari skömmtum kom boðefnafár fram hjá 56,7% sjúklinga, tilvikin voru á stigi 1 hjá 39,3%, stigi 2 hjá 15,4% sjúklinga, stigi 3 hjá 1,7% sjúklinga og stigi 4 hjá 0,2% sjúklinga. Tilkynnt var um alvarleg tilvik boðefnafárs hjá 19,7% sjúklinga. Eftir fyrsta skammt IMDYLLTRA fengu 41,4% sjúklinga boðefnafár á einhverju stigi, 34,0% sjúklinga fengu boðefnafár á einhverju stigi eftir annan skammtinn. Meirihluti tilvika boðefnafárs kom fram eftir fyrstu tvo skammtana, 8,5% sjúklinga fengu boðefnafár í kjölfar þriðja skammts eða síðar. Í kjölfar innrennslisdags 1 fengu 13,7% sjúklinga  $\geq$  stig 2 boðefnafár. Í kjölfar innrennslisdags 8 fengu 4,4% sjúklinga  $\geq$  stig 2 boðefnafár. Miðgildi tíma frá síðasta skammti IMDYLLTRA fram að því að boðefnafár kom fyrst fram var 15,9 klst. (á bilinu: 9,0 til 26,5 klst.). Fyrir tilvik á stigi 1 sem þróuðust í stig 2 eða hærra var miðgildi tíma frá stigi 1 tilviki til stigs 2 eða hærra 22,1 klst. (fjórðungabil: 8,5 - 31,6 klst.). Boðefnafár leiddi til þess að hlé var gert á meðferðinni og/eða skömmtum var breytt hjá 2,1% sjúklinga og hjá 0,6% sjúklinga var notkun tarlatamabs stöðvuð.

Tilkynnt hefur verið um banvæn tilvik boðefnafárs eftir markaðssetningu.

Sjá kafla 4.4 fyrir klíníska meðhöndlun á boðefnafári.

#### *Heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS)*

Tarlatamab getur valdið ICANS, þar með talið lífshættulegum eða banvænum tilvikum.

Í klínískum rannsóknum með samansöfnuð gögn frá 473 sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum sem var gefið IMDYLLTRA í 10 mg skammti var tilkynnt um ICANS hjá 4,7% sjúklinga. Miðgildi tíma frá fyrsta skammti IMDYLLTRA fram að því að ICANS kom fyrst fram var 9,0 dagar (fjórðungabil: 2 til 13 dagar). Miðgildi tíma fram að því að ICANS hafði gengið til baka var 4 dagar (fjórðungabil: 2 til 8 dagar).

Sjá kafla 4.4 fyrir klíníska meðhöndlun á ICANS.

#### *Daufkýrningafæð*

Í klínískum rannsóknum með samansöfnuð gögn frá 473 sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum sem var gefið IMDYLLTRA í 10 mg skammti kom daufkýrningafæð fram hjá 16,9% sjúklinga, að meðtöldum 8,2% sjúklinga sem fengu tilvik á stigi 3 eða stigi 4. Miðgildi tíma frá fyrsta skammti IMDYLLTRA fram að því að daufkýrningafæð kom fyrst fram var 43 dagar (fjórðungabil: 29 til 109 dagar). Daufkýrningafæð sem leiddi til þess að hlé var gert á skömmtum kom fyrir hjá 3,2%

sjúklinga og ekkert tilvik leiddi til þess að meðferð var stöðvuð. Meðferð með G-CSF var nauðsynleg hjá 6% sjúklinga.

Sjá kafla 4.4 fyrir klíniska meðhöndlun á daufkyrningafæð.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmun**

Skammtar allt að 100 mg á 2 vikna fresti og 200 mg á 3 vikna fresti hafa verið metnir í klínískum rannsóknum. Við ofskömmun verður að hafa náð eftirlit með sjúklingi með tilliti til teikna og einkenna um aukaverkanir og veita skal einkenameðferð ásamt stuðningsaðgerðum eftir þörfum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: L01FX33

#### Verkunarháttur

Tarlatamab er tvísértækur delta-líkur CD3 T-frumuvirkir sem beinist að bindli 3 (DLL3) og binst DLL3 sem er tjáð á yfirborði æxlisfrumna og CD3 sem er tjáð á yfirborði T-frumna. Tvísértæk binding tarlatamabs við T-frumur og DLL3-jákvæðar æxlisfrumur kveikir T-frumu virkjun, framleiðslu bólgumyndandi frumuboðefna og losun frumudrepandi próteina, sem veldur endurskipaðri (*redirected*) sundrun æxlisfrumna.

#### Lyfhrif

Lyfhrifafræðileg svörun eftir eitt innrennsli með tarlatamabi einkenndist af endurdreifingu og virkjun T-frumna og skammvinnri hækkun frumuboðefna. Útlæg endurdreifing T-frumna (þ.e. viðloðun T-frumna við æðapæl og/eða gegnumfar í vef) kom fram innan 24 klst. frá fyrsta tarlatamab skammti með 1 mg á degi 1. T-frumutalning lækkaði innan 6 klst. eftir innrennsli og fór aftur í upphafsgildi hjá meirihluta sjúklinga fyrir næsta innrennsli á degi 8.

Frumuboðefnin IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$  og TNF- $\alpha$  í sermi voru skammvinnnt hækkuð í kjölfar fyrsta tarlatamab skammts með 1 mg á degi 1. Styrkur frumuboðefna náði hámarki innan fyrstu 2 daga í kjölfar upphafs tarlatamab innrennslis og fór almennt aftur í upphafsstyrk fyrir næsta innrennsli á degi 8. Í síðari meðferðum kom hækkun frumuboðefna fram hjá færri sjúklingum og var vægari samanborið við fyrsta innrennsli á degi 1.

#### *Mótefnamyndun*

Algennt var að mótefni gegn lyfinu kæmu fram. Engar vísbendingar hafa sést um áhrif mótefna gegn lyfinu á lyfhrif, verkun eða öryggi, hins vegar eru upplýsingar takmarkaðar.

