

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IMDYLLTRA 1 mg polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione  
IMDYLLTRA 10 mg polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

IMDYLLTRA 1 mg polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione

Un flaconcino di polvere contiene 1 mg di tarlatamab.

La ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili risulta in una concentrazione finale di tarlatamab pari a 0,9 mg/mL.

IMDYLLTRA 10 mg polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione

Un flaconcino di polvere contiene 10 mg di tarlatamab.

La ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili risulta in una concentrazione finale di tarlatamab pari a 2,4 mg/mL.

Tarlatamab è prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.

### Eccipiente con effetti noti

IMDYLLTRA contiene 0,04 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino da 1 mg e 0,2 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino da 10 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione.

Tarlatamab in polvere (polvere per concentrato): polvere da bianca a leggermente gialla.

Soluzione (stabilizzante): soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla, con un pH di 7,0.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

IMDYLLTRA è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC), che necessitano di una terapia sistemica dopo la progressione della malattia durante o dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia a base di platino.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con IMDYLLTRA deve essere iniziato sotto la direzione e la supervisione di medici esperti nell'uso di terapie antitumorali. Deve essere somministrato in una struttura sanitaria adeguata. Vedere la tabella 2 per i medicinali concomitanti raccomandati.

I pazienti devono essere monitorati per 6-8 ore il giorno 1 e il giorno 8 dall'inizio dell'infusione. Eventuale monitoraggio aggiuntivo e quello durante le infusioni successive sono a discrezione del medico.

Il giorno 1 e il giorno 8 i pazienti devono essere istruiti a rimanere nelle vicinanze di una struttura sanitaria adeguata per 24 ore a partire da ogni infusione, accompagnati dalla persona che li assiste.

Prima della dimissione, sia i pazienti che la persona che li assiste devono essere informati sui segni e sintomi della sindrome da rilascio di citochine (CRS) e della sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS).

### Posologia

Lo schema posologico raccomandato di IMDYLLTRA consiste in una dose iniziale di 1 mg al giorno 1 seguita da 10 mg nei giorni 8 e 15 e successivamente ogni 2 settimane, come riportato nella tabella 1.

I pazienti devono essere trattati fino alla progressione della malattia o fino a tossicità inaccettabile.

**Tabella 1. Schema posologico raccomandato di IMDYLLTRA**

Dose di IMDYLLTRA	
Giorno 1	1 mg
Giorno 8	10 mg
Giorno 15 e successivamente ogni 2 settimane	10 mg

### *Medicinali concomitanti raccomandati*

I medicinali concomitanti per la somministrazione di IMDYLLTRA devono essere somministrati come indicato nella tabella 2 per ridurre il rischio di sindrome da rilascio di citochine (vedere paragrafo 4.4).

**Tabella 2. Medicinali concomitanti per il giorno 1 e il giorno 8**

Giorno di trattamento	Medicinali	Somministrazione
Giorno 1 e giorno 8	Somministrare 8 mg di desametasone per via endovenosa (o equivalente)	Entro 1 ora prima dell'infusione di IMDYLLTRA
	Si raccomanda la somministrazione endovenosa di 1 litro di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) secondo le linee guida standard di pratica clinica	Subito dopo il completamento dell'infusione di IMDYLLTRA

### Ripresa di IMDYLLTRA dopo un ritardo della dose

In caso di ritardo di una dose di IMDYLLTRA, la terapia deve essere riavviata in base alle raccomandazioni riportate nella tabella 3 e lo schema posologico deve essere ripreso di conseguenza. I medicinali concomitanti raccomandati devono essere somministrati come indicato nella tabella 2.

**Tabella 3. Raccomandazioni per la ripresa della terapia con IMDYLLTRA dopo un ritardo della dose**

Ultima dose somministrata	Tempo trascorso dall'ultima dose somministrata	Azione <sup>a</sup>
1 mg al giorno 1	2 settimane o meno ( $\leq 14$ giorni)	Somministrare IMDYLLTRA 10 mg, quindi riprendere con lo schema posologico pianificato.
	Più di 2 settimane ( $>14$ giorni)	Somministrare IMDYLLTRA 1 mg. Se tollerato, aumentare a 10 mg dopo 1 settimana. Quindi riprendere con lo schema posologico pianificato.
10 mg al giorno 8	3 settimane o meno ( $\leq 21$ giorni)	Somministrare IMDYLLTRA 10 mg, quindi riprendere con lo schema posologico pianificato.
	Più di 3 settimane ( $>21$ giorni)	Somministrare IMDYLLTRA 1 mg. Se tollerato, aumentare a 10 mg dopo 1 settimana. Quindi riprendere con lo schema posologico pianificato.
10 mg al giorno 15 e successivamente ogni 2 settimane	4 settimane o meno ( $\leq 28$ giorni)	Somministrare IMDYLLTRA 10 mg, quindi riprendere con lo schema posologico pianificato.
	Più di 4 settimane ( $>28$ giorni)	Somministrare IMDYLLTRA 1 mg. Se tollerato, aumentare a 10 mg dopo 1 settimana. Quindi riprendere con lo schema posologico pianificato.

<sup>a</sup> Somministrare i medicinali concomitanti raccomandati prima e dopo le infusioni di IMDYLLTRA al giorno 1 e al giorno 8 e monitorare i pazienti di conseguenza (vedere tabella 2).

### Modifiche della dose e gestione delle reazioni avverse

Non è raccomandata alcuna riduzione della dose di IMDYLLTRA.

Vedere la tabella 4 per le azioni raccomandate per la gestione della CRS, la tabella 5 per le azioni raccomandate per la gestione dell'ICANS e la tabella 6 per la gestione di altre reazioni avverse.

### *Sindrome da rilascio di citochine (CRS)*

La CRS deve essere diagnosticata in base al quadro clinico (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere valutati e trattati per altre cause di febbre, ipossia e ipotensione. Se si sospetta una CRS, questa deve essere gestita secondo le raccomandazioni della tabella 4. I pazienti che manifestano CRS di grado 2 o superiore (ad esempio, ipotensione non responsiva ai fluidi o ipossia che richiede ossigeno supplementare) devono essere monitorati per segni e sintomi di CRS, tra cui febbre, ipotensione e ipossia, utilizzando pulsossimetria o telemetria cardiaca come indicato. In caso di CRS severa o potenzialmente fatale, si raccomanda una terapia anti-IL-6, ad esempio con tocilizumab, nonché il ricovero in un'unità di terapia intensiva (UTI) per la terapia di supporto.

**Tabella 4. Linee guida per la classificazione, la modifica della dose e la gestione della sindrome da rilascio di citochine<sup>a</sup>**

Grado CRS	Sintomi caratteristici	Modifica della dose di IMDYLLTRA	Gestione
Grado 1	I sintomi richiedono solo un trattamento sintomatico (ad esempio, febbre $\geq 38$ °C senza ipotensione o ipossia).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere IMDYLLTRA fino alla risoluzione dell'evento, quindi riprendere IMDYLLTRA alla successiva dose programmata<sup>b</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Somministrare un trattamento antipiretico sintomatico (ad esempio, paracetamolo) per la febbre.</li> <li>Considerare la somministrazione di desametasone<sup>c</sup> (o equivalente) da 4 mg a 10 mg per via orale o endovenosa.</li> </ul>
Grado 2	<p>I sintomi richiedono e rispondono a un intervento moderato.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Febbre <math>\geq 38</math> °C</li> <li>Ipotensione responsiva ai fluidi che non richiede vasopressori e/o</li> <li>Ipossia che richiede ossigenoterapia a basso flusso mediante cannula nasale o a flusso libero (<i>blow-by</i>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere IMDYLLTRA fino alla risoluzione dell'evento, quindi riprendere IMDYLLTRA alla successiva dose programmata<sup>b</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si raccomanda l'ospedalizzazione con monitoraggio di febbre, ipotensione e ipossia mediante pulsossimetria o, se indicato, telemetria cardiaca.</li> <li>Somministrare un trattamento antipiretico sintomatico (ad esempio, paracetamolo) per la febbre.</li> <li>Somministrare ossigeno supplementare e liquidi per via endovenosa quando indicato.</li> <li>Considerare la somministrazione di desametasone<sup>c</sup> (o equivalente) 8 mg per via orale o endovenosa.</li> <li>Considerare la somministrazione di tocilizumab (o equivalente).</li> </ul> <p>Quando si riprende il trattamento alla dose successiva pianificata, monitorare i pazienti a discrezione del medico in una struttura sanitaria adeguata<sup>b</sup>.</p>

Grado CRS	Sintomi caratteristici	Modifica della dose di IMDYLLTRA	Gestione
Grado 3	<p>Sintomi severi definiti come temperatura <math>\geq 38</math> °C con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Instabilità emodinamica che richiede un vasopressore (con o senza vasopressina)</li> </ul> <p>e/o</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peggioramento dell'ipossia o della sofferenza respiratoria che richiede una cannula nasale ad alto flusso (&gt;6 L/min di ossigeno) o una maschera facciale.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sospendere IMDYLLTRA fino alla risoluzione dell'evento, quindi riprendere IMDYLLTRA alla successiva dose programmata<sup>b</sup>.</li> <li>• Per eventi ricorrenti di grado 3, interrompere definitivamente il trattamento con IMDYLLTRA.</li> </ul>	<p>Oltre al trattamento di grado 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si raccomanda un monitoraggio intensivo, ad esempio ricovero in UTI.</li> <li>• Somministrare desametasone<sup>c</sup> (o equivalente) 8 mg per via endovenosa ogni 8 ore fino a massimo 3 dosi.</li> <li>• Supporto con vasopressori secondo necessità.</li> <li>• Supporto con ossigeno ad alto flusso secondo necessità.</li> <li>• Si raccomanda tocilizumab (o equivalente).</li> <li>• Prima della dose successiva, somministrare i medicinali concomitanti come raccomandato per il giorno 1 e il giorno 8 (vedere tabella 2).</li> </ul> <p>Quando si riprende il trattamento alla dose successiva pianificata, monitorare i pazienti a discrezione del medico in una struttura sanitaria adeguata<sup>b</sup>.</p>
Grado 4	<p>Sintomi potenzialmente fatali definiti come temperatura <math>\geq 38</math> °C con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Instabilità emodinamica che richiede più vasopressori (esclusa la vasopressina)</li> </ul> <p>e/o</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peggioramento dell'ipossia o della sofferenza respiratoria nonostante la somministrazione di ossigeno, tale da richiedere ventilazione a pressione positiva.</li> </ul>	<p>Interrompere definitivamente il trattamento con IMDYLLTRA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ricovero in UTI.</li> <li>• Stesso trattamento indicato per il grado 3.</li> </ul>

<sup>a</sup> CRS basata sulla classificazione consensuale dell'*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) del 2019.

