

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IMDYLLTRA 1 mg pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai
IMDYLLTRA 10 mg pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

IMDYLLTRA 1 mg pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai

Viens pulvera flakons satur 1 mg tarlatamaba (*tarlatamabum*).

Sagatavošana ar ūdeni injekcijām nodrošina galīgo tarlatamaba koncentrāciju 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai

Viens pulvera flakons satur 10 mg tarlatamaba (*tarlatamabum*).

Sagatavošana ar ūdeni injekcijām nodrošina galīgo tarlatamaba koncentrāciju 2,4 mg/ml.

Tarlatamabu ražo Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

IMDYLLTRA satur 0,04 mg polisorbāta 80 katrā 1 mg flakonā un 0,2 mg polisorbāta 80 katrā 10 mg flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai.

Tarlatamaba pulveris (pulveris koncentrātam): balts līdz viegli dzeltenīgs pulveris.

Šķīdums (stabilizētājs): bezkrāsains līdz viegli dzeltenīgs, dzidrs šķīdums ar pH 7,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

IMDYLLTRA ir paredzēts lietošanai kā monoterapija pieaugušiem pacientiem ar izplatītas stadijas sīksūnu plaušu vēzi (IS-SŠPV), kuriem nepieciešama sistēmiska terapija pēc slimības progresēšanas pirmās izvēles terapijas ar platīnu saturošu ķīmijterapiju laikā vai pēc tās.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar IMDYLLTRA jāuzsāk tādu ārstu vadībā un uzraudzībā, kuriem ir pieredze vēža terapijas lietošanā. Zāles jāievada atbilstošā veselības aprūpes iestādē. Ieteicamās vienlaikus lietojamās zāles skatīt 2. tabulā.

1. un 8. dienā pacienti jāuzrauga 6-8 stundas no infūzijas sākuma. Papildu uzraudzības nepieciešamību, kā arī uzraudzību turpmāko infūziju laikā nosaka ārsts.

1. un 8. dienā pacientiem jānorāda, ka 24 stundas, sākot no katras infūzijas sākuma laika, viņiem jāatrodas atbilstošas veselības aprūpes iestādes tuvumā kopā ar aprūpētāju.

Gan pacienti, gan aprūpētāji pirms izrakstīšanas jāinformē par citokīnu atbrīvošanās sindroma (*cytokine release syndrome*, CRS) un ar imūnsistēmas efektorajām šūnām saistīta neitrotoksicitātes sindroma (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) pazīmēm un simptomiem.

Devas

Ieteicamā IMDYLLTRA devu shēma ir sākotnējā deva 1 mg 1. dienā, kam seko 10 mg 8., 15. dienā un pēc tam ik pēc 2 nedēļām, kā parādīts 1. tabulā.

Pacienti jāārstē līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

1. tabula. Ieteicamā IMDYLLTRA devu shēma

IMDYLLTRA deva	
1. diena	1 mg
8. diena	10 mg
15. diena un pēc tam ik pēc 2 nedēļām	10 mg

Ieteicamās vienlaikus lietojamās zāles

Papildus IMDYLLTRA ievadīšanai jāievada vienlaikus lietojamās zāles, kā norādīts 2. tabulā, lai samazinātu citokīnu atbrīvošanās sindroma risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

2. tabula. Ieteicamās vienlaikus lietojamās zāles 1. dienā un 8. dienā

Ārstēšanas diena	Zāles	Ievadīšana
1. diena un 8. diena	Ievadiet intravenozi 8 mg deksametazona (vai līdzvērtīgu līdzekli)	1 stundas laikā pirms IMDYLLTRA infūzijas
	Saskaņā ar standarta aprūpes vadlīnijām ieteicams intravenozi ievadīt 1 litru nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām	Uzreiz pēc IMDYLLTRA infūzijas pabeigšanas

IMDYLLTRA lietošanas atsākšana pēc devas atlikšanas

Ja IMDYLLTRA devas ievadīšana tiek atlikta, ārstēšana jāatsāk saskaņā ar 3. tabulā norādītajiem ieteikumiem un devu shēma atbilstoši jāatjauno. Ieteicamās vienlaikus lietojamās zāles jāievada, kā norādīts 2. tabulā.

3. tabula. Ieteikumi terapijas ar IMDYLLTRA atsākšanai pēc devas atlikšanas

Pēdējā ievadītā deva	Laiks kopš pēdējās ievadītās devas	Darbība ^a
1 mg 1. dienā	2 nedēļas vai mazāk (≤ 14 dienas)	Ievadiet IMDYLLTRA 10 mg, tad atsāciet plānoto devu shēmu.
	Vairāk nekā 2 nedēļas (> 14 dienas)	Ievadiet IMDYLLTRA 1 mg. Ja deva tiek panesta, palieliniet līdz 10 mg pēc 1 nedēļas. Tad atsāciet plānoto devu shēmu.
10 mg 8. dienā	3 nedēļas vai mazāk (≤ 21 diena)	Ievadiet IMDYLLTRA 10 mg, tad atsāciet plānoto devu shēmu.
	Vairāk nekā 3 nedēļas (> 21 diena)	Ievadiet IMDYLLTRA 1 mg. Ja deva tiek panesta, palieliniet līdz 10 mg pēc 1 nedēļas. Tad atsāciet plānoto devu shēmu.
10 mg 15. dienā un pēc tam ik pēc 2 nedēļām	4 nedēļas vai mazāk (≤ 28 dienas)	Ievadiet IMDYLLTRA 10 mg, tad atsāciet plānoto devu shēmu.
	Vairāk nekā 4 nedēļas (> 28 dienas)	Ievadiet IMDYLLTRA 1 mg. Ja deva tiek panesta, palieliniet līdz 10 mg pēc 1 nedēļas. Tad atsāciet plānoto devu shēmu.

^a Ievadiet ieteicamās vienlaikus lietojamās zāles pirms un pēc IMDYLLTRA infūzijām 1. dienā un 8. dienā un atbilstoši uzraugiet pacientus (skatīt 2. tabulu).

Devas pielāgošana un blakusparādību ārstēšana

IMDYLLTRA devas samazināšana nav ieteicama.

Skatīt 4. tabulu par ieteicamajām darbībām CRS ārstēšanai, 5. tabulu par ieteicamajām darbībām ICANS ārstēšanai un 6. tabulu par citu blakusparādību ārstēšanu.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

CRS jādiagnosticē, pamatojoties uz klīnisko ainu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti jānovērtē un jāārstē arī saistībā ar citiem drudža, hipoksijas un hipotensijas cēloņiem. Ja ir aizdomas par CRS, tas jāārstē saskaņā ar 4. tabulā sniegtajiem ieteikumiem. Pacientiem, kuriem rodas 2. vai augstākas pakāpes CRS (piemēram, hipotensija, kas nereaģē uz šķidrumiem, vai hipoksija, kurai nepieciešams papildu skābeklis), jāuzrauga CRS pazīmes un simptomi, tostarp drudzis, hipotensija un hipoksija, izmantojot pulsa oksimetriju vai sirdsdarbības telemetriju, kā indicēts. Smaga vai dzīvībai bīstama CRS gadījumā ieteicama anti-IL-6 terapija, piemēram, tocilizumabs, un ievietošana intensīvās terapijas nodaļā (ITN) atbalstošas terapijas saņemšanai.

4. tabula. Citokīnu atbrīvošanās sindroma pakāpes noteikšanas, devas pielāgošanas un ārstēšanas vadlīnijas^a

CRS pakāpe	Raksturīgie simptomi	IMDYLLTRA devas pielāgošana	Ārstēšana
1. pakāpe	Simptomi, kam nepieciešama tikai simptomātiska ārstēšana (piemēram, drudzis ≥ 38 °C bez hipotensijas vai hipoksijas).	<ul style="list-style-type: none"> Pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu, līdz simptomi izzūd, pēc tam atsāciet IMDYLLTRA lietošanu ar nākamo plānoto devu^b. 	<ul style="list-style-type: none"> Drudža gadījumā ievadiet simptomātisku pret drudža līdzekli (piemēram, paracetamolu). Apsveriet deksametazona^c (vai līdzvērtīga līdzekļa) lietošanu no 4 mg līdz 10 mg devā iekšķīgi vai intravenozi.

CRS pakāpe	Raksturīgie simptomi	IMDYLLTRA devas pielāgošana	Ārstēšana
2. pakāpe	<p>Simptomi, kam nepieciešama mērena iejaukšanās un kam ir atbildes reakcija uz to.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drudzis ≥ 38 °C, • hipotensija, kas reaģē uz šķidrumiem un kam nav nepieciešama vazopresoru lietošana, un/vai • hipoksija, kam nepieciešams skābeklis ar zemas plūsmas deguna kanulu vai netiešu pievadīšanu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu, līdz simptomi izzūd, pēc tam atsāciet IMDYLLTRA lietošanu ar nākamo plānoto devu^b. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ieteicama hospitalizācija ar drudža, hipotensijas un hipoksijas uzraudzīšanu, izmantojot pulsa oksimetriju vai, ja nepieciešams, sirdsdarbības telemetriju. • Drudža gadījumā ievadiet simptomātisku pretdrudža līdzekli (piemēram, paracetamolu). • Ja indicēts, ievadiet papildu skābekli un intravenozus šķidrumus. • Apsveriet deksametazona^c (vai līdzvērtīga līdzekļa) lietošanu 8 mg devā iekšķīgi vai intravenozi. • Apsveriet tocilizumaba (vai līdzvērtīga līdzekļa) lietošanu. <p>Atsākot ārstēšanu ar nākamo plānoto devu, pacienti jāuzrauga pēc ārsta ieskatiem atbilstošā veselības aprūpes iestādē^b.</p>