## Verkun og öryggi

### *DeLLphi-304 rannsóknin*

Verkun IMDYLLTRA var rannsökuð í 3. stigs fjölsetra, slembiraðaðri, opinni rannsókn (DeLLphi-304 rannsókn). Sjúklingar sem komu til greina til þátttöku þurftu að vera með sjúkdómsframvindu smáfrumukrabbameins í lungum í kjölfar einnar lyfjameðferðar með platínusamböndum. Á landssvæðum þar sem hefðbundin fyrstaval lyfjameðferð sjúklinga sem greinast með útbreitt smáfrumukrabbamein í lungum (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) felur í sér lyfjameðferð með platínusamböndum ásamt PD-(L)1 hemli, þurftu sjúklingar að hafa fengið PD-(L)1 hemil án árangurs sem hluti af fyrstavals altækri meðferð eða koma ekki til greina til að fá meðferð með PD-(L)1 hemli. Auk þess þurftu sjúklingar að vera með færnisfor 0-1 samkvæmt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) og að minnsta kosti eina mælanlega meinsemd eins og skilgreint er skv. RECIST v1.1 viðmiði. Sjúklingar með meinvörp í heila með einkennum eða virkan ónæmisbrest voru útilokaðir frá rannsókninni.

Samtals tóku 509 sjúklingar þátt og þeim var slembiraðað 1:1 til að fá annað hvort IMDYLLTRA eða hefðbundna krabbameinslyfjameðferð. 254 sjúklingum var slembiraðað til að fá IMDYLLTRA með 1 mg upphafsskammti í lotu 1 á degi 1 og síðan 10 mg á dögum 8, 15, og á 2 vikna fresti eftir það í 28-daga lotu fram að sjúkdómsframvindu eða að óásættanlegar aukaverkanir komu fram. Hefðbundnar krabbameinslyfjameðferðir innihéldu topotecan (n = 185), lurbinectedin (n = 47) eða amrubicin (n = 23). Slembiröðun var lagskipt samkvæmt fyrri útsetningu fyrir and-PD-(L)1 (já eða nei), næmisstöðu fyrir platínusamböndum (bil án krabbameinslyfjameðferðar  $\geq$  180 dagar,  $<$  180 til  $\geq$  90 dagar eða  $<$  90 dagar), hvort til staðar væru meinvörp í heila (fyrri eða núverandi) (já eða nei) og hefðbundinni meðferð (topotecan/amrubicin eða lurbinectedin). Meðferð var haldið áfram fram að sjúkdómsframvindu eða að óásættanlegar aukaverkanir komu fram. Æxli voru metin á 6 vikna fresti fyrstu 48 vikunnar eða á 12 vikna fresti eftir það.

Lýðfræðilegar upplýsingar í upphafi og sjúkdómseinkenni hjá rannsóknarþýðinu voru: miðgildi aldurs 65 ára (á bilinu: 20 til 86 ára); 41,3% 65 til 74 ára; 10,8% 75 ára eða eldri; 69% karlar; 57,2% hvítir og 40,1% asískir; 32% með ECOG færnisfor 0 og 67,2% með ECOG færnisfor 1; 91% sjúklinga voru með sjúkdóm með meinvörpum í upphafi; 44,8% voru með meinvörp í heila í upphafi; 35,2% voru með meinvörp í lifur í upphafi. 68,8% sjúklinga höfðu áður reykt; 20,6% reyktu, 10,6% höfðu aldrei reykt. Allir sjúklingar höfðu áður fengið að minnsta kosti 1 krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum (á bilinu: 1 til 3 meðferðir); 97,6% sjúklinga höfðu áður fengið 1 meðferð; 70,7% höfðu áður fengið meðferð með and-PD-(L)1; 223 sjúklingar (43,8%) voru með  $<$  90 daga tímabil án krabbameinslyfjameðferðar eftir lok fyrstu meðferðar með platínusamböndum, á meðan 286 sjúklingar (56,2%) voru með  $\geq$  90 daga tímabil án krabbameinslyfjameðferðar.

Aðalmælikvarði verkunar var heildarlifun. Lykilaukamælikvarðar voru lifun án sjúkdómsversnunar byggt á mati rannsakanda samkvæmt viðmiði um mat á svörun hjá föstum æxlum (RECIST v1.1) og völdum niðurstöðum samkvæmt tilkynningum sjúklinga. Aukaendapunktur voru meðal annars heildarsvörun byggt á mati rannsakanda samkvæmt RECIST v1.1.

Sjúklingar fengu að miðgildi 5 meðferðarlotur með IMDYLLTRA (á bilinu: 1 til 19 lotur) og að miðgildi 4 lotur af hefðbundinni meðferð (á bilinu: 1 til 21 lotur).

Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 9 og mynd 1. Miðgildi (95% CI) eftirfylgnitíma fyrir heildarlifun var 11,2 mánuðir (10,4; 12,1) hjá hópnum sem fékk tarlatamab og 11,7 mánuðir (10,6; 12,3) hjá hópnum sem fékk hefðbundna krabbameinslyfjameðferð. Miðgildi (95% CI) eftirfylgnitíma fyrir lifun án sjúkdómsversnunar var 11,0 (8,5; 11,2) mánuðir fyrir tarlatamab og 9,7 (8,4; 11,1) mánuðir fyrir hefðbundna krabbameinslyfjameðferð.

**Tafla 9. Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum í rannsókn DeLLphi-304**

Verkunarbreyta	IMDYLLTRA (N = 254)	Hefðbundin meðferð (N = 255)
<b>Heildarlifun</b>		
Dauðsföll (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Miðgildi <sup>a</sup> í mánuðum (95% CI)	13,6 (11,1; ekki hægt að áætla)	8,3 (7,0; 10,2)
Áhættuhlutfall <sup>b</sup> (95% CI)	0,60 (0,47; 0,77)	
p-gildi (lagskipt log-rank)	< 0,001	
<b>Lifun án sjúkdómsversnunar (PFS)<sup>c</sup></b>		
Tilvik (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Miðgildi <sup>a</sup> í mánuðum (95% CI)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
Áhættuhlutfall <sup>b</sup> (95% CI)	0,72 (0,59; 0,88)	
p-gildi (lagskipt log-rank)	< 0,001	
<b>Heildarsvörunarhlutfall (ORR)<sup>c</sup></b>		
ORR, %	35,0	20,4