<sup>b</sup> Vedere la tabella 3 per le raccomandazioni sulla ripresa della terapia con IMDYLLTRA dopo ritardi nella somministrazione della dose.

<sup>c</sup> Ridurre gradualmente gli steroidi secondo le linee guida standard di pratica clinica.

UTI = Unità di terapia intensiva

### *Sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS)*

I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di ICANS. È necessario escludere altre cause dei sintomi neurologici. In caso di tossicità neurologiche severe o potenzialmente fatali, è necessario ricorrere alla terapia intensiva. Se si sospetta una ICANS, questa deve essere gestita secondo le raccomandazioni della tabella 5.

**Tabella 5. Linee guida per la classificazione, la modifica della dose e la gestione della sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie<sup>a</sup>**

<b>Grado ICANS<sup>a</sup></b>	<b>Sintomi caratteristici</b>	<b>Modifica della dose di IMDYLLTRA</b>	<b>Gestione</b>
Grado 1	Punteggio ICE 7-9 <sup>b</sup> senza riduzione del livello di coscienza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere IMDYLLTRA fino alla risoluzione dell'ICANS, quindi riprendere IMDYLLTRA alla successiva dose programmata<sup>c</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cure di supporto.</li> </ul>
Grado 2	Punteggio ICE 3-6 <sup>b</sup> e/o lieve sonnolenza con risveglio con la voce.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere IMDYLLTRA fino alla risoluzione dell'ICANS, quindi riprendere IMDYLLTRA alla successiva dose programmata<sup>c</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cure di supporto.</li> <li>Desametasone<sup>d</sup> (o equivalente) da 8 mg a 10 mg per via orale o endovenosa.</li> <li>Se i sintomi peggiorano, ripetere desametasone ogni 12 ore o metilprednisolone<sup>d</sup> (o equivalente) 1 mg/kg per via endovenosa ogni 12 ore.</li> <li>Monitorare i sintomi neurologici e valutare la possibilità di consultare un neurologo e altri specialisti per ulteriore valutazione e gestione.</li> <li>Monitorare i pazienti a discrezione del medico dopo la dose successiva di IMDYLLTRA<sup>c</sup>.</li> </ul>

Grado ICANS <sup>a</sup>	Sintomi caratteristici	Modifica della dose di IMDYLLTRA	Gestione
Grado 3	<p>Punteggio ICE 0-2<sup>b</sup> e/o riduzione del livello di coscienza con risveglio solo allo stimolo tattile e/o qualsiasi crisi epilettica clinica, focale o generalizzata, che si risolve rapidamente.</p> <p>Oppure</p> <p>Crisi non convulsive all'EEG che si risolvono con intervento e/o edema focale o locale evidenziato agli esami neuroradiologici.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sospendere IMDYLLTRA fino alla risoluzione dell'ICANS, quindi riprendere IMDYLLTRA alla successiva dose programmata<sup>c</sup>.</li> <li>• Se non si verifica alcun miglioramento al grado <math>\leq 1</math> entro 7 giorni, interrompere definitivamente il trattamento con IMDYLLTRA.</li> <li>• Per eventi ricorrenti di grado 3, interrompere definitivamente il trattamento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si raccomanda un monitoraggio intensivo, ad esempio ricovero in UTI.</li> <li>• Prendere in considerazione la ventilazione meccanica per la protezione delle vie aeree.</li> <li>• Desametasone<sup>d</sup> (o equivalente) 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore o metilprednisolone<sup>d</sup> (o equivalente) 1 mg/kg per via endovenosa ogni 12 ore.</li> <li>• Prendere in considerazione la ripetizione degli esami neuroradiologici (TC o RM) ogni 2-3 giorni se il paziente presenta neurotossicità persistente di grado <math>\geq 3</math>.</li> <li>• Monitorare i pazienti a discrezione del medico dopo la dose successiva di IMDYLLTRA<sup>c</sup>.</li> </ul>
Grado 4	<p>Punteggio ICE 0<sup>b</sup> (paziente non risvegliabile e incapace di eseguire l'ICE) e/o stupore o coma e/o crisi prolungata potenzialmente fatale (&gt;5 minuti) o crisi epilettiche cliniche o elettriche ripetute senza ritorno allo stato basale tra un episodio e l'altro e/o edema cerebrale diffuso agli esami neuroradiologici, postura decerebrata o decorticata o papilledema, paralisi del VI nervo cranico o triade di Cushing.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompere definitivamente il trattamento con IMDYLLTRA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ricovero in UTI.</li> <li>• Prendere in considerazione la ventilazione meccanica per la protezione delle vie aeree.</li> <li>• Corticosteroidi ad alto dosaggio come metilprednisolone<sup>d</sup> 1 000 mg/die in dosi divise per via endovenosa per 3 giorni.</li> <li>• Prendere in considerazione la ripetizione degli esami neuroradiologici (TC o RM) ogni 2-3 giorni se il paziente presenta neurotossicità persistente di grado <math>\geq 3</math>.</li> <li>• Trattare lo stato epilettico convulsivo secondo le linee guida.</li> </ul>

<sup>a</sup> ICANS basata sulla classificazione di consenso dell' *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) del 2019.

<sup>b</sup> Se il paziente è risvegliabile e in grado di eseguire la valutazione dell'encefalopatia associata alle cellule effettrici immunitarie (ICE), valutare: orientamento (orientato rispetto ad anno, mese, città, ospedale = 4 punti); denominazione (nomina 3 oggetti, ad esempio, indica un orologio, una penna, un bottone = 3 punti); esecuzione di comandi (ad esempio, "mi mostri 2 dita" o "chiuda gli occhi e tiri fuori la lingua" = 1 punto); scrittura (capacità di scrivere una frase standard = 1 punto) e attenzione (contare all'indietro da 100 di dieci in dieci = 1 punto). Se il paziente non è risvegliabile e non è in grado di eseguire la valutazione ICE (ICANS di grado 4) = 0 punti.

<sup>c</sup> Vedere la tabella 3 per le raccomandazioni sulla ripresa della terapia con IMDYLLTRA dopo ritardi nella somministrazione della dose.

<sup>d</sup> Ridurre gradualmente gli steroidi secondo le linee guida standard di pratica clinica.

TC = tomografia computerizzata; EEG = elettroencefalogramma; UTI = unità di terapia intensiva;

RM = risonanza magnetica

### Neutropenia e altre reazioni avverse

La neutropenia e altre reazioni avverse devono essere gestite in conformità alla tabella 6.

**Tabella 6. Interruzioni raccomandate del trattamento con IMDYLLTRA per la gestione di altre reazioni avverse<sup>a,b</sup>**

Reazioni avverse	Gravità <sup>a</sup>	Modifica della dose <sup>b</sup>
Neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	Gradi 1 e 2	Non è necessaria alcuna interruzione del trattamento.
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere IMDYLLTRA per almeno 3 giorni e finché l'evento non migliora al grado <math>\leq 2</math>, quindi riprendere IMDYLLTRA.</li> </ul> Considerare una terapia con fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF).
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere IMDYLLTRA per almeno 3 giorni e finché l'evento non migliora al grado <math>\leq 2</math>, quindi riprendere IMDYLLTRA.</li> <li>Se l'evento dura &gt;7 giorni o si ripresenta un evento di grado 4, interrompere definitivamente il trattamento con IMDYLLTRA.</li> </ul> Considerare una terapia con fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF).
Epatotossicità (vedere paragrafo 4.4) <sup>c</sup>	Grado 3 Aumento di ALT o AST o della bilirubina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere il trattamento con IMDYLLTRA fino al miglioramento al grado <math>\leq 1</math>.</li> </ul>
	Grado 4 Aumento di ALT o AST o della bilirubina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere definitivamente la somministrazione di IMDYLLTRA.</li> </ul>
	AST o ALT > 3 × ULN con bilirubina totale > 2 × ULN in assenza di cause alternative	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere definitivamente la somministrazione di IMDYLLTRA.</li> </ul>

Reazioni avverse	Gravità <sup>a</sup>	Modifica della dose <sup>b</sup>
Altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8)	Grado 3 o 4	<p>Sospendere IMDYLLTRA fino al recupero al grado <math>\leq 1</math> o al ritorno al livello basale.</p> <p>Considerare l'interruzione definitiva del trattamento se la reazione avversa non si risolve entro 28 giorni.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerare l'interruzione definitiva del trattamento per gli eventi di grado 4.</li> </ul>

<sup>a</sup> Gravità basata sui criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versione 5.0.