CRS pakāpe	Raksturīgie simptomi	IMDYLLTRA devas pielāgošana	Ārstēšana
3. pakāpe	<p>Smagi simptomi, kas definēti kā temperatūra $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ar:</p> <ul style="list-style-type: none"> hemodinamisku nestabilitāti, kuras dēļ nepieciešama vazopresora lietošana (ar vazopresīnu vai bez tā), <p>un/vai</p> <ul style="list-style-type: none"> hipoksijas vai elpošanas distresa pasliktināšanos, kuru gadījumā jālieto augstas plūsmas deguna kanula ($> 6\text{ l/min}$ skābekļa) vai sejas maska. 	<ul style="list-style-type: none"> Pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu, līdz simptomi izzūd, pēc tam atsāciet IMDYLLTRA lietošanu ar nākamo plānoto devu^b. Atkārtotu 3. pakāpes notikumu gadījumā pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu pavisam. 	<p>Papildus 2. pakāpes ārstēšanai:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ieteicama intensīva uzraudzība, piemēram, aprūpe intensīvās terapijas nodaļā. Apsveriet deksametazona^c (vai līdzvērtīga līdzekļa) lietošanu 8 mg devā intravenozi ik pēc 8 stundām līdz 3 devām. Atbalsts ar vazopresoru pēc nepieciešamības. Atbalsts ar augstas plūsmas skābekli pēc nepieciešamības. Ieteicams lietot tocilizumabu (vai līdzvērtīgu līdzekli). Pirms nākamās devas ievadiet vienlaikus lietojamās zāles, kā ieteikts 1. dienai un 8. dienai (skatīt 2. tabulu). <p>Atsākot ārstēšanu ar nākamo plānoto devu, pacienti jāuzrauga pēc ārsta ieskatiem atbilstošā veselības aprūpes iestādē^b.</p>
4. pakāpe	<p>Dzīvību apdraudoši simptomi, kas definēti kā temperatūra $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ar:</p> <ul style="list-style-type: none"> hemodinamisku nestabilitāti, kam nepieciešama vairāku vazopresoru (izņemot vazopresīnu) lietošana, <p>un/vai</p> <ul style="list-style-type: none"> hipoksijas vai elpošanas distresa pasliktināšanās, neraugoties uz pozitīva spiediena skābekļa terapiju. 	<p>Pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu pavisam.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Aprūpe intensīvās terapijas nodaļā. Saskaņā ar 3. pakāpes ārstēšanu.

^a CRS, pamatojoties uz Amerikas Transplantācijas un šūnu terapijas biedrības (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT*) konsensa vērtējumu (2019).

^b Ieteikumus par IMDYLLTRA lietošanas atsākšanu pēc devas lietošanas atlikšanas skatīt 3. tabulā.

^c Pakāpeniski samaziniet steroīdu devu saskaņā ar standarta aprūpes vadlīnijām.

Ar imūnsistēmas efektorajām šūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms (ICANS)

Pacienti jāuzrauga, vai nerodas ICANS pazīmes un simptomi. Jāizslēdz citi neiroloģisko simptomu cēloņi. Smagas vai dzīvībai bīstamas neiroloģiskas toksicitātes gadījumā jānodrošina intensīvā terapija. Ja ir aizdomas par ICANS, tas jāārstē saskaņā ar 5. tabulā sniegtajiem ieteikumiem.

5. tabula. Ar imūnsistēmas efektorajām šūnām saistīta neirotoksicitātes sindroma pakāpes noteikšanas, devas pielāgošanas un ārstēšanas vadlīnijas^a

ICANS pakāpe^a	Raksturīgie simptomi	IMDYLLTRA devas pielāgošana	Ārstēšana
1. pakāpe	ICE novērtējuma punktu skaits 7-9 ^b bez nomākta apziņas līmeņa.	<ul style="list-style-type: none">• Pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu, līdz ICANS izzūd, pēc tam atsāciet IMDYLLTRA lietošanu ar nākamo plānoto devu^c.	<ul style="list-style-type: none">• Atbalstoša terapija.
2. pakāpe	ICE novērtējuma punktu skaits 3-6 ^b un/vai viegla miegainība, apziņas atjaunošanās, reaģējot uz balsi.	<ul style="list-style-type: none">• Pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu, līdz ICANS izzūd, pēc tam atsāciet IMDYLLTRA lietošanu ar nākamo plānoto devu^c.	<ul style="list-style-type: none">• Atbalstoša terapija.• Deksametazons^d (vai līdzvērtīgs līdzeklis) no 8 mg līdz 10 mg devā iekšķīgi vai intravenozi.• Ja simptomi pasliktinās, atkārtoti ievadiet deksametazonu ik pēc 12 stundām vai metilprednizolonu^d (vai līdzvērtīgu līdzekli) 1 mg/kg intravenozi ik pēc 12 stundām.• Uzraugiet neiroloģiskos simptomus un apsveriet neirologa un citu speciālistu konsultācijas, lai veiktu turpmāku izmeklēšanu un ārstēšanu.• Pēc nākamās IMDYLLTRA devas uzraugiet pacientus pēc ārsta ieskatiem^c.

ICANS pakāpe ^a	Raksturīgie simptomi	IMDYLLTRA devas pielāgošana	Ārstēšana
3. pakāpe	ICE novērtējuma punktu skaits 0-2 ^b un/vai nomākts apziņas līmenis, apziņas atjaunošanās, tikai reaģējot uz taktilu stimulāciju, un/vai jebkādi klīniski nozīmīgi fokāli vai ģeneralizēti krampji, kas ātri izzūd, vai nekonvulsīvi krampji, kas redzami EEG, kas izzūd pēc iejaukšanās, un/vai neuroattēlveidošanā redzama fokāla vai lokāla tūska.	<ul style="list-style-type: none"> Pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu, līdz ICANS izzūd, pēc tam atsāciet IMDYLLTRA lietošanu ar nākamo plānoto devu^c. Ja nav uzlabojumu līdz ≤ 1. pakāpei 7 dienu laikā, pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu pavisam. Ja 3. pakāpes notikumi atkārtojas, pārtrauciet lietošanu pavisam. 	<ul style="list-style-type: none"> Ieteicama intensīva uzraudzība, piemēram, aprūpe intensīvās terapijas nodaļā. Apsveriet mehānisko ventilāciju elpceļu aizsardzībai. Deksametazons^d (vai līdzvērtīgs līdzeklis) 10 mg devā intravenozi ik pēc 6 stundām vai metilprednizolons^d (vai līdzvērtīgs līdzeklis) 1 mg/kg intravenozi ik pēc 12 stundām. Apsveriet atkārtotu neuroattēlveidošanu (DT vai MRI) ik pēc 2-3 dienām, ja pacientam ir pastāvīga ≥ 3. pakāpes neirotoksicitāte. Pēc nākamās IMDYLLTRA devas uzraugiet pacientus pēc ārsta ieskatiem^c.
4. pakāpe	ICE novērtējuma punktu skaits 0 ^b (pacients nereaģē uz stimulāciju un nespēj veikt ICE novērtējumu) un/vai stupors vai koma, un/vai dzīvību apdraudoša ilgstoša krampju lēkme (> 5 minūtes) vai atkārtotas klīniskas vai elektriska rakstura krampju lēkmes bez atgriešanās sākotnējā stāvoklī starplaikos, un/vai difūza smadzeņu tūska neuroattēlveidošanā, decerebrācijas vai dekortikācijas poza vai papillas tūska, VI kraniālā nerva parēze vai Kušinga triāde.	<ul style="list-style-type: none"> Pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu pavisam. 	<ul style="list-style-type: none"> Aprūpe intensīvās terapijas nodaļā. Apsveriet mehānisko ventilāciju elpceļu aizsardzībai. Lielas kortikosteroīdu devas, piemēram, metilprednizolons^d 1 000 mg/dienā dalītās devās intravenozi 3 dienas. Apsveriet atkārtotu neuroattēlveidošanu (DT vai MRI) ik pēc 2-3 dienām, ja pacientam ir pastāvīga ≥ 3. pakāpes neirotoksicitāte. Ārstējiet konvulsīvo epileptisko stāvokli saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

^a ICANS, pamatojoties uz Amerikas Transplantācijas un šūnu terapijas biedrības (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT*) konsensa vērtējumu (2019).

^b Ja pacients reaģē uz kairinājumiem un spēj veikt ar imūnsistēmas efektorajām šūnām saistītās encefalopātijas (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE) novērtējumu, novērtējiet: orientēšanos (zina gadu, mēnesi, pilsētu, slimnīcu = 4 punkti); spēju nosaukt priekšmetus (nosauc 3 priekšmetus, piemēram, norādot uz pulksteni, pildspalvu, pogu = 3 punkti); komandu izpildi (piemēram, “parādiet 2 pirkstus” vai “aizveriet acis un izbāziet mēli” = 1 punkts); rakstīšanu (spēju uzrakstīt parastu teikumu = 1 punkts) un uzmanību (skaitīt atpakaļ no 100 pa desmitiem = 1 punkts). Ja pacients nereaģē uz kairinājumiem un nav iespējama ICE novērtēšana (4. pakāpes ICANS) = 0 punkti.

^c Ieteikumus par IMDYLLTRA lietošanas atsākšanu pēc devas lietošanas atlikšanas skatīt 3. tabulā.

^d Pakāpeniski samaziniet steroīdu devu saskaņā ar standarta aprūpes vadlīnijām.

DT = datortomogrāfija; EEG = elektroencefalogramma; MRI = magnētiskās rezonanses attēlveidošana

Neitropēnija un citas nevēlamās blakusparādības

Neitropēnija un citas nevēlamās blakusparādības jāārstē saskaņā ar 6. tabulu.

6. tabula. Ieteicamie ārstēšanas ar IMDYLLTRA pārtraukumi citu nevēlamo blakusparādību ārstēšanai^{a,b}

Nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe ^a	Devas pielāgošana ^b
Neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	1. un 2. pakāpe	Nav nepieciešams ārstēšanas pārtraukums.
	3. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu vismaz uz 3 dienām un līdz brīdim, kad blakusparādība uzlabojas līdz ≤ 2. pakāpei, pēc tam atsāciet IMDYLLTRA lietošanu. <p>Apsveriet granulocītu koloniju stimulējošā faktora (<i>granulocyte-colony stimulating factor</i>, G-CSF) lietošanu.</p>
	4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu vismaz uz 3 dienām un līdz brīdim, kad blakusparādība uzlabojas līdz ≤ 2. pakāpei, pēc tam atsāciet IMDYLLTRA lietošanu. Ja notikums ilgst > 7 dienas vai atkārtojas 4. pakāpes notikums, pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu pavisam. <p>Apsveriet granulocītu koloniju stimulējošā faktora (G-CSF) lietošanu.</p>
Hepatotoksicitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu) ^c	3. pakāpe Paaugstināts ALAT, ASAT vai bilirubīna līmenis	<ul style="list-style-type: none"> Pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei.
	4. pakāpe Paaugstināts ALAT, ASAT vai bilirubīna līmenis	<ul style="list-style-type: none"> Pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu pavisam.
	ASAT vai ALAT > 3 × ANR pie kopējā bilirubīna līmeņa > 2 × ANR, ja nav konstatēti cits iemesli	<ul style="list-style-type: none"> Pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu pavisam.

Nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe ^a	Devas pielāgošana ^b
Citas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu)	3. vai 4. pakāpe	<p>Pārtrauciet IMDYLLTRA lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim.</p> <p>Apsveriet pilnīgu lietošanas pārtraukšanu, ja nevēlamā blakusparādība neizzūd 28 dienu laikā.</p> <ul style="list-style-type: none"> Apsveriet pilnīgu lietošanas pārtraukšanu 4. pakāpes notikumu gadījumā.

^a Smaguma pakāpe ir noteikta saskaņā ar Nacionālā vēža institūta blakusparādību kopējās terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), 5.0 versiju.

^b Ieteikumus par IMDYLLTRA lietošanas atsākšanu pēc devas lietošanas atlikšanas skatīt 3. tabulā.

^c Pacientiem ar sākotnēji paaugstinātu aknu enzīmu līmeni hepatotoksicitātes novērtēšanas nolūkos jānosaka vairāki rādītāji.

ALAT = alanīnaminotransferāze; ASAT = aspartātaminotransferāze; ANR = augšējā normas robeža

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti. IMDYLLTRA nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem ieteikumus par devām nevar sniegt.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). IMDYLLTRA nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediātriskā populācija

IMDYLLTRA nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā sīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai.

Lietošanas veids

IMDYLLTRA ir paredzēts intravenozai lietošanai.

IMDYLLTRA pirms ievadīšanas intravenozas infūzijas veidā ir jānogatavo un pēc tam jāatšķaida.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Premedikācijai paredzēto infūzijas sistēmu var izmantot IMDYLLTRA ievadīšanai. Starp vienlaikus lietojamo zāļu un IMDYLLTRA ievadīšanu jāveic infūzijas sistēmas skalošana.

Visu IMDYLLTRA saturu ievadiet intravenozas infūzijas veidā 1 stundas laikā ar nemainīgu plūsmas ātrumu, izmantojot infūzijas sūkni; skatīt 7. tabulu. Sūknim jābūt programmējamam, bloķējamam, bez elastomēra komponentēm un aprīkotam ar trauksmes signālu.

Infūzijas sistēma tiek piepildīta ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu VAI ar pilnībā sagatavotu IMDYLLTRA.

Pēc IMDYLLTRA infūzijas pabeigšanas intravenozā infūzijas sistēma 3-5 minūšu laikā jāizskalo, izmantojot 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu.

7. tabula. Informācija par tarlatamaba ievadīšanu

Infūzijas ilgums 250 ml intravenozai injekcijai	Infūzijas ātrums (ml/stundā)
1 stunda	250 ml/stundā

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

Tarlatamaba lietošana ir saistīta ar CRS, tai skaitā dzīvībai bīstamiem vai letāliem notikumiem; skatīt 4.8. apakšpunktu. CRS var būt saistīts ar tādiem simptomiem kā drudzis, hipotensija, hipoksija, nogurums, tahikardija, galvassāpes, drebuļi, slikta dūša un vemšana.

Pacienti un aprūpētāji jāinformē par iespējamu CRS attīstību pēc izrakstīšanas un jānorāda, ka nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas jebkādas pazīmes vai simptomi.

Tarlatamabs jāievada veselības aprūpes iestādē, kas ir aprīkota CRS uzraudzībai un ārstēšanai. Pirms infūziju uzsākšanas jānodrošina, ka pacientiem ir normāls šķidruma līdzsvars. Ārstēšanas ar tarlatamabu uzsākšanas laikā pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas CRS pazīmes un simptomi. Lai mazinātu CRS risku, ir svarīgi uzsākt tarlatamaba lietošanu ar ieteicamo sākuma devu, kas norādīta 1. tabulā.

CRS jāārstē saskaņā ar 4. tabulā sniegtajiem ieteikumiem.

Ar imūnsistēmas efektorajām šūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms (ICANS)

Tarlatamaba lietošana ir saistīta ar ICANS, tai skaitā dzīvībai bīstamiem vai letāliem notikumiem; skatīt 4.8. apakšpunktu. ICANS var rasties pat vairākas nedēļas pēc tarlatamaba lietošanas. Nevēlamās blakusparādības, kas var būt saistītas ar ICANS, ir galvassāpes, encefalopātija, apjukums, delīrijs, krampji, ataksija, neirotoksicitāte un trīce. Ārstēšanas ar tarlatamabu laikā pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas ICANS pazīmes un simptomi.

Pacienti un aprūpētāji jāinformē par iespējamu ICANS attīstību pēc izrakstīšanas un jānorāda, ka nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas jebkādas pazīmes vai simptomi.

ICANS jāārstē saskaņā ar 5. tabulā sniegtajiem ieteikumiem.

Neitropēnija

Tarlatamaba lietošana ir saistīta ar neitropēniju; skatīt 4.8. apakšpunktu. Ārstēšanas ar tarlatamabu laikā pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas neitropēnijas pazīmes un simptomi.

Neitropēnija jāārstē saskaņā ar 6. tabulā sniegtajiem ieteikumiem.

Infekcijas

Ar tarlatamabu ārstētiem pacientiem ziņots par nopietnām infekcijām, tostarp dzīvībai bīstamām un letālām infekcijām. Visbiežāk sastopamās infekcijas ir pneimonija, urīnceļu infekcija, Covid-19, augšējo elpceļu infekcija, elpceļu infekcija, kandidozes infekcija, mutes dobuma kandidoze un nazofaringīts.

Pirms ārstēšanas ar tarlatamabu un tās laikā pacienti jāuzrauga, vai nerodas infekciju pazīmes un simptomi.

Paaugstināta jutība

Ar tarlatamabu ārstētiem pacientiem ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp retos gadījumos smagiem notikumiem. Paaugstinātas jutības klīniskās pazīmes un simptomi var ietvert, bet neaprobežojas ar izsitumiem un bronhu spazmām. Ārstēšanas ar tarlatamabu laikā pacienti jāuzrauga, vai nerodas paaugstinātas jutības pazīmes un simptomi, un jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām. Atkarībā no smaguma pakāpes jāapsver tarlatamaba lietošanas pārtraukšana uz laiku vai pilnīga pārtraukšana; informāciju par citu nevēlamo blakusparādību ārstēšanu skatīt 6. tabulā.

Hepatotoksicitāte

Tarlatamaba lietošana ir saistīta ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni. Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās var notikt kopā ar esošu CRS vai neatkarīgi no tā.

Pirms ārstēšanas ar tarlatamabu uzsākšanas jānosaka aknu enzīmu un bilirubīna līmenis atbilstoši klīniskām indikācijām. Potenciālā toksicitāte jāārstē saskaņā ar 6. tabulā sniegtajiem ieteikumiem.

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Pirms ārstēšanas ar tarlatamabu uzsākšanas jāpārbauda, vai sievietēm reproduktīvā vecumā nav iestājusies grūtniecība. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar tarlatamabu laikā un 2 mēnešus pēc pēdējās tarlatamaba devas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur 0,04 mg polisorbāta 80 katrā 1 mg flakonā un 0,2 mg katrā 10 mg flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Ārstēšanas ar tarlatamabu uzsākšana izraisa pārejošu citokīnu izdalīšanos, kas var nomākt CYP450 enzīmus un var palielināt vienlaikus lietoto CYP substrātu iedarbību. Pacienti, kuri vienlaikus saņem CYP450 substrātus, īpaši tādos, kam ir šaurs terapeitiskais indekss, jāuzrauga, vai nerodas zināmas blakusparādības. Vienlaikus lietoto zāļu deva jāpielāgo pēc nepieciešamības.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar tarlatamabu laikā un 2 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par tarlatamaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumā, kas veikts ar pelēm, izmantojot peļu aizvietotājmolekulu muS757, tika konstatēta muS757 transplacentāra pārnese (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz tā darbības mehānismu un iespējamo blakusparādību (piemēram, CRS) attīstību pēc tarlatamaba lietošanas, tarlatamabs var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniece (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tarlatamabu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Pirms ārstēšanas ar tarlatamabu uzsākšanas jāpārbauda, vai sievietēm reproduktīvā vecumā nav iestājusies grūtniecība.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tarlatamabs izdalās cilvēka pienā. Tā kā daudzas zāles, tostarp antivielas, var izdalīties cilvēka pienā, nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar tarlatamabu un vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās devas barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav klīnisko pētījumu, lai novērtētu tarlatamaba ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ņemot vērā iespējamās ar ICANS saistītos neiroloģiskos notikumus pēc tarlatamaba infūzijas, tarlatamabs var būtiski ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja rodas jebkādi neiroloģiski simptomi, pacientiem jāiesaka atturēties no transportlīdzekļu vadīšanas un bīstamu darbu vai darbību veikšanas, piemēram, smagu vai potenciāli bīstamu mehānismu apkalpošanas, līdz simptomi izzūd.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

IMDYLLTRA drošums tika novērtēts 473 pacientiem ar sīksūnu plaušu vēzi (SŠPV), kuri klīniskajos pētījumos saņēma tarlatamaba mērķa devu 10 mg monoterapijas veidā.

Visbiežāk sastopamās blakusparādības ir: CRS (56,7 %), samazināta ēstgriba (36,4 %), pireksija (31,9 %), disgeizija (31,3 %), aizcietējums (30,4 %), anēmija (30,0 %), nogurums (29,8 %), slikta dūša (24,9 %), astēnija (19,0 %), neitropēnija (16,9 %), hiponatrēmija (16,7 %), galvassāpes (16,3 %), limfopēnija (15,6 %).