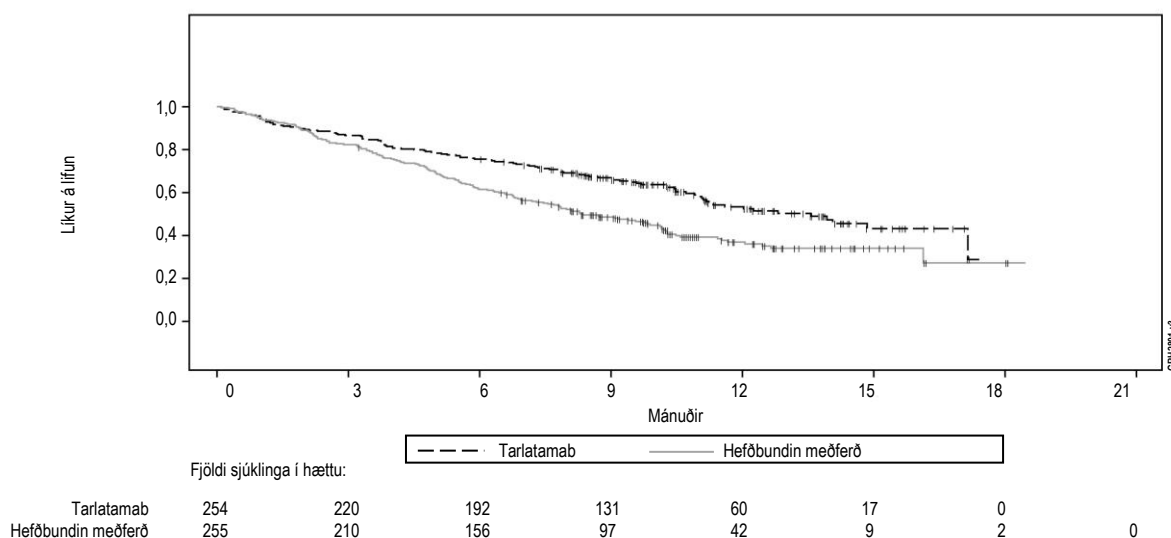
<sup>a</sup> skv. Kaplan-Meier mati.

<sup>b</sup> Áhættuhlutfall byggt á lagskiptu Cox líkani fyrir hlutfallslega áhættu.

<sup>c</sup> PFS, ORR byggt á mati rannsakanda skv. RECIST v1.1.

CI = Öryggisbil; N = fjöldi

**Mynd 1. Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun (meðferðarákvörðunarþýði (ITT) til greiningar)**



## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á tarlatamabi hjá öllum undirhópum barna við smáfrumukrabbameini í lungum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Gerðar voru þýðisgreiningar á lyfjahvörfum tarlatamabs hjá fullorðnum einstaklingum (n = 702) með áður meðhöndlað langt gengið smáfrumukrabbamein í lungum til að skilgreina tímalínu þéttni tarlatamabs í sermi í kjölfar lyfjagjafar í bláæð, til þess að mæla breytileika á milli einstaklinga og meta áhrif einstaklingsbundinna skýribreyta á lyfjavarfabreytur tarlatamabs.

Hámarksstyrkur í sermi ( $C_{max}$ ), lágmarksstyrkur í sermi ( $C_{trough}$ ) og flatarmál ferils sermiþéttni á móti tíma við stöðugt ástand ( $AUC_{tau}$ ) fyrir tarlatamabi hækkaði skammtaháð á skammtabilinu sem var metið, þ.e. 1 mg til 100 mg á 2 vikna fresti (10 sinnum ráðlagður skammtur). Áætlað stöðugt ástand hvað varðar útsetningu í sermi náðist eftir lotu 2 dag 15.

### Dreifing

Dæmigert gildi (frávíksstuðull% milli einstaklinga) fyrir dreifingarrúmmál er 3,23 l (38%) og dreifingarrúmmál við jafnvægi er 8,19 l samkvæmt mati byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

### Umbrot

Umbrotsleið tarlatamabs hefur ekki verið skilgreind. Eins og við á um önnur meðferðarprótein, er gert ráð fyrir að tarlatamab umbroti í smá peptíð og amínósýrur með efnasundrun.

### Brotthvarf

Altæk úthreinsun (frávíksstuðull% milli einstaklinga) var 0,728 l/dag (34%) og endanlegur helmingartími brotthvarfs var u.þ.b. 10,6 dagar hjá einstaklingum með smáfrumukrabbamein í lungum samkvæmt mati byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

### Sérstakir sjúklingahópar

Enginn klínískt mikilvægur munur á úthreinsun tarlatamabs sást byggt á aldri (á bilinu: 20-86 ára), líkamsþyngd (á bilinu: 35-149 kg), kyni, kynþætti, vægt eða í meðallagi skertri nýrnastarfsemi (eGFR  $\geq 30$  ml/mín.) eða vægt skertri lifrarstarfsemi (heildargallrauði  $\leq$  efri eðlileg mörk (ULN) og ASAT  $>$  ULN). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi og engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

### Eiturverkun á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir á eiturverkun á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum tarlatamabs hafa verið gerðar.

### Skert frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif tarlatamabs á frjósemi.

### Eiturverkanir á æxlun og þroska

Rannsókn á eiturverkunum á æxlun sem gerð var á músum með staðgengils músasameindinni muS757 sýndi flutning muS757 gegnum fylgju og olli ekki eiturverkunum á fósturvísi eða fóstur eða vansköpunaráhrifum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Stofn

Glútamínsýra

Súkrósi

Pólýsorbit 80 (E433)

Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)

#### Lausn (stöðugleikaaukandi)

Sítrónusýrueinhýdrat (E330)

Lýsínhýdróklóríð

Pólýsorbit 80 (E433)

Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)

Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Engar þekktar upplýsingar um ósamrýmanleika.

### 6.3 Geymsluþol

#### Óopnað hettuglas

4 ár.