<sup>b</sup> Vedere la tabella 3 per le raccomandazioni sulla ripresa della terapia con IMDYLLTRA dopo ritardi nella somministrazione della dose.

<sup>c</sup> Nei pazienti con valori elevati degli enzimi epatici al basale, per la valutazione dell'epatotossicità devono essere utilizzati multipli dei valori basali.

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; ULN = limite superiore della norma

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani ( $\geq 65$  anni di età).

#### *Compromissione epatica*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con lieve compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). Sono disponibili dati limitati nei pazienti con compromissione epatica moderata. IMDYLLTRA non è stato studiato nei pazienti con severa compromissione epatica. Non è possibile formulare raccomandazioni posologiche per i pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

#### *Compromissione renale*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). IMDYLLTRA non è stato studiato nei pazienti con severa compromissione renale. Non è possibile formulare raccomandazioni posologiche per i pazienti con severa compromissione renale fino alla nefropatia allo stadio terminale.

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcun uso rilevante di IMDYLLTRA nella popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma polmonare a piccole cellule.

### Modo di somministrazione

IMDYLLTRA è per uso endovenoso.

IMDYLLTRA deve essere ricostituito e poi ulteriormente diluito prima della somministrazione mediante infusione endovenosa.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

La linea di infusione per la premedicazione può essere utilizzata per IMDYLLTRA. Tra la somministrazione di medicinali concomitanti e quella di IMDYLLTRA è necessario effettuare un lavaggio della linea di infusione.

Somministrare l'intero contenuto di IMDYLLTRA come infusione endovenosa nell'arco di 1 ora, a velocità di flusso costante, utilizzando una pompa per infusione; vedere tabella 7. La pompa deve essere programmabile, bloccabile, non elastomerica e dotata di allarme.

La linea di infusione deve essere preparata con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) OPPURE con la preparazione finale di IMDYLLTRA.

Al termine dell'infusione di IMDYLLTRA, la linea di infusione endovenosa deve essere lavata per 3-5 minuti utilizzando una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

**Tabella 7. Informazioni sulla somministrazione di tarlatamab**

Durata dell'infusione per la preparazione endovenosa da 250 mL	Velocità di infusione (mL/ora)
1 ora	250 mL/ora

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

La somministrazione di tarlatamab è stata associata a CRS, inclusi eventi potenzialmente fatali o fatali; vedere paragrafo 4.8. La CRS può essere associata a sintomi quali piressia, ipotensione, ipossia, stanchezza, tachicardia, cefalea, brividi, nausea e vomito.

I pazienti e la persona che li assiste devono essere informati della potenziale insorgenza della CRS dopo la dimissione e istruiti a richiedere immediata assistenza medica in caso di comparsa di segni o sintomi.

Tarlatamab deve essere somministrato in una struttura sanitaria attrezzata per monitorare e gestire la CRS. Prima di iniziare le infusioni, è necessario assicurarsi che i pazienti siano euvolemici. Durante l'inizio del trattamento con tarlatamab, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di CRS. Per mitigare il rischio di CRS, è importante iniziare la terapia con tarlatamab alla dose iniziale raccomandata nella tabella 1.

La CRS deve essere gestita secondo le raccomandazioni riportate nella tabella 4.

#### Sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS)

La somministrazione di tarlatamab è stata associata a ICANS, inclusi eventi potenzialmente fatali o fatali; vedere paragrafo 4.8. L'ICANS può manifestarsi fino a diverse settimane dopo la somministrazione di tarlatamab. Le reazioni avverse che possono essere associate all'ICANS includono cefalea, encefalopatia, confusione, delirio, crisi epilettiche, atassia, neurotossicità e tremore. Durante il trattamento con tarlatamab, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di ICANS.

I pazienti e la persona che li assiste devono essere informati della potenziale insorgenza della ICANS dopo la dimissione e istruiti a richiedere immediata assistenza medica in caso di comparsa di segni o sintomi.

La ICANS deve essere gestita secondo le raccomandazioni riportate nella tabella 5.

### Neutropenia

La somministrazione di tarlatamab è stata associata a neutropenia; vedere paragrafo 4.8. Durante il trattamento con tarlatamab, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di neutropenia.

La neutropenia deve essere gestita secondo le raccomandazioni riportate nella tabella 6.

### Infezioni

Infezioni gravi, tra cui infezioni potenzialmente fatali e fatali, sono state segnalate nei pazienti trattati con tarlatamab. Le infezioni più frequenti includono infezione polmonare, infezione delle vie urinarie, COVID-19, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie respiratorie, infezione da Candida, candidiasi orale e nasofaringite.

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezioni prima e durante il trattamento con tarlatamab.

### Ipersensibilità

Sono state segnalate reazioni da ipersensibilità nei pazienti trattati con tarlatamab, inclusi rari eventi severi. I segni e sintomi clinici di ipersensibilità possono includere, ma non sono limitati a, eruzione cutanea e broncospasmo. I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di ipersensibilità durante il trattamento con tarlatamab e gestiti come clinicamente indicato. Si dovrebbe prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione definitiva del trattamento con tarlatamab in base alla gravità; vedere la tabella 6 per la gestione di altre reazioni avverse.

### Epatotossicità

La somministrazione di tarlatamab è stata associata a livelli di enzimi epatici elevati. L'aumento degli enzimi epatici può verificarsi in presenza o assenza di CRS concomitante.

Gli enzimi epatici e la bilirubina devono essere monitorati prima del trattamento con tarlatamab e come clinicamente indicato. Le potenziali tossicità devono essere gestite secondo le raccomandazioni riportate nella tabella 6.

### Donne in età fertile/contraccezione

Lo stato di gravidanza delle donne in età fertile deve essere verificato prima di iniziare il trattamento con tarlatamab. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 2 mesi dopo l'ultima dose di tarlatamab (vedere paragrafo 4.6).

### Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 0,04 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino da 1 mg e 0,2 mg per ogni flaconcino da 10 mg. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione. L'inizio del trattamento con tarlatamab provoca il rilascio transitorio di citochine che possono sopprimere gli enzimi CYP450 e possono comportare un aumento dell'esposizione ai substrati CYP concomitanti. I pazienti che assumono contemporaneamente substrati del CYP450, in particolare quelli con un indice terapeutico ristretto, devono essere monitorati per eventuali eventi avversi noti. La dose del medicinale concomitante deve essere aggiustata secondo necessità.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e per 2 mesi dopo il trattamento con tarlatamab.

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di tarlatamab nelle donne in gravidanza.

Uno studio sulla tossicità riproduttiva condotto sui topi utilizzando la molecola surrogata murina muS757 ha mostrato il trasporto transplacentare di muS757 (vedere paragrafo 5.3). Sulla base del suo meccanismo d'azione e del potenziale sviluppo di reazioni avverse (come la CRS) a seguito dell'esposizione a tarlatamab, tarlatamab può causare danni al feto se somministrato a una donna in gravidanza (vedere paragrafo 5.1).

Tarlatamab non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Prima di iniziare il trattamento con tarlatamab, è necessario verificare lo stato di gravidanza nelle donne in età fertile.

##### Allattamento

Non è noto se tarlatamab venga secreto nel latte materno. Poiché molti medicinali, compresi gli anticorpi, possono essere secreti nel latte materno, non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con tarlatamab e per almeno 2 mesi dopo l'ultima dose.

##### Fertilità

Non esistono studi clinici volti a valutare l'effetto di tarlatamab sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

A causa del potenziale rischio di eventi neurologici associati all'ICANS in seguito all'infusione di tarlatamab, tarlatamab può compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In caso di sintomi neurologici, si deve consigliare ai pazienti di astenersi dalla guida e dallo svolgimento di occupazioni o attività pericolose, come l'uso di macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi, fino alla risoluzione della sintomatologia.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riepilogo del profilo di sicurezza

La sicurezza di IMDYLLTRA è stata valutata su 473 pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) che hanno ricevuto la dose target di tarlatamab di 10 mg come monoterapia negli studi clinici.

Le reazioni avverse più comuni sono: CRS (56,7%), appetito ridotto (36,4%), piressia (31,9%), disgeusia (31,3%), stipsi (30,4%), anemia (30,0%), stanchezza (29,8%), nausea (24,9%), astenia (19,0%), neutropenia (16,9%), iponatremia (16,7%), cefalea (16,3%), linfopenia (15,6%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono la CRS (19,7%) e la piressia (4,7%).

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. La frequenza delle reazioni avverse si basa sui dati aggregati di uno studio clinico di fase 1, uno di fase 2 e uno di fase 3 condotti su 473 pazienti. La durata mediana dell'esposizione è stata di 18,0 settimane (intervallo da 0,1 a 175,1 settimane).