Visbiežāk sastopamās nopietnās blakusparādības ir CRS (19,7 %) un pireksija (4,7 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klasēm un sastopamības biežuma. Nevēlamo blakusparādību biežums ir sniegts saskaņā ar apkopotiem datiem no viena 1. fāzes, viena 2. fāzes un viena 3. fāzes klīniskā pētījuma, kurā piedalījās 473 pacienti. Vidējais zāļu lietošanas ilgums bija 18,0 nedēļas (diapazons: no 0,1 līdz 175,1 nedēļai).

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežuma kategorijas definētas kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

8. tabula. Nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Visas pakāpes	$\geq 3.$ pakāpe
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija	Ļoti bieži	Bieži
	Neitropēnija ^{a, c}	Ļoti bieži	Bieži
	Limfopēnija ^b	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Trombocitopēnija	Bieži	Retāk
	Leikopēnija	Bieži	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums	Ļoti bieži	Retāk
	Slikta dūša	Ļoti bieži	Retāk
	Vemšana	Ļoti bieži	Retāk
	Caureja	Ļoti bieži	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Pireksija	Ļoti bieži	Retāk
	Nogurums	Ļoti bieži	Bieži
	Astēnija	Ļoti bieži	Bieži
	Drebuļi	Bieži	Nav ziņots
Imūnās sistēmas traucējumi	Citokīnu atbrīvošanās sindroms ^c	Ļoti bieži	Bieži
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa	Ļoti bieži	Bieži
	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži	Bieži
	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Bieži	Bieži
	Samazināts leukocītu skaits	Bieži	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	Bieži
	Hiponatrēmija	Ļoti bieži	Bieži
	Hipokaliēmija	Ļoti bieži	Bieži
	Hipomagnēmija	Bieži	Retāk
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	Bieži	Nav ziņots

MedDRA orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Visas pakāpes	≥ 3. pakāpe
Nervu sistēmas traucējumi	Disgeizija	Ļoti bieži	Nav ziņots
	Galvassāpes	Ļoti bieži	Nav ziņots
	Reibonis	Bieži	Nav ziņots
	Ar imūnsistēmas efektorajām šūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms ^c	Bieži	Retāk
	Trīce	Bieži	Nav ziņots
	Neirotoksicitāte	Retāk	Nav ziņots
	Krampji	Retāk	Retāk
	Ataksija	Retāk	Retāk
	Encefalopātija	Retāk	Retāk
	Psihiskie traucējumi	Apjukuma stāvoklis	Bieži
Delīrijs		Bieži	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa	Ļoti bieži	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Ļoti bieži	Retāk
	Izsitumi	Bieži	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija	Bieži	Bieži
	Hipertensija	Bieži	Bieži

^a Ietver samazinātu neitrofilu skaitu.

^b Ietver samazinātu limfocītu skaitu.

^c Papildinformācija sniegta sadaļā “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

Klīniskajos pētījumos ar apkopotiem drošuma datiem par 473 pacientiem ar SŠPV, kuri saņēma IMDYLLTRA 1 mg pirmajā devā un 10 mg otrajā un turpmākajās devās, CRS radās 56,7 % pacientu, no kuriem 1. pakāpe bija 39,3 % pacientu, 2. pakāpe 15,4 % pacientu, 3. pakāpe 1,7 % pacientu un 4. pakāpes notikumi bija 0,2 % pacientu. Par nopietniem CRS notikumiem tika ziņots 19,7 % pacientu. Pēc pirmās IMDYLLTRA devas 41,4 % pacientu radās kādas pakāpes CRS, bet 34,0 % pacientu kādas pakāpes CRS radās pēc otrās devas. Lielākā daļa CRS notikumu radās pēc pirmajām divām devām, un 8,5 % pacientu CRS radās pēc trešās devas vai vēlāk. Pēc 1. dienas infūzijas 13,7 % pacientu radās ≥ 2. pakāpes CRS. Pēc 8. dienas infūzijas 4,4 % pacientu radās ≥ 2. pakāpes CRS. Laika mediāna no pēdējās IMDYLLTRA devas līdz pirmā CRS notikuma sākumam bija 15,9 stundas (diapazons: no 9,0 līdz 26,5 stundām). Tiem 1. pakāpes notikumiem, kas progresēja līdz 2. vai augstākas pakāpes notikumam, laika mediāna no 1. pakāpes notikuma līdz 2. vai augstākas pakāpes notikumam bija 22,1 stunda (starpkvartīļu diapazons: 8,5-31,6 stundas). Citokīnu atbrīvošanās sindroms izraisīja ārstēšanas pārtraukšanu un/vai devas pielāgošanu 2,1 % pacientu un tarlatamaba lietošanas pārtraukšanu 0,6 % pacientu.

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par letāliem CRS gadījumiem.

Informāciju par CRS klīnisko pārvaldību skatīt 4.4. apakšpunktā.

Ar imūnsistēmas efektorajām šūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms (ICANS)

Tarlatamabs var izraisīt ICANS, tai skaitā dzīvībai bīstamus vai letālus notikumus.

Klīniskajos pētījumos ar apkopotiem drošuma datiem par 473 pacientiem ar SŠPV, kuri saņēma IMDYLLTRA 10 mg devā, par ICANS tika ziņots 4,7 % pacientu. Laika mediāna no pirmās IMDYLLTRA devas līdz pirmajam ICANS notikuma sākumam bija 9,0 dienas (starpkvarīšu diapazons: 2-13 dienas). Laika mediāna līdz ICANS izžušanai bija 4 dienas (starpkvarīšu diapazons: 2-8 dienas).

Informāciju par ICANS klīnisko pārvaldību skatīt 4.4. apakšpunktā.

Neitropēnija

Klīniskajos pētījumos ar apkopotiem drošuma datiem par 473 pacientiem ar SŠPV, kuri saņēma IMDYLLTRA 10 mg devā, neitropēnija radās 16,9 % pacientu, tostarp 8,2 % pacientu, kuriem bija 3. vai 4. pakāpes notikumi. Laika mediāna no pirmās IMDYLLTRA devas līdz pirmajam neitropēnijas notikuma sākumam bija 43 dienas (diapazons: 29-109 dienas). Neitropēnija, kuras dēļ bija jāpārtrauc devas lietošana uz laiku, radās 3,2 % pacientu, un neviens gadījums neizraisīja ārstēšanas pārtraukšanu pilnībā. Ārstēšana ar G-CSF bija nepieciešama 6 % pacientu.

Informāciju par neitropēnijas klīnisko pārvaldību skatīt 4.4. apakšpunktā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos ir novērtētas devas līdz 100 mg, lietojot ik pēc 2 nedēļām, un 200 mg ik pēc 3 nedēļām. Pārdozēšanas gadījumā pacients rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāārstē simptomātiski, kā arī nepieciešamības gadījumā jāveic atbalsta pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvēža līdzekļi, citas monoklonālās antivielas un antivielas–zāļu konjugāti, ATKĶ kods: L01FX33

Darbības mehānisms

Tarlatamabs ir bispecifisks delta tipa liganda 3 (*delta-like ligand 3*, DLL3) mērķēts CD3 T šūnu aktivators, kurš saistās ar DLL3, kas ekspresēts uz audzēja šūnu virsmas, un CD3, kas ekspresēts uz T šūnu virsmas. Tarlatamaba bispecifiskā saistīšanās ar T šūnām un DLL3 pozitīvām audzēja šūnām izraisa T šūnu aktivāciju, iekaisuma citokīnu veidošanos un citotoksisku olbaltumvielu izdalīšanos, kas izraisa novirzītu audzēja šūnu līzi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Farmakodinamiskā reakcija pēc vienas tarlatamaba infūzijas tika raksturota ar T šūnu pārdali un aktivāciju, kā arī pārejošu citokīnu līmeņa paaugstināšanos. Perifēro T šūnu pārdale (t. i., T šūnu adhēzija pie asinsvadu endotēlija un/vai transmigrācija audos) notika 24 stundu laikā pēc sākotnējās

tarlatamaba 1 mg devas ievadīšanas 1. dienā. T šūnu skaits samazinājās 6 stundu laikā pēc infūzijas un lielākajai daļai pacientu atgriezās sākotnējā līmenī pirms nākamās infūzijas 8. dienā.

Seruma citokīnu IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ un TNF- α līmenis bija īslaicīgi paaugstināts pēc sākotnējās tarlatamaba 1 mg devas ievadīšanas 1. dienā. Citokīnu līmenis sasniedza maksimumu pirmajās 2 dienās pēc tarlatamaba infūzijas sākuma un parasti atgriezās sākotnējā līmenī pirms nākamās infūzijas 8. dienā. Turpmākajās ārstēšanas reizēs citokīnu līmeņa paaugstināšanās notika mazākam skaitam pacientu un ar mazāku intensitāti salīdzinājumā ar sākotnējo infūziju 1. dienā.

Imunogenitāte

Antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA) tika konstatētas bieži. Nav novērota ADA ietekme uz farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu, tomēr dati joprojām ir ierobežoti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījums DeLLphi-304

IMDYLLTRA efektivitāte tika pētīta 3. fāzes daudzcentru, nejaušinātā, atklātā pētījumā (pētījums DeLLphi-304). Lai pacienti būtu piemēroti, viņiem bija jābūt SŠPV ar slimības progresēšanu pēc 1 platīnu saturošas terapijas shēmas. Reģionos, kur standarta aprūpes (*standard of care*, SOC) pirmās izvēles sistēmiskā terapija pacientiem ar izplatītas stadijas slimības diagnozi ietvēra platīnu saturošu ķīmijterapiju kombinācijā ar PD-(L)1 inhibitoru, pacientiem bija jābūt neveiksmīgai PD-(L)1 inhibitora terapijai kā daļai no pirmās izvēles sistēmiskās terapijas vai arī viņiem bija jābūt nepiemērotiem PD-(L)1 inhibitora terapijas saņemšanai. Turklāt pacientiem bija jābūt novērtējumam 0-1 pēc Austrumu Kooperatīvās onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) veiktspējas statusa skalas un vismaz vienam izmērāmajam bojājumam, kā definēts atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijos norobežotiem audzējiem (RECIST v1.1). Pētījumā netika iekļauti pacienti ar simptomātiskām smadzeņu metastāzēm vai aktīvu imūndeficītu.