#### Þynnt lausn fyrir innrennsli í bláæð (innrennsliþoki)

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 28 daga við 2°C til 8°C og 8 klst. við 20°C til 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans og er öllu jafna ekki lengri en 24 klst. við 2 °C til 8 °C, nema blöndunin og þynningin hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð fláts og innihald

IMDYLLTRA kemur í tvenns konar pakkningum. Hver IMDYLLTRA pakkning inniheldur 1 hettuglas af stofni fyrir þykkni og lausn fyrir innrennsli lausn og 2 hettuglös af lausn (stöðugleikaaukandi).

#### IMDYLLTRA 1 mg stofn fyrir innrennsliþykkni, lausn og lausn fyrir innrennsliþyf, lausn

- 1 mg tarlatamab stofn í hettuglasi úr gleri af gerð 1 með tappa úr gúmmílíki, álinnsigli og gráu flettiloki
- 7 ml lausn í hettuglasi úr gleri af gerð 1 með tappa úr gúmmílíki, álinnsigli og hvítu flettiloki

## IMDYLLTRA 10 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn

- 10 mg tarlatamab stofn í hettuglasi úr gleri af gerð 1 með tappa úr gúmmílíki, álsinnsigli og appelsínugulu flettiloki
- 7 ml lausn í hettuglasi úr gleri af gerð 1 með tappa úr gúmmílíki, álsinnsigli og hvítu flettiloki

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

#### Smitgát við undirbúning

Viðhafa skal stranga smitgát við undirbúning innrennslislausnarinnar vegna þess að tarlatamab hettuglösinn innihalda engin bakteríueyðandi rotvarnarefni.

#### Aðrar leiðbeiningar

- **IMDYLLTRA á að blanda með vatni fyrir stungulyf. Ekki nota lausnina (stöðugleikaaukandi) til að blanda IMDYLLTRA.** Lausnin (stöðugleikaaukandi) er notuð til að húða innrennslispokann áður en blönduðu IMDYLLTRA er bætt saman við til að koma í veg fyrir að IMDYLLTRA aðsogist í innrennslispokann og innrennslisleiðsluna.
- Innrennslispokar gerðir úr etýlvínýlasetati (EVA), pólýolefíni og pólývínýlklóríði (PVC) hafa reynst samrýmanlegir tarlatamabi við tilgreindar aðstæður lyfjagjafar.
- Efni í innrennslisleiðslum og æðaleggjum úr pólýolefíni, PVC og pólýúretani hafa reynst samrýmanlegir tarlatamabi við tilgreindar aðstæður lyfjagjafar.
- Notkun yfirfærslubúnaðar með lokuðu kerfi (*Closed System Transfer Device, CSTD*) er ekki ráðlögð vegna hugsanlegrar hættu á mistökum við lyfjagjöf. Prófanir á samrýmanleika millistykkis fyrir hettuglas með yfirfærslubúnaði með lokuðu kerfi með IMDYLLTRA hafa ekki verið gerðar.

#### Undirbúningur innrennslislyf, lausn

#### *Blöndun tarlatamabs*

#### Tafla 10. Nauðsynlegt magn vatns fyrir stungulyf til að blanda IMDYLLTRA<sup>a</sup>

Styrkur IMDYLLTRA hettuglass	Magn vatns fyrir stungulyf sem þarf til að blanda IMDYLLTRA	Endanlegur styrkur
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

<sup>a</sup> Hvert hettuglas er yfirfyllt til að hægt sé að draga upp 1,1 ml (1 mg hettuglas) eða 4,2 ml (10 mg hettuglas) eftir blöndun til að tryggja gjöf í styrk sem gefinn er upp á merkimiða hettuglassins.

1. Flytjið nauðsynlegt magn vatns fyrir stungulyf (sjá töflu 10) yfir í tarlatamab hettuglasið til að fá endanlegan styrk tarlatamabs sem nemur 0,9 mg/ml (1 mg hettuglas) eða 2,4 mg/ml (10 mg hettuglas). Beinið vatninu að veggjum IMDYLLTRA hettuglassins en ekki beint á frostþurrkað duftið.
  - **Ekki nota lausnina (stöðugleikaaukandi) til að blanda IMDYLLTRA.**
2. Hringsnúið innihaldinu varlega. **Má ekki hrista.**
3. Skoðið lausnina til að staðfesta að hún sé tær eða lítilllega ópallýsandi, litlaus eða ljósgul. **Ekki** nota lausnina ef hún er skýjuð eða inniheldur agnir.

Tafla 11. Leiðbeiningar fyrir undirbúning 1 klst. innrennslis

Styrkur IMDYLLTR A hettuglass	IMDYLLTRA skammtur	Rúmmál natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn sem á að draga upp úr innrennslispokanum	Rúmmál lausnar (stöðugleikaaukandi ) sem bætt er í innrennslispokann	Rúmmál blandaðs IMDYLLTRA sem bætt er í innrennslispokan n
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Athugið: endanlegur styrkur í hettuglösnum af mismunandi styrkleika er EKKI sá sami eftir blöndun.

1. Notið innrennslispoka sem er áfylltur með 250 ml natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn.
2. Dragið upp nauðsynlegt rúmmál af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn úr áfyllta innrennslispokanum og fargið því (sjá töflu 11). Hunsa skal yfirfyllingu í innrennslispokanum.
3. Bætið lausninni (stöðugleikaaukandi) saman við.
  - Til að húða innrennslispokann skal flytja 13 ml af lausn (stöðugleikaaukandi) í innrennslispokann sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn.
  - Blandið innhaldi pokans varlega saman til að koma í veg fyrir froðumyndun. **Má ekki hrista.**
4. Bætið blönduðu IMDYLLTRA saman við.
  - Flytjið nauðsynlegt rúmmál af blönduðu IMDYLLTRA í stöðugan innrennslispokann sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn og lausnina (stöðugleikaaukandi). Sjá töflu 11.
  - Blandið innhaldi pokans varlega saman til að koma í veg fyrir froðumyndun. **Má ekki hrista.**
5. Fjarlægið loftið úr innrennslispokanum með tómrri sprautu til að koma í veg fyrir froðumyndun.
6. Undirbúið innrennslisleiðsluna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn eða endanlega tilbúnu lyfinu úr innrennslispokanum.