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e in base alla frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 8. Reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi MedDRA</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Tutti i gradi</b>	<b>Grado <math>\geq 3</math></b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Molto comune	Comune
	Neutropenia <sup>a, c</sup>	Molto comune	Comune
	Linfopenia <sup>b</sup>	Molto comune	Molto comune
	Trombocitopenia	Comune	Non comune
	Leucopenia	Comune	Non comune
Patologie gastrointestinali	Stipsi	Molto comune	Non comune
	Nausea	Molto comune	Non comune
	Vomito	Molto comune	Non comune
	Diarrea	Molto comune	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Molto comune	Non comune
	Stanchezza	Molto comune	Comune
	Astenia	Molto comune	Comune
	Brividi	Comune	Non riportato

<b>Classificazione per sistemi e organi MedDRA</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Tutti i gradi</b>	<b>Grado <math>\geq 3</math></b>
Disturbi del sistema immunitario	Sindrome da rilascio di citochine <sup>c</sup>	Molto comune	Comune
Esami diagnostici	Peso diminuito	Molto comune	Comune
	Alanina aminotransferasi aumentata	Molto comune	Comune
	Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune	Comune
	Conta dei leucociti diminuita	Comune	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Molto comune	Comune
	Iponatremia	Molto comune	Comune
	Ipokaliemia	Molto comune	Comune
	Ipomagnesiemia	Comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Comune	Non riportato
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia	Molto comune	Non riportato
	Cefalea	Molto comune	Non riportato
	Capogiro	Comune	Non riportato
	Sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie <sup>c</sup>	Comune	Non comune
	Tremore	Comune	Non riportato
	Neurotossicità	Non comune	Non riportato
	Crisi epilettiche	Non comune	Non comune
	Atassia	Non comune	Non comune
	Encefalopatia	Non comune	Non comune
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale	Comune	Non comune
	Delirium	Comune	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Molto comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Reazione avversa	Tutti i gradi	Grado $\geq 3$
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Molto comune	Non comune
	Eruzione cutanea	Comune	Non comune
Disturbi vascolari	Ipotensione	Comune	Comune
	Iperensione	Comune	Comune

<sup>a</sup> Include conta dei neutrofili diminuita.

<sup>b</sup> Include conta linfocitaria diminuita.

<sup>c</sup> Ulteriori informazioni sono fornite in “Descrizioni di reazioni avverse selezionate”.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Sindrome da rilascio di citochine (CRS)*

Negli studi clinici con dati di sicurezza aggregati provenienti da 473 pazienti con SCLC trattati con IMDYLLTRA 1 mg come prima dose e 10 mg come seconda dose e dosi successive, la CRS si è verificata nel 56,7% dei pazienti, con eventi di grado 1 nel 39,3% dei pazienti, di grado 2 nel 15,4% dei pazienti, di grado 3 nell'1,7% dei pazienti e di grado 4 nello 0,2% dei pazienti. Eventi gravi di CRS sono stati riportati nel 19,7% dei pazienti. Dopo la prima dose di IMDYLLTRA, il 41,4% dei pazienti ha manifestato CRS di qualsiasi grado, mentre il 34,0% dei pazienti ha manifestato CRS di qualsiasi grado dopo la seconda dose. La maggior parte degli eventi di CRS si è verificata dopo le prime due dosi, con l'8,5% dei pazienti che ha manifestato CRS dopo la terza dose o successive. Dopo l'infusione del giorno 1, il 13,7% dei pazienti ha manifestato CRS di grado  $\geq 2$ . Dopo l'infusione del giorno 8, il 4,4% dei pazienti ha manifestato CRS di grado  $\geq 2$ . Il tempo mediano dalla dose più recente di IMDYLLTRA alla prima insorgenza di CRS è stato di 15,9 ore (intervallo: da 9,0 a 26,5 ore). Per gli eventi di grado 1 che sono progrediti al grado 2 o a un grado superiore, il tempo mediano dall'evento di grado 1 all'evento di grado 2 o superiore è stato di 22,1 ore (intervallo interquartile: 8,5-31,6 ore). La sindrome da rilascio di citochine ha portato all'interruzione del trattamento e/o alla modifica della dose nel 2,1% dei pazienti e all'interruzione di tarlatamab nello 0,6% dei pazienti.

Sono stati riportati casi fatali di CRS nel contesto post-marketing.

Per la gestione clinica della CRS, vedere paragrafo 4.4.

#### *Sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS)*

Tarlatamab può causare ICANS, tra cui eventi potenzialmente fatali o fatali.

Negli studi clinici con dati di sicurezza aggregati provenienti da 473 pazienti con SCLC trattati con IMDYLLTRA a 10 mg, l'ICANS è stata riportata nel 4,7% dei pazienti. Il tempo mediano dalla prima dose di IMDYLLTRA alla prima insorgenza di ICANS è stato di 9,0 giorni (intervallo interquartile: 2-13 giorni). Il tempo mediano alla risoluzione dell'ICANS è stato di 4 giorni (intervallo interquartile: 2-8 giorni).

Per la gestione clinica della ICANS, vedere paragrafo 4.4.

#### *Neutropenia*

Negli studi clinici con dati di sicurezza aggregati provenienti da 473 pazienti con SCLC trattati con IMDYLLTRA a 10 mg, la neutropenia si è verificata nel 16,9% dei pazienti, incluso l'8,2% dei pazienti che hanno manifestato eventi di grado 3 o 4. Il tempo mediano dalla prima dose di IMDYLLTRA alla prima insorgenza di neutropenia è stato di 43 giorni (intervallo: 29-109 giorni). La neutropenia che ha portato all'interruzione della dose si è verificata nel 3,2% dei pazienti, ma nessun

evento ha portato all'interruzione del trattamento. Nel 6% dei pazienti è stato necessario il trattamento con G-CSF.

Per la gestione clinica della neutropenia, vedere paragrafo 4.4.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici sono state valutate dosi fino a 100 mg ogni 2 settimane e 200 mg ogni 3 settimane. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere attentamente monitorato per individuare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere trattato in modo sintomatico, istituendo misure di supporto secondo necessità.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, codice ATC: L01FX33

#### Meccanismo d'azione

Tarlatamab è un engager bispecifico delle cellule T CD3 diretto contro il ligando *delta-like 3* (DLL3), che si lega a DLL3 espresso sulla superficie delle cellule tumorali e a CD3 espresso sulla superficie delle cellule T. Il legame bispecifico di tarlatamab alle cellule T e alle cellule tumorali positive per DLL3 innesca l'attivazione delle cellule T, la produzione di citochine infiammatorie e il rilascio di proteine citotossiche, che determinano una lisi reindirizzata delle cellule tumorali.

#### Effetti farmacodinamici

La risposta farmacodinamica dopo una singola infusione di tarlatamab è stata caratterizzata dalla redistribuzione e dall'attivazione delle cellule T e da un aumento transitorio delle citochine. La redistribuzione periferica delle cellule T (ovvero, l'adesione delle cellule T all'endotelio dei vasi sanguigni e/o la trasmigrazione nei tessuti) si è verificata entro 24 ore dopo la dose iniziale di tarlatamab pari a 1 mg somministrata al giorno 1. La conta delle cellule T è diminuita entro 6 ore dall'infusione ed è tornata ai livelli basali nella maggior parte dei pazienti prima dell'infusione successiva, al giorno 8.

Le citochine sieriche IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  sono risultate transitoriamente elevate dopo la dose iniziale di tarlatamab pari a 1 mg somministrata al giorno 1. I livelli di citochine hanno raggiunto il picco entro i primi 2 giorni successivi all'inizio dell'infusione di tarlatamab e generalmente sono tornati ai livelli basali prima dell'infusione successiva al giorno 8. Nei trattamenti successivi, l'aumento delle citochine si è verificato in un minor numero di pazienti con intensità inferiore rispetto all'infusione iniziale del giorno 1.

#### *Immunogenicità*

Anticorpi anti-farmaco (ADA) sono stati rilevati comunemente. Non è stata osservata alcuna evidenza dell'impatto degli ADA sulla farmacocinetica, sull'efficacia o sulla sicurezza; tuttavia, i dati sono ancora limitati.

## Efficacia e sicurezza clinica

### *Studio DeLLphi-304*

L'efficacia di IMDYLLTRA è stata studiata in uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in aperto (studio DeLLphi-304). I pazienti eleggibili dovevano essere affetti da SCLC con progressione della malattia dopo 1 regime a base di platino. Nelle regioni in cui il trattamento sistemico di prima linea secondo lo standard di cura (SOC) per i pazienti con malattia in stadio esteso includeva chemioterapia a base di platino in combinazione con un inibitore di PD-(L)1, i pazienti dovevano aver fallito il trattamento con l'inibitore di PD-(L)1 come parte della terapia sistemica di prima linea oppure essere non eleggibili a ricevere una terapia con inibitori di PD-(L)1. Inoltre, i pazienti dovevano avere un performance status secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) pari a 0-1 e almeno una lesione misurabile come definito dai criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST v1.1). Lo studio ha escluso i pazienti con metastasi cerebrali sintomatiche o immunodeficienza attiva.

509 pazienti in totale sono stati arruolati e randomizzati 1:1 a ricevere IMDYLLTRA oppure la chemioterapia SOC. 254 pazienti sono stati randomizzati a IMDYLLTRA con una dose iniziale di 1 mg al giorno 1 del Ciclo 1, seguita da 10 mg nei giorni 8, 15 e successivamente ogni 2 settimane in un ciclo di 28 giorni fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Le chemioterapie SOC includevano topotecan (n = 185), lurbinectedina (n = 47) o amrubicina (n = 23). La randomizzazione è stata stratificata in base alla precedente esposizione ad anti-PD-(L)1 (sì vs no), allo stato di sensibilità al platino (intervallo libero da chemioterapia  $\geq 180$  giorni, da  $<180$  a  $\geq 90$  giorni o  $<90$  giorni), alla presenza (precedente o attuale) di metastasi cerebrali (sì vs no) e allo standard di cura (topotecan/amrubicina vs lurbinectedina). Il trattamento è proseguito fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. Le valutazioni del tumore sono state eseguite ogni 6 settimane per le prime 48 settimane e successivamente ogni 12 settimane.