Kopumā tika iekļauti 509 pacienti, kas tika nejaušināti iedalīti proporcijā 1:1, lai saņemtu vai nu IMDYLLTRA, vai standarta aprūpes ķīmijterapiju. 254 pacienti tika nejaušināti iedalīti IMDYLLTRA grupā ar sākotnējo devu 1 mg 1. cikla 1. dienā, kam sekoja 10 mg 8., 15. dienā un pēc tam ik pēc 2 nedēļām 28 dienu ciklā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Standarta aprūpes ķīmijterapija ietvēra topotekānu (n = 185), lurbinektidīnu (n = 47) vai amrubicīnu (n = 23). Nejaušināšana tika stratificēta pēc iepriekšējās anti-PD-(L)1 iedarbības (jā vai nē), platīna jutības statusa (periods bez ķīmijterapijas \geq 180 dienas, $<$ 180 līdz \geq 90 dienas vai $<$ 90 dienas), metastāzēm smadzenēs (iepriekš vai pašreiz) (jā vai nē) un standarta aprūpes (topotekāns/amrubicīns vai lurbinektidīns). Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Audzēja novērtējumi tika veikti ik pēc 6 nedēļām pirmās 48 nedēļas un pēc tam ik pēc 12 nedēļām.

Pētījuma populācijas sākotnējie demogrāfiskie dati un slimības raksturlielumi bija šādi: vecuma mediāna 65 gadi (diapazons: no 20 līdz 86 gadiem); 41,3 % bija 65 līdz 74 gadus veci; 10,8 % bija 75 gadus veci vai vecāki; 69 % vīrieši; 57,2 % baltās rases pārstāvji un 40,1 % aziātu rases pārstāvji; 32 % ECOG veiktspējas statuss bija 0 un 67,2 % ECOG veiktspējas statuss bija 1; 91 % pacientu sākotnēji bija metastātiska slimība; 44,8 % sākotnēji bija metastāzes smadzenēs; 35,2 % sākotnēji bija metastāzes aknās. 68,8 % pacientu bija bijušie smēķētāji; 20,6 % bija pašreizējie smēķētāji, 10,6 % nekad nebija smēķējuši. Visi pacienti iepriekš bija saņēmuši vismaz 1 platīnu saturošas ķīmijterapijas kursu (diapazons: no 1 līdz 3 kursiem); 97,6 % pacientu iepriekš bija saņēmuši 1 ārstēšanas kursu; 70,7 % iepriekš bija saņēmuši anti-PD-(L)1 terapiju; 223 pacientiem (43,8 %) periods bez ķīmijterapijas $<$ 90 dienas pēc pirmās izvēles platīnu saturošas terapijas beigām, savukārt 286 pacientiem (56,2 %) periods bez ķīmijterapijas bija \geq 90 dienas.

Primārais efektivitātes iznākums bija kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS). Galvenie sekundārie efektivitātes iznākumi bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS), pamatojoties uz pētnieka novērtējumu atbilstoši atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijiem norobežotiem audzējiem (RECIST v1.1) un atsevišķu pacientu ziņotie iznākumi. Papildu iznākumi

ietvēra kopējo atbildes reakcijas rādītāju (*overall response rate*, ORR), pamatojoties uz pētnieka novērtējumu atbilstoši RECIST v1.1.

Pacientu saņemto terapijas ciklu mediāna bija 5 IMDYLLTRA terapijas cikli (diapazons: no 1 līdz 19 cikliem) un standarta aprūpes ķīmijterapijas ciklu mediāna bija 4 cikli (diapazons: no 1 līdz 21 ciklam).

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 9. tabulā un 1. attēlā. OS apsekošanas laika mediāna (95 % TI) bija 11,2 mēneši (10,4; 12,1) tarlatamaba grupā un 11,7 mēneši (10,6; 12,3) standarta aprūpes ķīmijterapijas grupā. PFS apsekošanas laika mediāna (95 % TI) bija 11,0 (8,5; 11,2) mēneši tarlatamaba grupā un 9,7 (8,4; 11,1) mēneši standarta aprūpes ķīmijterapijas grupā.

9. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar SŠPV pētījumā DeLLphi-304

Efektivitātes parametrs	IMDYLLTRA (N = 254)	Standarta aprūpe (N = 255)
Kopējā dzīvildze (OS)		
Nāves gadījumi (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Mediāna ^a mēnešos (95 % TI)	13,6 (11,1; NN)	8,3 (7,0; 10,2)
Riska attiecība ^b (95 % TI)	0,60 (0,47; 0,77)	
p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i>)	< 0,001	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)^c		
Notikumi (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Mediāna ^a mēnešos (95 % TI)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
Riska attiecība ^b (95 % TI)	0,72 (0,59; 0,88)	
p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i>)	< 0,001	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR)^c		
ORR, %	35,0	20,4

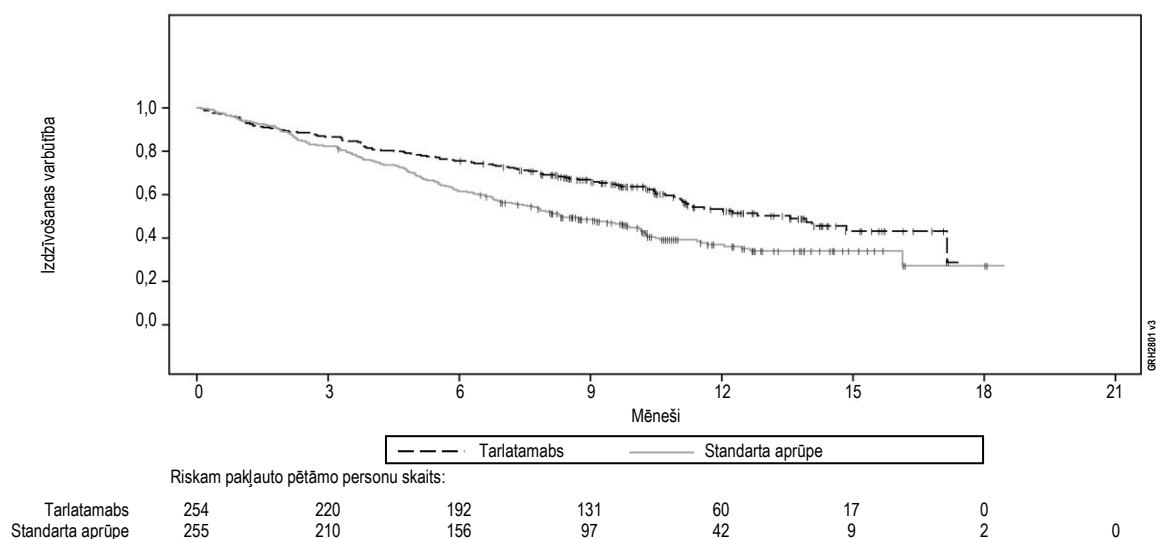
^a Saskaņā ar aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera līknes.

^b Riska attiecība, pamatojoties uz stratificēto Kokska proporcionālā riska modeli.

^c PFS, ORR, pamatojoties uz pētnieka novērtējumu saskaņā ar RECIST v1.1.

TI = ticamības intervāls; N = skaits; NN = nav nosakāms

1. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes diagramma (ITT analīzes kopa)



Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus tarlatamabam visās pediatrikās populācijas apakšgrupās sīkšūnu plaušu vēža ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tarlatamaba populācijas farmakokinētikas (FK) analīzes pieaugušiem pacientiem ($n = 702$) ar iepriekš ārstētu progresējošu SŠPV tika veiktas, lai raksturotu tarlatamaba koncentrāciju serumā laika gaitā pēc intravenozas ievadīšanas, kvantitatīvi noteiktu starppersonu mainīgumu un novērtētu pacientu specifisko kovariātu ietekmi uz tarlatamaba FK parametriem.

Tarlatamaba maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}), minimālā koncentrācija serumā (C_{trough}) un laukums zem seruma koncentrācijas laika līknes līdzsvara stāvoklī (AUC_{tau}) palielinājās proporcionāli devai novērtētajā devu diapazonā no 1 mg līdz 100 mg, lietojot reizi divās nedēļās (Q2W) (10 reīžu lielāka deva par ieteicamo). Aptuvenais tarlatamaba iedarbības līdzsvara stāvoklis serumā tika sasniegts 2. cikla 15. dienā.

Izkliede

Tipiskā centrālā izklijes tilpuma vērtība (starppersonu CV%) ir 3,23 l (38 %) un līdzsvara stāvokļa izklijes tilpums ir 8,19 l, kā aprēķināts populācijas FK analīzē.

Biotransformācija

Tarlatamaba metabolisma ceļš nav raksturots. Tāpat kā citiem olbaltumvielu terapeitiskajiem līdzekļiem, paredzams, ka tarlatamabs tiks sadalīts mazos peptīdos un aminoskābēs, izmantojot kataboliskos ceļus.

Eliminācija

Sistēmiskais klīrens (starppersonu CV%) bija 0,728 l/dienā (34 %), un terminālais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 10,6 dienas pacientiem ar SŠPV, kā aprēķināts populācijas FK analīzē.

Īpašas populācijas

Tarlatamaba klīrensā netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības atkarībā no vecuma (diapazons: no 20 līdz 86 gadiem), ķermeņa masas (diapazons: no 35 līdz 149 kg), dzimuma, rases, viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($eGFR \geq 30$ ml/min) vai viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns \leq augšējā normas robeža (ANR) un ASAT $>$ ANR). Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti, un dati par pacientiem ar smagiem aknu vai smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Ar tarlatamabu nav veikti genotoksicitātes vai kancerogenitātes pētījumi.