Geymslutíminn skv. kafla 6.3 felur í sér leyfilegan heildartíma frá blöndun fyrsta hettuglassins þar til lyfjagjöf er lokið. Þegar búið er að taka innrennslispokann úr kæli skal láta hann ná stofuhita og ljúka gjöf þynntrar IMDYLLTRA innrennslislausnar innan leyfilegs geymslutíma við stofuhita (þar með talinn innrennslitíminn). Ef innihald innrennslispoka með tilbúnu tarlatamabi er ekki gefið innan tilgreindra tíma- og hitamarka verður að farga því, það má ekki kæla aftur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegra virkra efna

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

### Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu IMDYLLTRA í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi varðandi innihald og framsetningu fræðsluefnis, þar með talið aðferðir til miðlunar, fyrirkomulag dreifingar og aðra þætti fræðsluáætlunar við þar til bært yfirvald í hverju landi.

Fræðsluáætluninni er ætlað að upplýsa sjúklinga/umönnunaraðila um mikilvæga þekkta áhættu sem fylgir boðefnafári (*cytokine release syndrome*, CRS) og heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) í tengslum við IMDYLLTRA.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem IMDYLLTRA er markaðssett skulu allir sjúklingar/umönnunaraðilar sem gert er ráð fyrir að noti IMDYLLTRA hafa aðgang að/fá afhent sjúklingakort. Á sjúklingakortinu skulu eftirfarandi lykilatriði koma fram:

- Lýsing á lykilteiknum og einkennum CRS og ICANS
- Lýsing á því hvenær skuli leita bráðalækninga hjá heilbrigðisstarfsmanni eða leita bráðaaðstoðar ef teikn og einkenni CRS eða ICANS koma fram
- Áminning um að dveljast nálægt heilbrigðisstofnum í 24 klst. frá upphafi hvers IMDYLLTRA innrennslis á degi 1 og degi 8 og hafa umönnunaraðila hjá sér.
- Upplýsingar um lækninn sem ávísar lyfinu

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

IMDYLLTRA 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn tarlatamab

### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas af stofni inniheldur 1 mg af tarlatamabi.  
Eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf inniheldur hvert hettuglas 0,9 mg/ml af tarlatamabi.

### 3. HJÁLPAEFNI

Stofn: súkrósi, pólýsorbit 80 (E433), glútamínsýra og natríumhýdroxíð.  
Lausn (stöðugleikaaukandi): sítrónusýrueinhýdrat (E330), lýsínhýdroklóríð, pólýsorbit 80 (E433), natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn  
1 hettuglas af stofni  
2 hettuglös af lausn (stöðugleikaaukandi). Bætið eingöngu út í natríumklóríð-pokann.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má hrista blönduðu lausnina.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið og flytjið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/26/2033/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS MEÐ STOFNI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

IMDYLLTRA 1 mg þykknistofn  
tarlatamab  
i.v. eftir blöndun og þynningu

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

IMDYLLTRA 10 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn tarlatamab

### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas af stofni inniheldur 10 mg af tarlatamabi.  
Eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf inniheldur hvert hettuglas 2,4 mg/ml af tarlatamabi.

### 3. HJÁLPAREFNI

Stofn: súkrósi, pólýsorbit 80 (E433), glútamínsýra og natríumhýdroxíð.  
Lausn (stöðugleikaaukandi): sítrónusýrueinhýdrat (E330), lýsínhýdroklóríð, pólýsorbit 80 (E433), natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.  
Sjá nánar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn  
1 hettuglas af stofni  
2 hettuglös af lausn (stöðugleikaaukandi). Bætið eingöngu út í natríumklóríð-pokann.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má hrista blönduðu lausnina.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið og flytjið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/26/2033/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS MEÐ STOFNI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

IMDYLLTRA 10 mg þykknistofn  
tarlatamab  
i.v. eftir blöndun og þynningu

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS MEÐ LAUSN (STÖÐUGLEIKAAUKANDI)**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lausn (stöðugleikaaukandi)  
IMDYLLTRA

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

7 ml

**6. ANNAD**

Bætið eingöngu út í natríumklóríð-pokann.

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**IMDYLLTRA 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn  
IMDYLLTRA 10 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn  
tarlatamab**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um IMDYLLTRA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota IMDYLLTRA
3. Hvernig nota á IMDYLLTRA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á IMDYLLTRA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um IMDYLLTRA og við hverju það er notað**

IMDYLLTRA inniheldur virka innihaldsefnið tarlatamab. Það tilheyrir hópi lyfja sem kallast æxlishefjandi lyf sem beinist að krabbameinsfrumum.

IMDYLLTRA er notað hjá fullorðnum til meðferðar við smáfrumukrabbameini í lungum sem hefur breiðst út í lungum og/eða annarra líkamshluta (langt gengið smáfrumukrabbamein í lungum). Það er notað hjá fullorðnum þegar krabbameinið svarar ekki eða er hætt að svara lyfjameðferð með platínusamböndum.

IMDYLLTRA er ekki eins og krabbameinslyfjameðferð. Virka innihaldsefnið í IMDYLLTRA, tarlatamab, virkar með ónæmiskerfinu til að finna og eyða frumum smáfrumukrabbameins í lungum. Það verkar með því að tengja prótein sem kallast DLL3 sem finnst í krabbameinsfrumum og prótein sem kallast CD3 sem finnst í T-frumum, sem er tegund hvítra blóðkorna. Með því að tengja þau saman virkjar tarlatamab T-frumurnar, sem gerir það að verkum að þær losa efni sem drepa krabbameinsfrumurnar.