Le caratteristiche demografiche e cliniche al basale della popolazione dello studio erano le seguenti: età mediana di 65 anni (intervallo: 20-86 anni); 41,3% di età compresa tra 65 e 74 anni; 10,8% di età pari o superiore a 75 anni; 69% di sesso maschile; 57,2% di etnia caucasica e 40,1% di etnia asiatica; 32% con performance status (PS) ECOG pari a 0 e 67,2% con PS ECOG pari a 1; il 91% dei pazienti presentava malattia metastatica al basale; il 44,8% presentava metastasi cerebrali al basale; il 35,2% presentava metastasi epatiche al basale. Il 68,8% dei pazienti era costituito da ex fumatori; il 20,6% da fumatori attivi; il 10,6% non aveva mai fumato. Tutti i pazienti avevano ricevuto almeno 1 linea precedente di chemioterapia a base di platino (intervallo: 1-3 linee); il 97,6% dei pazienti aveva ricevuto 1 linea di trattamento precedente; il 70,7% aveva ricevuto una precedente terapia anti-PD-(L)1; 223 pazienti (43,8%) presentavano un intervallo libero da chemioterapia  $<90$  giorni dalla fine della terapia di prima linea a base di platino, mentre 286 pazienti (56,2%) presentavano un intervallo libero da chemioterapia  $\geq 90$  giorni.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS). Gli endpoint secondari chiave di efficacia erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS), basata sulla valutazione dello sperimentatore secondo i criteri RECIST versione 1.1, e specifici esiti riportati dai pazienti. Ulteriori endpoint includevano il tasso di risposta globale (ORR) basato sulla valutazione dello sperimentatore secondo i criteri RECIST v1.1.

I pazienti hanno ricevuto una mediana di 5 cicli di trattamento con IMDYLLTRA (intervallo: 1-19 cicli) e una mediana di 4 cicli di trattamento SOC (intervallo: 1-21 cicli).

I risultati di efficacia sono riassunti nella tabella 9 e nella figura 1. Il tempo di follow-up mediano (IC al 95%) per la OS è stato di 11,2 mesi (10,4; 12,1) nel gruppo tarlatamab e di 11,7 mesi (10,6; 12,3) nel gruppo chemioterapia SOC. Il tempo di follow-up mediano (IC al 95%) per la PFS è stato di 11,0 mesi (8,5; 11,2) per tarlatamab e di 9,7 mesi (8,4; 11,1) per la chemioterapia SOC.

**Tabella 9. Risultati di efficacia per i pazienti con SCLC nello studio DeLLphi-304**

Parametro di efficacia	IMDYLLTRA (N = 254)	Standard di cura (N = 255)
<b>Sopravvivenza globale (OS)</b>		
Decessi (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Mediana <sup>a</sup> in mesi (IC al 95%)	13,6 (11,1; NV)	8,3 (7,0; 10,2)
Hazard ratio <sup>b</sup> (IC al 95%)	0,60 (0,47; 0,77)	
Valore p (log-rank stratificato)	<0,001	
<b>Sopravvivenza libera da progressione (PFS)<sup>c</sup></b>		
Eventi (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Mediana <sup>a</sup> in mesi (IC al 95%)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
Hazard ratio <sup>b</sup> (IC al 95%)	0,72 (0,59; 0,88)	
Valore p (log-rank stratificato)	<0,001	
<b>Tasso di risposta globale (ORR)<sup>c</sup></b>		
ORR, %	35,0	20,4

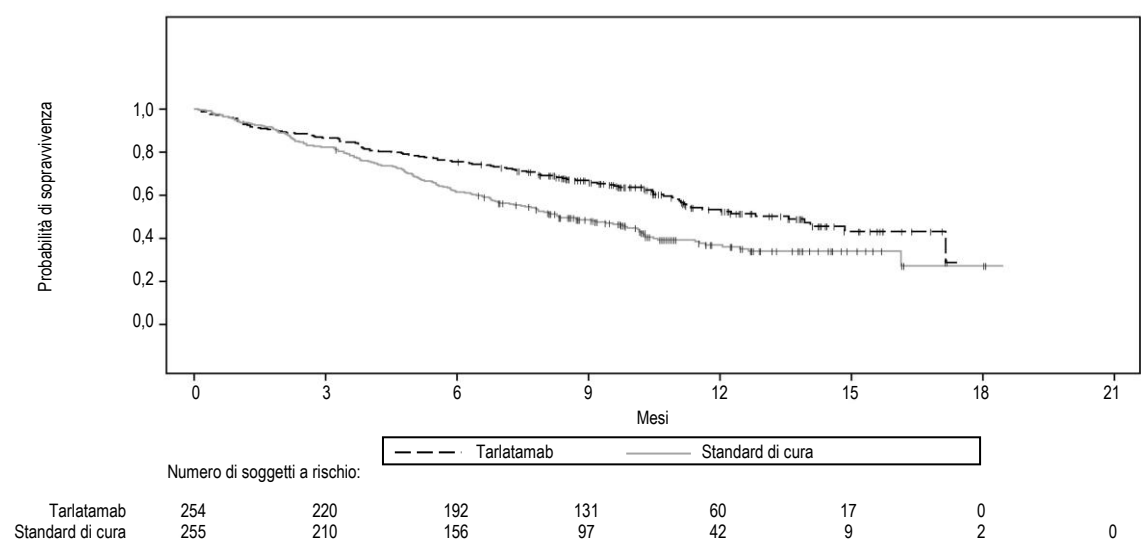
<sup>a</sup> Secondo le stime di Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Hazard ratio basato sul modello di rischio proporzionale di Cox stratificato.

<sup>c</sup> PFS e ORR basati sulla valutazione dell'investigatore secondo i criteri RECIST v1.1.

IC = intervallo di confidenza; N = numero; NV = non valutabile

**Figura 1. Grafico di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale (set di analisi ITT)**



### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con tarlatamab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma polmonare a piccole cellule (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Sono state eseguite analisi farmacocinetiche (PK) della popolazione su tarlatamab in soggetti adulti (n = 702) con SCLC in stadio avanzato precedentemente trattato al fine di caratterizzare l'andamento temporale delle concentrazioni sieriche di tarlatamab dopo somministrazione endovenosa, quantificare la variabilità interindividuale e valutare gli effetti di covariate specifiche del soggetto sui parametri PK di tarlatamab.

La concentrazione sierica di picco ( $C_{max}$ ), la concentrazione sierica minima ( $C_{trough}$ ) e l'area sotto la curva della concentrazione sierica in funzione del tempo allo stato stazionario ( $AUC_{tau}$ ) di tarlatamab sono aumentate in modo proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi valutato da 1 mg a 100 mg Q2W (10 volte la dose raccomandata). Lo stato stazionario approssimativo nelle esposizioni sieriche di tarlatamab è stato raggiunto entro il giorno 15 del Ciclo 2.

#### Distribuzione

Il valore tipico (CV% intersoggetto) per il volume centrale di distribuzione è 3,23 L (38%) e il volume di distribuzione allo stato stazionario è 8,19 L come stimato dall'analisi PK della popolazione.

#### Biotrasformazione

Il percorso metabolico di tarlatamab non è stato caratterizzato. Come altri farmaci proteici, si prevede che tarlatamab venga degradato in piccoli peptidi e amminoacidi attraverso percorsi catabolici.

#### Eliminazione

La clearance sistemica (CV% intersoggetto) era pari a 0,728 L/die (34%) e l'emivita di eliminazione terminale era di circa 10,6 giorni nei soggetti con SCLC come stimato dall'analisi PK della popolazione.

#### Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella clearance di tarlatamab in base all'età (intervallo: 20-86 anni), al peso corporeo (intervallo: 35-149 kg), al sesso, all'etnia, alla compromissione renale lieve o moderata ( $eGFR \geq 30$  mL/min) o alla compromissione epatica lieve (bilirubina totale  $\leq$  limite superiore della norma [ULN] e  $AST > ULN$ ). Sono disponibili dati limitati nei pazienti con compromissione epatica moderata e non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica severa o compromissione renale severa.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza e tossicità a dosi ripetute.

#### Genotossicità e cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di genotossicità o cancerogenicità con tarlatamab.

#### Compromissione della fertilità

Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti di tarlatamab sulla fertilità.

#### Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Uno studio sulla tossicità riproduttiva condotto sui topi utilizzando la molecola surrogata murina muS757 ha mostrato trasporto transplacentare di muS757 e non ha indotto tossicità embrio-fetale o teratogenicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Acido glutammico

Saccarosio

Polisorbato 80 (E433)

Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

#### Soluzione (stabilizzante)

Acido citrico monoidrato (E330)

Cloridrato di lisina

Polisorbato 80 (E433)

Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna incompatibilità nota.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino non aperto

4 anni.

#### Soluzione diluita per infusione endovenosa (sacca per infusione)

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e 8 ore a una temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano state effettuate in condizioni asettiche controllate e convalidate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare e trasportare in frigorifero (da 2 °C a 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

IMDYLLTRA è disponibile in due configurazioni di imballaggio. Ogni confezione di IMDYLLTRA contiene 1 flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione e 2 flaconcini di soluzione (stabilizzante).