Fertilitātes pasliktināšanās

Pētījumi, lai novērtētu tarlatamaba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Reproduktīvās toksicitātes pētījumā, kas veikts ar pelēm, izmantojot peļu aizvietotājmolekulu muS757, tika konstatēta muS757 transplacentāra pārnese, un netika izraisīta embrija un augļa toksicitāte vai teratogenitāte.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Glutamīnskābe

Saharoze

Polisorbāts 80 (E433)

Nātrija hidroksīds (pH regulēšanai)

Šķīdums (stabilizētājs)

Citronskābes monohidrāts (E330)

Lizīna hidrohlorīds

Polisorbāts 80 (E433)

Nātrija hidroksīds (pH regulēšanai)

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav zināmu nesaderību.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi.

Atšķaidīts šķīdums intravenozai infūzijai (infūzijas maiss)

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 28 dienas 2 °C – 8 °C temperatūrā un 8 stundas 20 °C – 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi lietošanas laikā ir lietotāja atbildība, un parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja vien sagatavošanai un atšķaidīšanai nav izmantota metode ar kontrolētiem un validētiem aseptiskiem apstākļiem.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

IMDYLLTRA pieejami divi iepakojuma varianti. Katrs IMDYLLTRA iepakojums satur 1 flakonu ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai un 2 šķīduma flakonus (stabilizētāju).

IMDYLLTRA 1 mg pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai

- 1 mg tarlatamaba pulvera 1. tipa stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni, alumīnija blīvējumu un pelēku noplēšamu vāciņu
- 7 ml šķīduma 1. tipa stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni, alumīnija blīvējumu un baltu noplēšamu vāciņu

IMDYLLTRA 10 mg pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai

- 10 mg tarlatamaba pulvera 1. tipa stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni, alumīnija blīvējumu un oranžu noplēšamu vāciņu
- 7 ml šķīduma 1. tipa stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni, alumīnija blīvējumu un baltu noplēšamu vāciņu

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Aseptiska sagatavošana

Sagatavojot šķīdumu infūzijām, stingri ievērojiet aseptikas noteikumus, jo tarlatamaba flakoni nesatur pretmikrobu konservantus.

Citi norādījumi

- **IMDYLLTRA sagatavošana ar ūdeni injekcijām. Nelietojiet šķīdumu (stabilizētāju) IMDYLLTRA sagatavošanai.** Šķīdumu (stabilizētāju) izmanto infūzijas maisu iekšējo sienu pārklāšanai pirms sagatavotā IMDYLLTRA pievienošanas, lai novērstu IMDYLLTRA adsorbciju infūzijas maisos un infūzijas sistēmā.
- Ir pierādīts, ka infūzijas maisi, kas sastāv no etilvinilacetāta (EVA), poliolefīna un polivinilhlorīda (PVH), ir saderīgi ar tarlatamabu norādītajos ievadīšanas apstākļos.
- Ir pierādīts, ka infūzijas sistēmu un katetru materiāli, kas sastāv no poliolefīna, PVH un poliuretāna, ir saderīgi ar tarlatamabu norādītajos ievadīšanas apstākļos.
- Slēgtas sistēmas pārneses ierīces (*Closed System Transfer Device, CSTD*) lietošana nav ieteicama, jo pastāv zāļu kļūdas riska iespējamība. Flakona adaptera CSTD saderības pārbaude ar IMDYLLTRA nav veikta.

Šķīduma sagatavošana infūzijām

Tarlatamaba sagatavošana

10. tabula. Injekcijām nepieciešamais ūdens daudzums IMDYLLTRA sagatavošanai^a

IMDYLLTRA flakona stiprums	Injekcijām nepieciešamais ūdens daudzums IMDYLLTRA sagatavošanai	Galīgā koncentrācija
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Katrs flakons satur papildu tilpumu, kas pēc sagatavošanas ļauj izvilkt 1,1 ml (1 mg flakonam) vai 4,2 ml (10 mg flakonam), nodrošinot ievadi ar marķējumā norādīto flakona stipruma koncentrāciju.

1. Pārnēsiet injekcijām nepieciešamo ūdens daudzumu (skatīt 10. tabulu) tarlatamaba flakonā, lai iegūtu galīgo tarlatamaba koncentrāciju 0,9 mg/ml (1 mg flakonam) vai 2,4 mg/ml (10 mg flakonam). Virziet ūdeni gar IMDYLLTRA flakona sienām, nevis tieši uz liofilizētā pulvera.
 - **Nelietojiet šķīdumu (stabilizētāju) IMDYLLTRA sagatavošanai.**
2. Viegli samaisiet saturu. **Nekratiet.**
3. Visuāli pārbaudiet, vai šķīdums ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltenīgs. **Nelietojiet**, ja šķīdums ir duļķains vai tajā ir daļiņas.

IMDYLLTRA infūziju maisa sagatavošana

11. tabula. Vadlīnijas 1 stundas infūzijas sagatavošanai

IMDYLLTRA flakona stiprums	IMDYLLTRA deva	Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām tilpums, kas jāizvelk no infūzijas maisa	Šķīduma (stabilizētāja) tilpums, kas jāpievieno infūzijas maisam	Sagatavotā IMDYLLTRA tilpums, kas jāpievieno infūzijas maisam
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Piezīme: dažādu stiprumu flakonu galīgās koncentrācijas pēc sagatavošanas NAV vienādas.

1. Izmantojiet infūzijas maisu, kas iepriekš piepildīts ar 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.
2. No iepriekš piepildītā infūzijas maisa izvelciet nepieciešamo 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu un izmetiet to (skatīt 11. tabulu). Neņemiet vērā infūzijas maisā esošo papildu tilpumu.
3. Pievienojiet šķīdumu (stabilizētāju).
 - Lai pārklātu infūzijas maisu, pārnēsiet 13 ml šķīduma (stabilizētāja) uz infūzijas maisu, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.
 - Viegli samaisiet maisa saturu, lai izvairītos no putošanās. **Nekratiet.**
4. Pievienojiet sagatavoto IMDYLLTRA.
 - Pārnēsiet nepieciešamo sagatavotā IMDYLLTRA tilpumu uz stabilizēto infūzijas maisu, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām un šķīdumu (stabilizētāju). Skatīt 11. tabulu.
 - Viegli samaisiet maisa saturu, lai izvairītos no putošanās. **Nekratiet.**
5. Izvadiet gaisu no infūzijas maisa, izmantojot tukšu šļirci, lai izvairītos no putošanās.
6. Piepildiet infūzijas sistēmu ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai sagatavotām zālēm no infūzijas maisa.

Uzglabāšanas laiks, kas norādīts 6.3. apakšpunktā, ietver kopējo atļauto laiku no pirmā flakona sagatavošanas brīža līdz ievadīšanas beigām. Pēc izņemšanas no ledusskapja ļaujiet infūzijas maisam sasniegt istabas temperatūru un pabeidziet atšķaidītā IMDYLLTRA šķīduma infūzijām ievadīšanu atļautajā uzglabāšanas laikā istabas temperatūrā (ieskaitot infūzijas laiku). Ja sagatavotais tarlatamaba infūzijas maiss netiek ievadīts norādītajā laika posmā un temperatūrā, tas ir jāizmet; to nedrīkst atkārtoti atdzesēt.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2033/001

EU/1/26/2033/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms IMDYLLTRA laišanas klajā katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tostarp saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir informēt pacientus/aprūpētājus par svarīgiem identificētajiem citokīnu atbrīvošanās sindroma (CRS) un ar imūnsistēmas efektorajām šūnām saistītā neirotoksicitātes sindroma (ICANS) riskiem, kas saistīti ar IMDYLLTRA.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā IMDYLLTRA tiek tirgots, visiem pacientiem/aprūpētājiem, kuriem paredzēts lietot IMDYLLTRA, ir pieejama/viņiem tiek nodrošināta pacienta karte. Pacienta kartē jāiekļauj šāda galvenā informācija:

- CRS un ICANS galveno pazīmju un simptomu apraksts;
- apraksts, kādos gadījumos steidzami meklēt medicīnisko palīdzību pie veselības aprūpes speciālista vai meklēt neatliekamo palīdzību, ja parādās CRS vai ICANS pazīmes un simptomi;
- atgādinājums, ka pacientiem jāuzturas veselības aprūpes iestādes tuvumā 24 stundas pēc katras IMDYLLTRA infūzijas sākuma 1. dienā un 8. dienā un jābūt kopā ar aprūpētāju;
- ārsta, kas izraksta zāles, kontaktinformācija.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IMDYLLTRA 1 mg pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai
tarlatamab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens pulvera flakons satur 1 mg tarlatamaba.
Pēc sagatavošanas ar ūdeni injekcijām katrs flakons satur 0,9 mg/ml tarlatamaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris: saharoze, polisorbāts 80 (E433), glutamīnskābe un nātrija hidroksīds.
Šķīdums (stabilizētājs): citronskābes monohidrāts (E330), lizīna hidrohlorīds, polisorbāts 80 (E433),
nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai
1 pulvera flakons
2 šķīduma (stabilizētāja) flakoni. Pievienot tikai nātrija hlorīda maisam.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt sagatavoto šķīdumu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2033/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PULVERA FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

IMDYLLTRA 1 mg pulveris koncentrātam
tarlatamab
i.v. pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IMDYLLTRA 10 mg pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai
tarlatamab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens pulvera flakons satur 10 mg tarlatamaba.
Pēc sagatavošanas ar ūdeni injekcijām katrs flakons satur 2,4 mg/ml tarlatamaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris: saharoze, polisorbāts 80 (E433), glutamīnskābe un nātrija hidroksīds.
Šķīdums (stabilizētājs): citronskābes monohidrāts (E330), lizīna hidrohlorīds, polisorbāts 80 (E433),
nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai
1 pulvera flakons
2 šķīduma (stabilizētāja) flakoni. Pievienot tikai nātrija hlorīda maisam.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt sagatavoto šķīdumu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2033/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PULVERA FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

IMDYLLTRA 10 mg pulveris koncentrātam
tarlatamab
i.v. pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ŠĶĪDUMA (STABILIZĒTĀJA) FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdums (stabilizētājs)
IMDYLLTRA

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

7 ml

6. CITA

Pievienot tikai nātrija hlorīda maisam.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

IMDYLLTRA 1 mg pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai IMDYLLTRA 10 mg pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai tarlatamab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir IMDYLLTRA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms IMDYLLTRA lietošanas
3. Kā lietot IMDYLLTRA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt IMDYLLTRA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir IMDYLLTRA un kādam nolūkam to lieto

IMDYLLTRA satur aktīvo vielu tarlatamabu. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par antineoplastiskiem līdzekļiem, kas iedarbojas uz vēža šūnām.