### **2. Áður en byrjað er að nota IMDYLLTRA**

**Ekki má nota IMDYLLTRA**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tarlatamabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Talaðu við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið IMDYLLTRA ef þú ert ekki viss.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

**Tarlatamab getur valdið alvarlegum aukaverkunum eins og sýnt er hér fyrir neðan. Talaðu við lækinn áður en þér er gefið IMDYLLTRA ef þú hefur einhverjar spurningar.**

**Talaðu strax við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn** e þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldu á meðan þú færð IMDYLLTRA vegna þess að það getur verið nauðsynlegt að meðhöndla einkennin:

- **Boðefnafár er þegar líkaminn losar efni sem kallast frumuboðefni út í blóðið. Boðefnafár er mjög algengt og getur verið lífshættulegt eða banvænt. Láttu lækinn vita eða leitaðu strax lækniástoðar ef þú finnur fyrir einhverjum teiknum eða einkennum boðefnafárs, þar með talið:**
  - hiti
  - mæði, erfiðleikar með öndun
  - hraður eða óreglulegur hjartsláttur, hjartsláttarónot
  - sundl
  - höfuðverkur
  - kuldahrollur
  - ógleði
  - uppköst
- **Heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS) er lífshættulegt, hugsanlega banvænt ástand sem hefur áhrif á heila og taugakerfi. Þessar aukaverkanir geta komið fram dögum eða vikum eftir að þér er gefið IMDYLLTRA. Láttu lækinn vita eða leitaðu strax lækniástoðar ef þú finnur fyrir einhverjum teiknum eða einkennum ICANS, þar með talið:**
  - talerfiðleikar
  - minnistap
  - breytt eða minnkuð meðvitund
  - ringlun
  - misáttun eða geta ekki hugsað skýrt (óráð)
  - flog
  - röskun á jafnvægi eða samhæfi (hreyfiglöp)
  - þróttleysi eða dofi í handleggjum og fótleggjum
  - skjálfti í höndum eða útlimum (skjálfti)
  - höfuðverkur
- **Lækkað magn hvítkorna sem vinna gegn sýkingum (daufkyrningafæð). Láttu lækinn vita eða leitaðu strax lækniástoðar ef þú finnur fyrir einhverjum teiknum eða einkennum sýkingar, þar með talið:**
  - kuldahrollur eða hrollur
  - hitatilfinning
  - hár líkamshiti
- **Ofnæmisviðbrögð, m.a. mikill og langvarandi vöðvasamdráttur í öndunarvegi sem veldur öndunarerfiðleikum (berkjukrampi). Láttu lækinn vita eða leitaðu strax lækniástoðar ef þú finnur fyrir einhverjum teiknum eða einkennum ofnæmisviðbragða, þar með talið:**
  - útbrot
  - erfiðleikar með öndun

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun fylgjast með teiknum og einkennum þessara viðbragða meðan á innrennslinu stendur og eftir að því er lokið og upplýsa þig og umönnunaraðila þinn um teikn og einkenni boðefnafárs og heilkennis eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum.

## **Börn og unglingar**

Notkun IMDYLLTRA hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum eða unglungum. Meðferð með IMDYLLTRA er ekki ráðlögð hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

## **Notkun annarra lyfja samhliða IMDYLLTRA**

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

## **Meðganga, brjóstagjöf og getnaðarvarnir**

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi. Ekki má nota IMDYLLTRA á meðgöngu. Það er vegna þess að áhrif IMDYLLTRA hjá konum á meðgöngu eru ekki þekkt. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur athuga hvort þú sért þunguð áður en þú byrjar að fá meðferð með IMDYLLTRA.

Láttu lækninn vita ef þú verður þunguð meðan á meðferð með IMDYLLTRA stendur. Læknirinn gæti þurft að ræða við þig um hugsanlega áhættu.

Ef þú getur orðið þunguð verður þú að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með IMDYLLTRA stendur og í 2 mánuði eftir síðasta skammtinn. Þú skalt ræða við lækninn um hentugar getnaðarvarnir.

Þú skalt ekki vera með barn á brjósti meðan á meðferð með IMDYLLTRA stendur og í a.m.k. 2 mánuði eftir síðasta skammt. Ekki er þekkt hvort innihaldsefni IMDYLLTRA skiljast út í brjóstamjólki. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú hefur í hyggju að vera með barn á brjósti.

## **Akstur og notkun véla**

IMDYLLTRA getur haft veruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Það er vegna einkenna sem geta orsakast af heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS). Ef þú finnur fyrir aukaverkunum sem hafa áhrif á taugakerfið, eins og sundli, flogi og ringlun eftir gjöf IMDYLLTRA innrennslis skaltu forðast að aka, notkun þungra eða hugsanlega hættulegra véla og að taka þátt í hættulegu starfi eða athöfnum þar til þau eru gengin til baka.

## **IMDYLLTRA inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **IMDYLLTRA inniheldur pólýsorbit**

Lyfið inniheldur 0,04 mg af pólýsorbit 80 í hverju 1 mg hettuglasi og 0,2 mg í hverju 10 mg hettuglasi. Pólýsorbit gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

## **3. Hvernig nota á IMDYLLTRA**

### **Hvernig IMDYLLTRA er gefið**

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun gefa þér IMDYLLTRA með innrennslis (dreypi) í bláæð yfir 1 klst.

Þú munt fá 1 mg skammt af IMDYLLTRA á degi 1. Þú munt fá fullan meðferðarskammtinn sem er 10 mg af IMDYLLTRA á degi 8, degi 15 og síðan á 2 vikna fresti eftir það.

Innan einnar klukkustundar áður en þú færð fyrstu tvo skammtana af IMDYLLTRA verður þér gefið lyf í flokki barkstera til að hjálpa við að draga úr hættu á boðefnafári. Það verður gefið með innrennslis (dreypi) í bláæð. Einnig getur verið að þér verði gefinn vökvi í bláæð með innrennslis eftir fyrstu tvo skammtana af IMDYLLTRA.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú átt að fá meðferð með IMDYLLTRA.

Læknirinn gæti frestað eða stöðvað fyrir fullt og allt meðferð með IMDYLLTRA ef þú færð boðefnafár, taugafræðileg vandamál eða einhverjar aðrar aukaverkanir sem eru alvarlegar.

#### Eftirlit eftir IMDYLLTRA innrennsli

Læknirinn mun fylgjast með þér í 6 til 8 klst. frá upphafi IMDYLLTRA innrennslis á degi 1 og degi 8 á heilbrigðisstofnun. Læknirinn mun láta þig vita ef þú þarft að vera lengur undir eftirliti. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun hafa eftirlit með teiknum og einkennum boðefnafárs og aukaverkana sem hafa áhrif á taugakerfið meðan á meðferð með IMDYLLTRA stendur, svo og með öðrum aukaverkunum og veita þér meðferð eftir þörfum. Þú gætir þurft að leggjast inn á sjúkrahús ef þú færð teikn eða einkenni boðefnafárs eða taugafræðilegra vandamála meðan á meðferð með IMDYLLTRA stendur.