### IMDYLLTRA 1 mg polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione

- 1 mg di polvere di tarlatamab in un flaconcino di vetro di tipo 1 con tappo elastomerico, sigillo in alluminio e capsula flip-off di colore grigio
- 7 mL di soluzione in un flaconcino di vetro di tipo 1 con tappo elastomerico, sigillo in alluminio e capsula flip-off di colore bianco

### IMDYLLTRA 10 mg polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione

- 10 mg di polvere di tarlatamab in un flaconcino di vetro di tipo 1 con tappo elastomerico, sigillo in alluminio e capsula flip-off di colore arancione
- 7 mL di soluzione in un flaconcino di vetro di tipo 1 con tappo elastomerico, sigillo in alluminio e capsula flip-off di colore bianco

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Preparazione asettica

Osservare rigorosamente la tecnica asettica durante la preparazione della soluzione per infusione poiché i flaconcini di tarlatamab non contengono conservanti antimicrobici.

### Altre istruzioni

- **La ricostituzione di IMDYLLTRA avviene con acqua per preparazioni iniettabili. Non utilizzare la soluzione (stabilizzante) per ricostituire IMDYLLTRA.** La soluzione (stabilizzante) viene utilizzata per rivestire la sacca per infusione prima dell'aggiunta di IMDYLLTRA ricostituito, per impedire l'adsorbimento di IMDYLLTRA nelle sacche per infusione e nella linea di infusione.
- È stato dimostrato che le sacche per infusione in etilene vinil acetato (EVA), poliolefina e cloruro di polivinile (PVC) sono compatibili con tarlatamab alle condizioni di somministrazione specificate.
- È stato dimostrato che le linee di infusione e i cateteri realizzati in poliolefina, PVC e poliuretano sono compatibili con tarlatamab alle condizioni di somministrazione specificate.
- L'uso di dispositivi di trasferimento a sistema chiuso (*Closed System Transfer Device*, CSTD) non è raccomandato a causa del potenziale rischio di errore terapeutico. Non sono stati effettuati test di compatibilità degli adattatori per flaconcino CSTD con IMDYLLTRA.

### Preparazione della soluzione per infusione

#### *Ricostituzione di tarlatamab*

**Tabella 10. Quantità richiesta di acqua per preparazioni iniettabili per ricostituire IMDYLLTRA<sup>a</sup>**

Dosaggio del flaconcino di IMDYLLTRA	Quantità di acqua per preparazioni iniettabili necessaria per ricostituire IMDYLLTRA	Concentrazione finale
1 mg	1,3 mL	0,9 mg/mL
10 mg	4,4 mL	2,4 mg/mL

<sup>a</sup>Ciascun flaconcino contiene un sovrariempimento (*overfill*) per consentire il prelievo di 1,1 mL (flaconcino da 1 mg) o 4,2 mL (flaconcino da 10 mg) dopo la ricostituzione, al fine di garantire la somministrazione alla concentrazione dichiarata corrispondente al dosaggio del flaconcino riportato in etichetta.

1. Trasferire nel flaconcino di tarlatamab la quantità necessaria di acqua per preparazioni iniettabili (fare riferimento alla tabella 10) per ottenere una concentrazione finale di tarlatamab pari a 0,9 mg/mL (flaconcino da 1 mg) o 2,4 mg/mL (flaconcino da 10 mg). Dirigere l'acqua lungo le pareti del flaconcino di IMDYLLTRA e non direttamente sulla polvere liofilizzata.
  - **Non utilizzare la soluzione (stabilizzante) per ricostituire IMDYLLTRA.**
2. Mescolare delicatamente il contenuto. **Non agitare.**
3. Controllare visivamente che la soluzione sia da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla. **Non** utilizzare se la soluzione è torbida o presenta particelle.

*Preparazione della sacca per infusione IMDYLLTRA*

**Tabella 11. Guida alla preparazione per l'infusione di 1 ora**

Dosaggio del flaconcino di IMDYLLTRA	Dose di IMDYLLTRA	Volume di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) da prelevare dalla sacca per infusione	Volume di soluzione (stabilizzante) da aggiungere alla sacca per infusione	Volume di IMDYLLTRA ricostituito da aggiungere alla sacca per infusione
1 mg	1 mg	14 mL	13 mL	1,1 mL
10 mg	10 mg	17 mL	13 mL	4,2 mL

Nota: le concentrazioni finali dei flaconcini di diverso dosaggio NON sono uguali dopo la ricostituzione.

1. Utilizzare una sacca per infusione preriempita con 250 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
2. Prelevare il volume richiesto di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) dalla sacca per infusione preriempita e smaltire (fare riferimento alla tabella 11). Non tenere conto di eventuali sovrariempimenti nella sacca per infusione.
3. Aggiungere la soluzione (stabilizzante).
  - Per rivestire la sacca per infusione, trasferire 13 mL della soluzione (stabilizzante) nella sacca per infusione contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
  - Mescolare delicatamente il contenuto della sacca per evitare la formazione di schiuma. **Non agitare.**
4. Aggiungere IMDYLLTRA ricostituito.
  - Trasferire il volume richiesto di IMDYLLTRA ricostituito nella sacca per infusione stabilizzata contenente la soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) e la soluzione (stabilizzante). Fare riferimento alla tabella 11.
  - Mescolare delicatamente il contenuto della sacca per evitare la formazione di schiuma. **Non agitare.**
5. Rimuovere l'aria dalla sacca per infusione utilizzando una siringa vuota per evitare la formazione di schiuma.
6. Preparare la linea di infusione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) oppure con il prodotto finale preparato dalla sacca per infusione.

Il tempo di conservazione indicato al paragrafo 6.3 include il tempo totale consentito dal momento della ricostituzione del primo flaconcino fino al termine della somministrazione. Dopo aver tolto la sacca dal frigorifero, lasciare che la sacca per infusione raggiunga la temperatura ambiente e completare la somministrazione della soluzione per infusione di IMDYLLTRA diluita entro il tempo di conservazione consentito a temperatura ambiente (incluso il tempo di infusione). Se la sacca per infusione di tarlatamab preparata non viene somministrata entro i tempi e alle temperature indicati, deve essere eliminata e non deve essere nuovamente refrigerata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Immunex Rhode Island Corporation  
40 Technology Way  
West Greenwich  
Rhode Island, 02817  
Stati Uniti

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
Breda 4817 ZK  
Paesi Bassi

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitata (vedere Allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di IMDYLLTRA in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo è finalizzato a istruire i pazienti/la persona che li assiste sui rischi importanti identificati della sindrome da rilascio di citochine (CRS) e della sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS) associate a IMDYLLTRA.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui IMDYLLTRA è commercializzato, tutti i pazienti/la persona che li assiste che si prevede utilizzino IMDYLLTRA abbiano accesso a/ricevano una Tessera del paziente. La Tessera del paziente conterrà i seguenti messaggi chiave:

- Una descrizione dei principali segni e sintomi di CRS e ICANS
- Una descrizione di quando consultare immediatamente un medico o richiedere un'assistenza di emergenza, qualora si manifestino segni e sintomi di CRS o ICANS
- Un promemoria che ricordi ai pazienti che devono rimanere nelle vicinanze di una struttura sanitaria per 24 ore dall'inizio di ciascuna infusione di IMDYLLTRA, nel giorno 1 e nel giorno 8, accompagnati dalla persona che li assiste.
- I recapiti del medico prescrittore

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ASTUCCIO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IMDYLLTRA 1 mg polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione  
tarlatamab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un flaconcino di polvere contiene 1 mg di tarlatamab.  
Dopo la ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, ogni flaconcino contiene 0,9 mg/mL di tarlatamab.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Polvere: saccarosio, polisorbato 80 (E433), acido glutammico e sodio idrossido.  
Soluzione (stabilizzante): acido citrico monoidrato (E330), lisina cloridrato, polisorbato 80 (E433), sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.  
Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione  
1 flaconcino di polvere  
2 flaconcini di soluzione (stabilizzante). Aggiungere solo alla sacca di sodio cloruro.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non agitare la soluzione ricostituita.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare e trasportare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nell'astuccio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/26/2033/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO DI POLVERE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

IMDYLLTRA 1 mg polvere per concentrato  
tarlatamab  
e.v. dopo la ricostituzione e la diluizione

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ASTUCCIO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IMDYLLTRA 10 mg polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione  
tarlatamab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un flaconcino di polvere contiene 10 mg di tarlatamab.  
Dopo la ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, ogni flaconcino contiene 2,4 mg/mL di tarlatamab.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Polvere: saccarosio, polisorbato 80 (E433), acido glutammico e sodio idrossido.  
Soluzione (stabilizzante): acido citrico monoidrato (E330), lisina cloridrato, polisorbato 80 (E433), sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.  
Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione  
1 flaconcino di polvere  
2 flaconcini di soluzione (stabilizzante). Aggiungere solo alla sacca di sodio cloruro.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non agitare la soluzione ricostituita.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare e trasportare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nell'astuccio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/26/2033/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO DI POLVERE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

IMDYLLTRA 10 mg polvere per concentrato  
tarlatamab  
e.v. dopo la ricostituzione e la diluizione

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO DI SOLUZIONE (STABILIZZANTE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Soluzione (stabilizzante)  
IMDYLLTRA

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

7 mL

**6. ALTRO**

Aggiungere solo alla sacca di sodio cloruro.

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### IMDYLLTRA 1 mg polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione IMDYLLTRA 10 mg polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione tarlatamab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è IMDYLLTRA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare IMDYLLTRA
3. Come usare IMDYLLTRA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare IMDYLLTRA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è IMDYLLTRA e a cosa serve**

IMDYLLTRA contiene il principio attivo tarlatamab. Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati agenti antineoplastici, che agiscono prendendo di mira le cellule tumorali.