IMDYLLTRA lieto, lai ārstētu pieaugušos ar sīkšūnu plaušu vēzi (SŠPV), kas ir izplatījies plaušās un/vai citās ķermeņa daļās (izplatītas stadijas SŠPV). To lieto pieaugušajiem, kuriem vēzis nereaģēja vai pārstāja reaģēt uz ārstēšanu ar ķīmijterapiju, kas satur platīnu.

IMDYLLTRA atšķiras no ķīmijterapijas. IMDYLLTRA aktīvā viela, tarlatamabs, sadarbojas ar Jūsu imūnsistēmu, lai atrastu un iznīcinātu sīkšūnu plaušu vēža šūnas. Tas darbojas, piesaistoties pie olbaltumvielas DLL3, ko atrod vēža šūnās, un pie olbaltumvielas CD3, ko atrod T šūnās, kas ir noteikts leikocītu veids. Sasaistot tos kopā, tarlatamabs aktivē T šūnas, kuras izdala vielas, kas iznīcina vēža šūnas.

2. Kas Jums jāzina pirms IMDYLLTRA lietošanas

Nelietojiet IMDYLLTRA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tarlatamabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Neskaidrību gadījumā pirms IMDYLLTRA lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tarlatamabs var izraisīt nopietnas blakusparādības, piemēram, tālāk norādītās. Ja Jums ir kādi jautājumi, pirms IMDYLLTRA lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja IMDYLLTRA lietošanas laikā Jums rodas kāda no tālāk minētajām blakusparādībām, jo var būt nepieciešama simptomu ārstēšana.

- **Citokīnu atbrīvošanās sindroms (*Cytokine release syndrome, CRS*) ir tad, kad organisms asinīs izdala vielas, ko sauc par citokīniem. CRS ir ļoti izplatīts un var būt dzīvībai bīstams vai letāls. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja Jums rodas jebkādas CRS pazīmes un simptomi, tostarp:**
 - drudzis;
 - elpas trūkums, apgrūtināta elpošana;
 - ātra vai neregulāra sirdsdarbība: sirdsklauves;
 - reibonis;
 - galvassāpes;
 - drebuļi;
 - slikta dūša;
 - vemšana.
- **Ar imūnsistēmas efektorajām šūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms (ICANS) ir dzīvībai bīstams, potenciāli letāls stāvoklis, kas ietekmē smadzenes un nervu sistēmu. Šīs problēmas var rasties dažu dienu vai nedēļu laikā pēc IMDYLLTRA saņemšanas. Nekavējoties pastāstiet ārstam vai vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja Jums rodas jebkādas ICANS pazīmes vai simptomi, tostarp:**
 - runas traucējumi;
 - atmiņas zudums;
 - izmainīts vai samazināts apziņas līmenis;
 - apjukums;
 - dezorientācijas sajūta vai nespēja skaidri domāt (delīrijs);
 - krampji;
 - līdzsvara vai koordinācijas zudums (ataksija);
 - roku un kāju vājums vai nejutīgums;
 - plaukstu vai ekstremitāšu trīce (tremors);
 - galvassāpes.
- **Zems neitrofilu līmenis; neitrofili ir leikocītu veids, kas cīnās ar infekciju (neitropēnija). Nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja Jums rodas jebkādas infekcijas pazīmes vai simptomi, tostarp:**
 - drebuļi;
 - siltuma sajūta;
 - augsta ķermeņa temperatūra.
- **Alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), tostarp pārmērīga un ilgstoša elpceļu muskuļu saraušanās, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu (bronhospazmas). Nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja Jums rodas jebkādas alerģiskas reakcijas pazīmes vai simptomi, tostarp:**
 - izsitumi;
 - apgrūtināta elpošana.

Ārsts vai medmāsa infūzijas laikā un pēc tās uzraudzīs šo reakciju pazīmes un simptomus un informēs Jūs un Jūsu aprūpētāju par CRS un ICANS pazīmēm un simptomiem.

Bērni un pusaudži

IMDYLLTRA nav pētīts bērniem vai pusaudžiem. Ārstēšana ar IMDYLLTRA nav ieteicama pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un IMDYLLTRA

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. IMDYLLTRA nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Tas ir tāpēc, ka IMDYLLTRA ietekme uz grūtniecēm nav zināma. Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, ārsts vai medmāsa pārbaudīs, vai esat grūtniece, pirms ārstēšanas ar IMDYLLTRA uzsākšanas.

Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar IMDYLLTRA Jums iestājas grūtniecība. Ārstam var būt jāpārrunā ar Jums iespējamie riski.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un 2 mēnešus pēc pēdējās IMDYLLTRA devas lietošanas Jums obligāti jālieto efektīva kontracepcijas (pretapaugļošanās) metode. Konsultējieties ar ārstu par piemērotām kontracepcijas metodēm.

Jums nevajadzētu barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar IMDYLLTRA un vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas. Nav zināms, vai IMDYLLTRA sastāvdaļas nonāk cilvēka pienā. Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

IMDYLLTRA būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tas ir simptomu dēļ, kurus var izraisīt ar imūnsistēmas efektorajām šūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms (ICANS). Ja pēc IMDYLLTRA infūzijas saņemšanas Jums rodas blakusparādības, kas ietekmē nervu sistēmu, piemēram, reibonis, krampji un apjukums, izvairieties no transportlīdzekļa vadīšanas, smagu vai potenciāli bīstamu mehānismu apkalpošanas un bīstamu darbu vai darbību veikšanas, līdz simptomi izzūd.

IMDYLLTRA satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

IMDYLLTRA satur polisorbātu

Šīs zāles satur 0,04 mg polisorbāta 80 katrā 1 mg flakonā un 0,2 mg katrā 10 mg flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot IMDYLLTRA

Kā IMDYLLTRA tiek ievadīts

IMDYLLTRA Jums ievadīs ārsts vai medmāsa infūzijas veidā vēnā (sistēma) 1 stundas laikā.

Jūs saņemsiet 1 mg IMDYLLTRA devu 1. dienā. Pilnu ārstēšanas devu 10 mg IMDYLLTRA saņemsiet 8. dienā, 15. dienā un pēc tam ik pēc 2 nedēļām.

Vienas stundas laikā pirms pirmo divu IMDYLLTRA devu saņemšanas Jums ievadīs kortikosteroīdu grupas zāles, lai palīdzētu samazināt CRS risku. Tās Jums ievadīs infūzijas veidā vēnā (sistēma). Pēc pirmajām divām IMDYLLTRA devām Jūs varat saņemt arī šķidrumus infūzijas veidā vēnā.

Jūsu ārsts noteiks, cik ilgi Jums jāārstējas ar IMDYLLTRA.

Jūsu ārsts var atlikt vai pilnībā pārtraukt ārstēšanu ar IMDYLLTRA, ja Jums rodas CRS, neiroloģiskas problēmas vai jebkādas citas smagas blakusparādības.

Uzraudzība pēc IMDYLLTRA infūzijas

Ārsts Jūs uzraudzīs 6 līdz 8 stundas no IMDYLLTRA infūzijas sākuma 1. dienā un 8. dienā veselības aprūpes iestādē. Ārsts Jūs informēs, ja būs nepieciešama ilgāka uzraudzība. Ārsts vai medmāsa IMDYLLTRA terapijas laikā Jūs uzraudzīs, vai nerodas CRS pazīmes un simptomi, kā arī blakusparādības, kas ietekmē nervu sistēmu, un citas blakusparādības, un nepieciešamības gadījumā Jūs ārstēs. Ja IMDYLLTRA terapijas laikā jums rodas CRS pazīmes vai simptomi vai neiroloģiskas problēmas, Jūs var hospitalizēt.

Jums jāieplāno uzturēties veselības aprūpes iestādes tuvumā 24 stundas pēc katras IMDYLLTRA infūzijas sākuma 1. dienā un 8. dienā, un Jums jābūt kopā ar aprūpētāju.

Visu turpmāko infūziju laikā ārsts Jūs informēs par to, cik ilgi Jūs varētu būt jāuzrauga pēc IMDYLLTRA infūzijas.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām blakusparādībām:

- **ļoti bieži:** pēkšņs un smags iekaisuma sindroms ar tādiem simptomiem, kas ietver drudzi, drebuļus, zemu skābekļa līmeni asinīs, galvassāpes, pazeminātu asinsspiedienu, sliktu dūšu vai vemšanu – tās var būt citokīnu atbrīvošanās sindroma (CRS) pazīmes;
- **bieži:** trīce (jeb tremors), apjukums, smadzeņu darbības traucējumi (encefalopātija), komunikācijas grūtības (afāzija), krampji (konvulsijas) – tās var būt ar imūnsistēmas efektorajām šūnām saistītā neirotoksicitātes sindroma (ICANS) pazīmes.

Citas iespējamās blakusparādības

Tika ziņots par citām tālāk uzskaitītajām blakusparādībām IMDYLLTRA lietošanas laikā.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināta ēstgriba;
- drudzis (pireksija);
- slikta garša mutē (disgeizija);
- aizcietējums;
- samazināts eritrocītu līmenis (anēmija);
- nogurums (nespēks);
- nelabums (slikta dūša);
- fizisks vājums vai enerģijas trūkums (astēnija);
- galvassāpes;
- zems neitrofilu skaita līmenis; neitrofili ir leikocītu veids, kas cīnās ar infekciju (neitropēnija);
- zems limfocītu līmenis; limfocīti ir leikocītu veids (limfopēnija);
- samazināta ķermeņa masa;
- vemšana;
- sauss vai mitrs klepus, elpas trūkums (aizdusa);
- caureja;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis);
- nieze;
- zems nātrija līmenis asinīs (hiponatrēmija);
- zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis);
- zems magnija līmenis asinīs (hipomagnēmija);
- reibonis;
- izsitumi;
- samazināts trombocītu līmenis; tie ir asins komponenti, kuri palīdz asinīm sarecēt (trombocitopēnija);
- hipotensija;
- hipertensija;
- muskuļu sāpes (mialģija);
- samazināts leukocītu skaits;
- samazināti noteiktu leukocītu līmeņi (leikopēnija);
- drebuļi;
- apjukums (apjukuma stāvoklis);
- roku un ekstremitāšu trīce (tremors);
- dezorientācijas sajūta (delīrijs).