Þú skalt gera ráð fyrir því að dveljast nálægt heilbrigðisstofnum í 24 klst. frá upphafi hvers IMDYLLTRA innrennslis á degi 1 og degi 8 og hafa umönnunaraðila hjá þér.

Við öll innrennsli eftir það mun læknirinn láta þig vita hversu lengi þú þarft að vera undir eftirliti eftir IMDYLLTRA innrennslið.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:

- **mjög algengar:** skyndilegt og alvarlegt bólguheilkenni með einkennum eins og hita, kuldahroll, lágt súrefni í blóði, höfuðverk, lækkaðan blóðþrýsting, ógleði eða uppköst - þetta geta verið einkenni um boðefnafár (CRS).
- **algengar:** skjálfti, ringlun, truflanir í heilastarfsemi (heilakvilli), erfiðleikar við að finna orð (málstol), flog (krampi) - þetta gera verið einkenni um heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS).

##### Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir með IMDYLLTRA:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- minnkuð matarlyst
- hiti
- vont bragð (bragðskynstruflun)
- hægðatregða
- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- þreyta
- ógleði
- líkamlegt máttleysi eða orkuleysi (þróttleysi)
- höfuðverkur
- fækkun daufkyrninga, tegundar hvítra blóðkorna sem vinna gegn sýkingum (daufkyrningafæð)
- lág gildi eitilfrumna, tegundar hvítra blóðkorna (eitilfrumnafæð)
- þyngdartap
- uppköst
- þurr eða slímkenndur hósti, mæði
- niðurgangur
- hækkuð lifrarenslím (alanín amínótransferasi)

- kláði
- lág natríumgildi í blóði (blóðnatríumlækkun)
- lág kalíumgildi í blóði (blóðkalíumlækkun)

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hækkuð lifrarensím (aspartatamínótransferasi)
- lágt magnesíumgildi í blóði (blóðmagnesíumlækkun)
- sundl
- útbrot
- lækkuð gildi blóðflagna, þættir sem stuðla að blóðstorknun (blóðflagnafæð)
- lágur blóðþrýstingur
- hár blóðþrýstingur
- vöðvaverkir
- lækkuð hvítkornatalning
- lækkuð gildi sumra hvíttra blóðfrumna (hvítfrumnafæð)
- kuldahtrollur
- ringlun (ruglástand)
- skjálfti í höndum og útlimum
- áttun trufluð (óráð)

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- breytingar á eðlilegri starfsemi taugakerfis (eiturverkanir á taugar)
- flog
- röskun á jafnvægi eða samhæfi (hreyfiglöp)
- talerfiðleikar, minnistap, persónuleikabreyting (heilakvilli)

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á IMDYLLTRA

Heilbrigðisstarfsmaður mun geyma IMDYLLTRA á sjúkrahúsinu eða heilbrigðisstofnuninni.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

### Óopnuð hettuglös

- Geymið og flytjið í kæli (2°C til 8°C).
- Má ekki frjósa.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### Tilbúið IMDYLLTRA (innrennslispoki)

- Þegar lyfið hefur náð stofuhita (20°C til 25°C) má ekki geyma það lengur en í 8 klst.
- Þegar innrennslispokinn er í kæli (2°C til 8°C) verður að nota innrennslispokann innan 28 daga.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### IMDYLLTRA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tarlatamab.
- IMDYLLTRA 1 mg: hvert hettuglas inniheldur 1 mg af tarlatamabi. Eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf er lokastyrkur tarlatamabs 0,9 mg/ml.
- IMDYLLTRA 10 mg: hvert hettuglas inniheldur 10 mg af tarlatamabi. Eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf er lokastyrkur tarlatamabs 2,4 mg/ml.
- Önnur innihaldsefni í stofninum eru glútamínsýra, súkrósi, pólýsorbat 80 og natríumhýdroxíð (sjá kafla 2).
- Lausnin (stöðugleikaaukandi) inniheldur sítrónusýrueinhýdrat, lýsínhýdróklóríð, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2).

### Lýsing á útliti IMDYLLTRA og pakkningastærðir

IMDYLLTRA er stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn. Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas úr gleri með dufti og 2 hettuglös með 7 ml af lausn (stöðugleikaaukandi).

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

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

**Framleiðandi**  
Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Amgen GmbH  
Tel: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

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

**România**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tlf: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**Ireland**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

### Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Ráðlögð skammtaáætlun IMDYLLTRA er 1 mg upphafsskammtur á degi 1 og síðan 10 mg á dögum 8, 15 og á 2 vikna fresti (sjá töflu 1). IMDYLLTRA á að gefa með innrennsli á 1 klst. með innrennslisraðanum 250 ml/klst.

**Tafla 1. Ráðlögð skammtaáætlun IMDYLLTRA**

IMDYLLTRA skammtur	
Dagur 1	1 mg
Dagur 8	10 mg
Dagur 15 og á 2 vikna fresti eftir það	10 mg

IMDYLLTRA á að blanda og þynna síðan frekar fyrir gjöf með innrennsli í bláæð.

### **Blandið IMDYLLTRA með vatni fyrir stungulyf. Ekki blanda IMDYLLTRA hettuglös með lausninni (stöðugleikaaukandi).**

Sjá leiðbeiningar hér fyrir neðan um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

#### Smitgát við undirbúning

Viðhafa skal stranga smitgát við undirbúning innrennslislausnarinnar vegna þess að tarlatamab hettuglösinn innihalda engin bakteríueyðandi rotvarnarefni.