IMDYLLTRA è utilizzato negli adulti per trattare il carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) che si è diffuso ai polmoni e/o ad altre parti del corpo (SCLC in stadio esteso). Viene utilizzato negli adulti il cui cancro non ha risposto o ha smesso di rispondere a un trattamento chemioterapico contenente platino.

IMDYLLTRA è diverso dalla chemioterapia. Il principio attivo di IMDYLLTRA, tarlatamab, agisce con il sistema immunitario per individuare e distruggere le cellule del carcinoma polmonare a piccole cellule. Funziona collegando una proteina chiamata DLL3 presente sulle cellule tumorali e una proteina chiamata CD3 presente sulle cellule T, un tipo di globuli bianchi. Mediante tale collegamento, tarlatamab attiva le cellule T, facendo sì che rilascino sostanze che uccidono le cellule tumorali.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare IMDYLLTRA**

##### **Non usi IMDYLLTRA**

- se è allergico a tarlatamab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga dato IMDYLLTRA.

## Avvertenze e precauzioni

**Tarlatamab può causare gravi effetti indesiderati, come quelli riportati di seguito. Se ha domande, si rivolga al medico prima che le venga dato IMDYLLTRA.**

**Parli immediatamente con il medico o l'infermiere** se manifesta uno qualsiasi dei sintomi seguenti durante la terapia con IMDYLLTRA, poiché potrebbe essere necessario trattarne i sintomi:

- **La sindrome da rilascio di citochine (CRS) si verifica quando il corpo rilascia nel sangue sostanze chiamate citochine. La CRS è un evento molto comune e può essere potenzialmente fatale o fatale. Informi il medico o chiedi immediatamente assistenza medica se manifesta segni e sintomi di CRS, tra cui:**
  - febbre
  - respiro affannoso, difficoltà respiratorie
  - battito cardiaco accelerato o irregolare: palpitazioni
  - capogiro
  - mal di testa
  - brividi
  - nausea
  - vomito
- **La sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS) è una condizione potenzialmente fatale che colpisce il cervello e il sistema nervoso. Questi problemi possono manifestarsi giorni o settimane dopo la somministrazione di IMDYLLTRA. Informi il medico o chiedi immediatamente assistenza medica se manifesta segni o sintomi di ICANS, tra cui:**
  - difficoltà a parlare
  - perdita di memoria
  - riduzione o alterazione del livello di coscienza
  - confusione
  - disorientamento o incapacità di pensare chiaramente (delirium)
  - crisi epilettiche
  - perdita di equilibrio o coordinazione (atassia)
  - debolezza o intorpidimento di braccia e gambe
  - tremore di mani o arti (tremore)
  - mal di testa
- **Bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni (neutropenia). Informi il medico o chiedi immediatamente assistenza medica se manifesta segni o sintomi di infezione, tra cui:**
  - brividi o tremori
  - sensazione di caldo
  - temperatura corporea elevata
- **Reazioni allergiche (ipersensibilità), tra cui contrazione eccessiva e prolungata dei muscoli delle vie aeree che causa difficoltà nella respirazione (broncospasmo). Informi il medico o chiedi immediatamente assistenza medica se sviluppa segni o sintomi di reazioni allergiche, tra cui:**
  - eruzione cutanea
  - respirazione difficoltosa

Il medico o l'infermiere monitoreranno i segni e i sintomi di queste reazioni durante e dopo l'infusione e informeranno lei e la persona che la assiste sui segni e sintomi di CRS e ICANS.

## Bambini e adolescenti

IMDYLLTRA non è stato studiato nei bambini o negli adolescenti. Il trattamento con IMDYLLTRA non è raccomandato nei pazienti di età inferiore a 18 anni.

## **Altri medicinali e IMDYLLTRA**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

## **Gravidanza, allattamento e contraccezione**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi il medico o l'infermiere. IMDYLLTRA non deve essere usato in gravidanza, questo perché gli effetti di IMDYLLTRA sulle donne in gravidanza non sono noti. Se è una donna in età fertile, il medico o l'infermiere controllerà se è in stato di gravidanza prima di iniziare il trattamento con IMDYLLTRA.

Informi il medico se dovesse rimanere incinta durante il trattamento con IMDYLLTRA. Il medico potrebbe doverle parlare dei potenziali rischi.

Se è in età fertile, deve usare misure contraccettive efficaci (contraccezione) durante il trattamento con IMDYLLTRA e per 2 mesi dopo l'ultima dose. Parli con il medico delle misure contraccettive più adatte.

Non deve allattare al seno durante il trattamento con IMDYLLTRA e per almeno 2 mesi dopo l'ultima dose. Non è noto se i componenti di IMDYLLTRA passino nel latte materno. Informi il medico o l'infermiere se sta allattando o se sta pianificando di allattare.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

IMDYLLTRA può avere effetti importanti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Ciò è dovuto ai sintomi che potrebbero essere causati dalla sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS). Se si manifestano effetti indesiderati che interessano il sistema nervoso, come capogiro, crisi convulsive e confusione dopo la somministrazione di un'infusione di IMDYLLTRA, eviti di guidare, di utilizzare macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi e di svolgere occupazioni o attività pericolose fino alla risoluzione dei sintomi.

## **IMDYLLTRA contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **IMDYLLTRA contiene polisorbato**

Questo medicinale contiene 0,04 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino da 1 mg e 0,2 mg per ogni flaconcino da 10 mg. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

## **3. Come usare IMDYLLTRA**

### **Come viene somministrato IMDYLLTRA**

IMDYLLTRA le verrà somministrato dal medico o dall'infermiere tramite infusione (flebo) in una vena nell'arco di 1 ora.

Riceverà una dose da 1 mg di IMDYLLTRA al giorno 1. Riceverà la dose completa di trattamento di 10 mg di IMDYLLTRA al giorno 8, al giorno 15 e poi ogni 2 settimane.

Entro un'ora prima di ricevere le prime due dosi di IMDYLLTRA, le verrà somministrata una classe di medicinali chiamata corticosteroidi per ridurre il rischio di CRS. Questo trattamento le sarà

somministrato tramite infusione (flebo) in una vena. Dopo le prime due dosi di IMDYLLTRA, potrebbe ricevere anche un'infusione di liquidi in una vena.

Il medico stabilirà per quanto tempo dovrà essere trattato con IMDYLLTRA.

Il medico potrebbe ritardare o interrompere completamente il trattamento con IMDYLLTRA se dovessero comparire CRS, problemi neurologici o altri effetti indesiderati gravi.

### **Monitoraggio dopo l'infusione di IMDYLLTRA**

Il medico la monitorerà per 6-8 ore dall'inizio dell'infusione di IMDYLLTRA il giorno 1 e il giorno 8 presso una struttura sanitaria. Il medico la informerà se sarà necessario un monitoraggio più lungo. Durante il trattamento con IMDYLLTRA, il medico o l'infermiere monitoreranno i segni e sintomi della CRS e gli effetti indesiderati che interessano il sistema nervoso, nonché altri effetti indesiderati, e la cureranno secondo necessità. Potrebbe essere ricoverato in ospedale se durante il trattamento con IMDYLLTRA dovessero comparire segni o sintomi di CRS o problemi neurologici.

È necessario pianificare di rimanere nelle vicinanze di una struttura sanitaria per 24 ore dall'inizio di ciascuna infusione di IMDYLLTRA il giorno 1 e il giorno 8 e di essere accompagnato dalla persona che la assiste.

Per tutte le infusioni successive, il medico la informerà sulla durata del monitoraggio necessario dopo l'infusione di IMDYLLTRA.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Effetti indesiderati gravi**

**Informi immediatamente il medico** se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **molto comune:** sindrome infiammatoria improvvisa e grave con sintomi quali febbre, brividi, bassi livelli di ossigeno nel sangue, mal di testa, diminuzione della pressione sanguigna, nausea o vomito: questi potrebbero essere segni della sindrome da rilascio di citochine (CRS).
- **comune:** tremolio (o tremore), confusione, disturbi della funzione cerebrale (encefalopatia), difficoltà di comunicazione (afasia), crisi epilettiche (convulsioni): questi potrebbero essere segni della sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS).