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nervu sistēmas parastās darbības izmaiņas (neirotoksicitāte);
- krampji;
- līdzsvara vai koordinācijas zudums (ataksija);
- grūtības runāt, atmiņas zudums, personības izmaiņas (encefalopātija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt IMDYLLTRA

IMDYLLTRA uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērti flakoni

- Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2 °C – 8 °C).
- Nesasaldēt.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavots IMDYLLTRA (infūzijas maiss)

- Kad zāles ir sasniegušas istabas temperatūru (20 °C – 25 °C), uzglabāt ne ilgāk kā 8 stundas.
- Uzglabājot ledusskapī (2 °C – 8 °C), infūzijas maiss jāizlieto 28 dienu laikā.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko IMDYLLTRA satur

- Aktīvā viela ir tarlatamabs.
- IMDYLLTRA 1 mg: katrs flakons satur 1 mg tarlatamaba. Sagatavošana ar ūdeni injekcijām nodrošina galīgo tarlatamaba koncentrāciju 0,9 mg/ml.

- IMDYLLTRA 10 mg: katrs flakons satur 10 mg tarlatamaba. Sagatavošana ar ūdeni injekcijām nodrošina galīgo tarlatamaba koncentrāciju 2,4 mg/ml.
- Citas pulvera sastāvdaļas ir glutamīnskābe, saharoze, polisorbāts 80 un nātrija hidroksīds (skatīt 2. punktu).
- Šķīdums (stabilizētājs) satur citronskābes monohidrātu, lizīna hidrohlorīdu, polisorbātu 80, nātrija hidroksīdu un ūdeni injekcijām (skatīt 2. punktu).

IMDYLLTRA ārējais izskats un iepakojums

IMDYLLTRA ir pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai. Katrā iepakojumā ir 1 stikla flakons ar pulveri un 2 flakoni ar 7 ml šķīduma (stabilizētāja).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Ieteicamā IMDYLLTRA devu shēma ir sākotnējā deva 1 mg 1. dienā, kam seko 10 mg 8., 15. dienā un pēc tam ik pēc 2 nedēļām (skatīt 1. tabulu). IMDYLLTRA jāievada infūzijas veidā 1 stundas laikā ar infūzijas ātrumu 250 ml/stundā.

1. tabula. Ieteicamā IMDYLLTRA devu shēma

IMDYLLTRA deva	
1. diena	1 mg
8. diena	10 mg
15. diena un pēc tam ik pēc 2 nedēļām	10 mg

IMDYLLTRA pirms ievadīšanas intravenozas infūzijas veidā ir jāsagatavo un pēc tam jāatšķaida.

Sagatavojiet IMDYLLTRA ar ūdeni injekcijām. Nesagatavojiet IMDYLLTRA flakonus ar šķīdumu (stabilizētāju).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt tālāk.

Aseptiska sagatavošana

Sagatavojot šķīdumu infūzijām, stingri ievērojiet aseptikas noteikumus, jo tarlatamaba flakoni nesatur pretmikrobu konservantus.

Citi norādījumi

- **IMDYLLTRA sagatavošana ar ūdeni injekcijām. Nelietojiet šķīdumu (stabilizētāju) IMDYLLTRA sagatavošanai.** Šķīdumu (stabilizētāju) izmanto infūzijas maisu iekšējo sienu pārklāšanai pirms sagatavotā IMDYLLTRA pievienošanas, lai novērstu IMDYLLTRA adsorbciju infūzijas maisos un infūzijas sistēmā.
- Ir pierādīts, ka infūzijas maisi, kas sastāv no etilvinilacetāta (EVA), poliolefīna un polivinilhlorīda (PVH), ir saderīgi ar tarlatamabu norādītajos ievadīšanas apstākļos.
- Ir pierādīts, ka infūzijas sistēmu un katetru materiāli, kas sastāv no poliolefīna, PVH un poliuretāna, ir saderīgi ar tarlatamabu norādītajos ievadīšanas apstākļos.
- Slēgtas sistēmas pārneses ierīces (*Closed System Transfer Device, CSTD*) lietošana nav ieteicama, jo pastāv zāļu kļūdas riska iespējamība. Flakona adaptera CSTD saderības pārbaude ar IMDYLLTRA nav veikta.

Šķīduma sagatavošana infūzijām

Tarlatamaba sagatavošana

2. tabula. Injekcijām nepieciešamais ūdens daudzums IMDYLLTRA sagatavošanai^a

IMDYLLTRA flakona stiprums	Injekcijām nepieciešamais ūdens daudzums IMDYLLTRA sagatavošanai	Galīgā koncentrācija
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Katrs flakons satur papildu tilpumu, kas pēc sagatavošanas ļauj izvilkēt 1,1 ml (1 mg flakonam) vai 4,2 ml (10 mg flakonam), nodrošinot ievadi ar marķējumā norādīto flakona stipruma koncentrāciju.

1. Pārnēsiet nepieciešamo ūdens injekcijām daudzumu (skatīt 2. tabulu) tarlatamaba flakonā, lai iegūtu galīgo tarlatamaba koncentrāciju 0,9 mg/ml (1 mg flakonam) vai 2,4 mg/ml (10 mg flakonam). Virziet ūdeni gar IMDYLLTRA flakona sienām, nevis tieši uz liofilizētā pulvera.
 - **Nelietojiet šķīdumu (stabilizētāju) IMDYLLTRA sagatavošanai.**
2. Viegli samaisiet saturu. **Nekratiet.**
3. Vizuāli pārbaudiet, vai šķīdums ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltenīgs. **Nelietojiet**, ja šķīdums ir duļķains vai tajā ir daļiņas.

IMDYLLTRA infūziju maisa sagatavošana

3. tabula. Vadlīnijas 1 stundas infūzijas sagatavošanai

IMDYLLTRA flakona stiprums	IMDYLLTRA deva	Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām tilpums, kas jāizvelk no infūzijas maisa	Šķīduma (stabilizētāja) tilpums, kas jāpievieno infūzijas maisam	Sagatavotā tarlatamaba tilpums, kas jāpievieno infūzijas maisam
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Piezīme: dažādu stiprumu flakonu galīgās koncentrācijas pēc sagatavošanas NAV vienādas.

1. Izmantojiet infūzijas maisu, kas iepriekš piepildīts ar 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.
2. No iepriekš piepildītā infūzijas maisa izvelciet nepieciešamo 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu un izmetiet to (skatīt 3. tabulu). Neņemiet vērā infūzijas maisā esošo papildu tilpumu.
3. Pievienojiet šķīdumu (stabilizētāju).
 - Lai pārklātu infūzijas maisu, pārnēsiet 13 ml šķīduma (stabilizētāja) uz infūzijas maisu, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.
 - Viegli samaisiet maisa saturu, lai izvairītos no putošanās. **Nekratiet.**
4. Pievienojiet sagatavoto IMDYLLTRA.
 - Pārnēsiet nepieciešamo sagatavotā IMDYLLTRA tilpumu uz stabilizēto infūzijas maisu, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām un šķīdumu (stabilizētāju). Skatīt 3. tabulu.
 - Viegli samaisiet maisa saturu, lai izvairītos no putošanās. **Nekratiet.**
5. Izvadiet gaisu no infūzijas maisa, izmantojot tukšu šļirci, lai izvairītos no putošanās.
6. Piepildiet infūzijas sistēmu ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai sagatavotām zālēm.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas veids

Premedikācijai paredzēto infūzijas sistēmu var izmantot IMDYLLTRA ievadīšanai. Starp vienlaikus lietojamo zāļu un IMDYLLTRA ievadīšanu jāveic infūzijas sistēmas skalošana.

Visu tarlatamaba saturu ievadiet intravenozas infūzijas veidā 1 stundas laikā ar nemainīgu plūsmas ātrumu, izmantojot infūzijas sūkni. Sūknim jābūt programmējamam, bloķējamam, bez elastomēra komponentēm un aprīkotam ar trauksmes signālu.

Infūzijas sistēma tiek piepildīta ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu VAI ar pilnībā sagatavotu tarlatamabu.

IMDYLLTRA jāievada infūzijas veidā 1 stundas laikā ar infūzijas ātrumu 250 ml/stundā.

Pēc IMDYLLTRA infūzijas pabeigšanas intravenozā infūzijas sistēma 3-5 minūšu laikā jāizskalo, izmantojot 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu.

Uzglabāšanas apstākļi un derīguma termiņš

Neatvērts flakons

4 gadi.

Atšķaidīts šķīdums intravenozai infūzijai (infūzijas maiss)

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 28 dienas 2 °C – 8 °C temperatūrā un 8 stundas 20 °C – 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi lietošanas laikā ir lietotāja atbildība, un parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja vien sagatavošanai un atšķaidīšanai nav izmantota metode ar kontrolētiem un validētiem aseptiskiem apstākļiem.

Uzglabāšanas laiks ietver kopējo atļauto laiku no pirmā flakona sagatavošanas brīža līdz ievadīšanas beigām. Pēc izņemšanas no ledusskapja ļaujiet infūzijas maisam sasniegt istabas temperatūru un pabeidziet atšķaidītā IMDYLLTRA šķīduma infūzijām ievadīšanu atļautajā uzglabāšanas laikā istabas temperatūrā (ieskaitot infūzijas laiku). Ja sagatavotais tarlatamaba infūzijas maiss netiek ievadīts norādītajā laika posmā un temperatūrā, tas ir jāizmet; to nedrīkst atkārtoti atdzesēt.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.