#### Aðrar leiðbeiningar

- **IMDYLLTRA á að blanda með vatni fyrir stungulyf. Ekki nota lausnina (stöðugleikaaukandi) til að blanda IMDYLLTRA.** Lausnin (stöðugleikaaukandi) er notuð til að húða innrennslispokann áður en blönduðu IMDYLLTRA er bætt saman við til að koma í veg fyrir að IMDYLLTRA aðsogist í innrennslispokann og innrennslisleiðsluna.
- Innrennslispokar gerðir úr etýlvínýlasetati (EVA), pólýolefíni og pólývínýlklóríði (PVC) hafa reynst samrýmanlegir tarlatamabi við tilgreindar aðstæður lyfjagjafar.
- Efni í innrennslisleiðslum og æðaleggjum úr pólýolefíni, PVC og pólýúretani hafa reynst samrýmanlegir tarlatamabi við tilgreindar aðstæður lyfjagjafar.
- Notkun yfirfærslubúnaðar með lokuðu kerfi (*Closed System Transfer Device, CSTD*) er ekki ráðlögð vegna hugsanlegrar hættu á mistökum við lyfjagjöf. Prófanir á samrýmanleika millistykkis fyrir hettuglas með yfirfærslubúnaði með lokuðu kerfi með IMDYLLTRA hafa ekki verið gerðar.

## Undirbúningur innrennslislyf, lausn

### Blöndun tarlatamabs

Tafla 2. Nauðsynlegt magn vatns fyrir stungulyf til að blanda IMDYLLTRA<sup>a</sup>

Styrkur IMDYLLTRA hettuglass	Magn vatns fyrir stungulyf sem þarf til að blanda IMDYLLTRA	Endanlegur styrkur
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

<sup>a</sup> Hvert hettuglas er yfirfyllt til að hægt sé að draga upp 1,1 ml (1 mg hettuglas) eða 4,2 ml (10 mg hettuglas) eftir blöndun til að tryggja gjöf í styrk sem gefinn er upp á merkimiða hettuglassins.

1. Flytjið nauðsynlegt magn vatns fyrir stungulyf (sjá töflu 2) yfir í tarlatamab hettuglasið til að fá endanlegan styrk tarlatamabs sem nemur 0,9 mg/ml (1 mg hettuglas) eða 2,4 mg/ml (10 mg hettuglas). Beinið vatninu að veggjum IMDYLLTRA hettuglassins en ekki beint á frostþurrkað duftið.
  - **Ekki nota lausnina (stöðugleikaaukandi) til að blanda IMDYLLTRA.**
2. Hringsnúið innihaldinu varlega. **Má ekki hrista.**
3. Skoðið lausnina til að staðfesta að hún sé tær eða lítillaga ópallýsandi, litlaus eða ljósgul. **Ekki** nota lausnina ef hún er skýjuð eða inniheldur agnir.

### Undirbúningur IMDYLLTRA innrennslispoka

Tafla 3. Leiðbeiningar fyrir undirbúning 1 klst. innrennslis

Styrkur IMDYLLTR A hettuglass	IMDYLLTR A skammtur	Rúmmál natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn sem á að draga upp úr innrennslispokanum	Rúmmál lausnar (stöðugleikaaukandi) sem bætt er í innrennslispokan	Rúmmál blandaðs tarlatamabs sem bætt er í innrennslispokan
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Athugið: endanlegur styrkur í hettuglösnum af mismunandi styrkleika er EKKI sá sami eftir blöndun.

1. Notið innrennslispoka sem er áfylltur með 250 ml natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn.
2. Dragið upp nauðsynlegt rúmmál af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn úr áfyllta innrennslispokanum og fargið því (sjá töflu 3). Hinsa skal yfirfyllingu í innrennslispokanum.
3. Bætið lausninni (stöðugleikaaukandi) saman við.
  - Til að húða innrennslispokann skal flytja 13 ml af lausn (stöðugleikaaukandi) í innrennslispokann sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn.
  - Blandið innhaldi pokans varlega saman til að koma í veg fyrir froðumyndun. **Má ekki hrista.**
4. Bætið blönduðu IMDYLLTRA saman við.
  - Flytjið nauðsynlegt rúmmál af blönduðu IMDYLLTRA í stöðugan innrennslispokann sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn og lausnina (stöðugleikaaukandi). Sjá töflu 3.
  - Blandið innhaldi pokans varlega saman til að koma í veg fyrir froðumyndun. **Má ekki hrista.**
5. Fjarlægið loftið úr innrennslispokanum með tómri sprautu til að koma í veg fyrir froðumyndun.
6. Undirbúið innrennslisleiðsluna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn eða endanlega tilbúnu lyfinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### Lyfjagjöf

Nota má innrennislisleiðsluna sem notuð var fyrir forgjafarlyfin fyrir IMDYLLTRA. Skola á innrennislisleiðsluna á milli lyfja sem gefin eru samhliða IMDYLLTRA.

Gefa skal allt innihald tarlatamabs með innrennsli í bláæð á 1 klst. með jöfnum hraða með því að nota innrennislisdælu. Dælan skal vera forritanleg, læsanleg, án gúmmís (*non-elastomeric*) og með viðvörunarbúnaði.

Innrennislisleiðslan er undirbúin með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn EÐA endanlega tilbúnu tarlatamabi.

IMDYLLTRA á að gefa með innrennsli í 1 klst. með innrennlishraðanum 250 ml/klst.

Þegar IMDYLLTRA innrennsli er lokið skal skola innrennislisleiðsluna í bláæð í 3-5 mínútur með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn.

### Geymsluaðstæður og geymsluþol

#### *Óopnað hettuglas*

4 ár.

#### *Þynnt lausn fyrir innrennsli í bláæð (innrennislispoki)*

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 28 daga við 2°C til 8°C og 8 klst. við 20°C til 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans og er öllu jafna ekki lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C, nema blöndunin og þynningin hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

Geymslutíminn felur í sér leyfilegan heildartíma frá blöndun fyrsta hettuglassins þar til lyfjagjöf er lokið. Þegar búið er að taka innrennislispokann úr kæli skal láta hann ná stofuhita og ljúka gjöf þynntrar IMDYLLTRA innrennislislausnar innan leyfilegs geymslutíma við stofuhita (þar með talinn innrennislitíminn). Ef innihald innrennislispoka með tilbúnu tarlatamabi er ekki gefið innan tilgreindra tíma- og hitamarka verður að farga því, það má ekki kæla aftur.

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.