### **Altri possibili effetti indesiderati**

Con IMDYLLTRA sono stati riportati i seguenti altri effetti indesiderati:

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- appetito ridotto
- febbre (piressia)
- gusto sgradevole in bocca (disgeusia)
- stipsi
- diminuzione dei livelli di globuli rossi (anemia)
- stanchezza
- sensazione di malessere (nausea)
- debolezza fisica o mancanza di energia (astenia)
- mal di testa
- diminuzione dei livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni (neutropenia)

- bassi livelli di linfociti, un tipo di globuli bianchi (linfopenia)
- peso diminuito
- vomito
- tosse secca o grassa, respiro affannoso (dispnea)
- diarrea
- aumento dei livelli degli enzimi epatici (alanina aminotransferasi aumentata)
- prurito
- bassi livelli di sodio nel sangue (iponatremia)
- bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia)

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- aumento dei livelli degli enzimi epatici (aspartato aminotransferasi aumentata)
- basso livello di magnesio nel sangue (ipomagnesiemia)
- capogiro
- eruzione cutanea
- diminuzione dei livelli di piastrine, componenti che favoriscono la coagulazione del sangue (trombocitopenia)
- pressione arteriosa bassa
- pressione arteriosa elevata
- dolore muscolare (mialgia)
- diminuzione del numero dei globuli bianchi
- diminuzione dei livelli di alcuni globuli bianchi (leucopenia)
- brividi
- confusione (stato confusionale)
- tremore di mani e arti (tremore)
- sensazione di disorientamento (delirium)

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- alterazione della normale attività del sistema nervoso (neurotossicità)
- crisi epilettiche
- perdita di equilibrio o coordinazione (atassia)
- difficoltà a parlare, perdita di memoria, alterazioni della personalità (encefalopatia)

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare IMDYLLTRA**

IMDYLLTRA verrà conservato dagli operatori sanitari presso l'ospedale o l'ambulatorio.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

### Flaconcini non aperti

- Conservare e trasportare in frigorifero (da 2 °C a 8 °C).
- Non congelare.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### IMDYLLTRA preparato (sacca per infusione)

- Una volta a temperatura ambiente (da 20 °C a 25 °C), conservare fino a un massimo 8 ore.
- Se refrigerata (da 2 °C a 8 °C), la sacca per infusione deve essere utilizzata entro 28 giorni.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene IMDYLLTRA**

- Il principio attivo è tarlatamab.
- IMDYLLTRA 1 mg: ogni flaconcino contiene 1 mg di tarlatamab. La ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili determina una concentrazione finale di tarlatamab pari a 0,9 mg/mL.
- IMDYLLTRA 10 mg: ogni flaconcino contiene 10 mg di tarlatamab. La ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili determina una concentrazione finale di tarlatamab pari a 2,4 mg/mL.
- Gli altri componenti della polvere sono acido glutammico, saccarosio, polisorbato 80 e sodio idrossido (vedere paragrafo 2).
- La soluzione (stabilizzante) contiene acido citrico monoidrato, lisina cloridrato, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2).

### **Descrizione dell'aspetto di IMDYLLTRA e contenuto della confezione**

IMDYLLTRA è una polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione. Ogni confezione contiene 1 flaconcino di vetro di polvere e 2 flaconcini di soluzione (stabilizzante) da 7 mL.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

### **Produttore**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Amgen GmbH  
Tel: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tlf: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

---

### **Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Lo schema posologico raccomandato di IMDYLLTRA è una dose iniziale di 1 mg il giorno 1 seguita da 10 mg nei giorni 8 e 15 e quindi ogni 2 settimane (vedere tabella 1). IMDYLLTRA deve essere infuso nell'arco di 1 ora a una velocità di infusione di 250 mL/ora.

**Tabella 1. Schema posologico raccomandato di IMDYLLTRA**

<b>Dose di IMDYLLTRA</b>	
Giorno 1	1 mg
Giorno 8	10 mg
Giorno 15 e successivamente ogni 2 settimane	10 mg

IMDYLLTRA deve essere ricostituito e poi ulteriormente diluito prima della somministrazione mediante infusione endovenosa.

### **Ricostituire IMDYLLTRA con acqua per preparazioni iniettabili. Non ricostituire i flaconcini di IMDYLLTRA con la soluzione (stabilizzante).**

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere di seguito.

#### Preparazione asettica

Osservare rigorosamente la tecnica asettica durante la preparazione della soluzione per infusione poiché i flaconcini di tarlatamab non contengono conservanti antimicrobici.

#### Altre istruzioni

- **La ricostituzione di IMDYLLTRA avviene con acqua per preparazioni iniettabili. Non utilizzare la soluzione (stabilizzante) per ricostituire IMDYLLTRA.** La soluzione (stabilizzante) viene utilizzata per rivestire la sacca per infusione prima dell'aggiunta di IMDYLLTRA ricostituito, per impedire l'adsorbimento di IMDYLLTRA nelle sacche per infusione e nella linea di infusione.
- È stato dimostrato che le sacche per infusione in etilene vinil acetato (EVA), poliolefina e cloruro di polivinile (PVC) sono compatibili con tarlatamab alle condizioni di somministrazione specificate.
- È stato dimostrato che le linee di infusione e i cateteri realizzati in poliolefina, PVC e poliuretano sono compatibili con tarlatamab alle condizioni di somministrazione specificate.
- L'uso di dispositivi di trasferimento a sistema chiuso (*Closed System Transfer Device, CSTD*) non è raccomandato a causa del potenziale rischio di errore terapeutico. Non sono stati effettuati test di compatibilità degli adattatori per flaconcino CSTD con IMDYLLTRA.

## Preparazione della soluzione per infusione

### *Ricostituzione di tarlatamab*

**Tabella 2. Quantità richiesta di acqua per preparazioni iniettabili per ricostituire IMDYLLTRA<sup>a</sup>**

Dosaggio del flaconcino di IMDYLLTRA	Quantità di acqua per preparazioni iniettabili necessaria per ricostituire IMDYLLTRA	Concentrazione finale
1 mg	1,3 mL	0,9 mg/mL
10 mg	4,4 mL	2,4 mg/mL

<sup>a</sup>Ciascun flaconcino contiene un sovrariempimento (*overfill*) per consentire il prelievo di 1,1 mL (flaconcino da 1 mg) o 4,2 mL (flaconcino da 10 mg) dopo la ricostituzione, al fine di garantire la somministrazione alla concentrazione dichiarata corrispondente al dosaggio del flaconcino riportato in etichetta.

1. Trasferire nel flaconcino di tarlatamab la quantità necessaria di acqua per preparazioni iniettabili (fare riferimento alla tabella 2) per ottenere una concentrazione finale di tarlatamab pari a 0,9 mg/mL (flaconcino da 1 mg) o 2,4 mg/mL (flaconcino da 10 mg). Dirigere l'acqua lungo le pareti del flaconcino di IMDYLLTRA e non direttamente sulla polvere liofilizzata.
  - **Non utilizzare la soluzione (stabilizzante) per ricostituire IMDYLLTRA.**
2. Mescolare delicatamente il contenuto. **Non agitare.**
3. Controllare visivamente che la soluzione sia da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla. **Non** utilizzare se la soluzione è torbida o presenta particelle.

### *Preparazione della sacca per infusione IMDYLLTRA*

**Tabella 3. Guida alla preparazione per l'infusione di 1 ora**

Dosaggio del flaconcino di IMDYLLTRA	Dose di IMDYLLTRA	Volume di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) da prelevare dalla sacca per infusione	Volume di soluzione (stabilizzante) da aggiungere alla sacca per infusione	Volume di tarlatamab ricostituito da aggiungere alla sacca per infusione
1 mg	1 mg	14 mL	13 mL	1,1 mL
10 mg	10 mg	17 mL	13 mL	4,2 mL

Nota: le concentrazioni finali dei flaconcini di diverso dosaggio NON sono uguali dopo la ricostituzione.

1. Utilizzare una sacca per infusione preriempita con 250 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
2. Prelevare il volume richiesto di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) dalla sacca per infusione preriempita e smaltire (fare riferimento alla tabella 3). Non tenere conto di eventuali sovrariempimenti nella sacca per infusione.
3. Aggiungere la soluzione (stabilizzante).
  - Per rivestire la sacca per infusione, trasferire 13 mL della soluzione (stabilizzante) nella sacca per infusione contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
  - Mescolare delicatamente il contenuto della sacca per evitare la formazione di schiuma. **Non agitare.**

4. Aggiungere IMDYLLTRA ricostituito.
  - Trasferire il volume richiesto di IMDYLLTRA ricostituito nella sacca per infusione stabilizzata contenente la soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) e la soluzione (stabilizzante). Fare riferimento alla tabella 3.
  - Mescolare delicatamente il contenuto della sacca per evitare la formazione di schiuma.  
**Non agitare.**
5. Rimuovere l'aria dalla sacca per infusione utilizzando una siringa vuota per evitare la formazione di schiuma.
6. Preparare la linea di infusione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) oppure con il prodotto finale preparato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### Modo di somministrazione

La linea di infusione per la premedicazione può essere utilizzata per IMDYLLTRA. Tra la somministrazione di medicinali concomitanti e quella di IMDYLLTRA è necessario effettuare un lavaggio della linea di infusione.

Somministrare l'intero contenuto di tarlatamab come infusione endovenosa nell'arco di 1 ora, a velocità di flusso costante, utilizzando una pompa per infusione. La pompa deve essere programmabile, bloccabile, non elastomerica e dotata di allarme.

La linea di infusione deve essere preparata con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) OPPURE con la preparazione finale di tarlatamab.

IMDYLLTRA deve essere infuso nell'arco di 1 ora a una velocità di infusione di 250 mL/ora.

Al termine dell'infusione di IMDYLLTRA, la linea di infusione endovenosa deve essere lavata per 3-5 minuti utilizzando una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

#### Condizioni di conservazione e periodo di validità

##### *Flaconcino non aperto*

4 anni.

##### *Soluzione diluita per infusione endovenosa (sacca per infusione)*

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e 8 ore a una temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano state effettuate in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Il tempo di conservazione include il tempo totale consentito dal momento della ricostituzione del primo flaconcino fino al termine della somministrazione. Dopo aver tolto la sacca dal frigorifero, lasciare che la sacca per infusione raggiunga la temperatura ambiente e completare la somministrazione della soluzione per infusione di IMDYLLTRA diluita entro il tempo di conservazione consentito a temperatura ambiente (incluso il tempo di infusione). Se la sacca per infusione di tarlatamab preparata non viene somministrata entro i tempi e alle temperature indicati, deve essere eliminata e non deve essere nuovamente refrigerata.

## Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.