

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMDYLLTRA 1 mg poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie
IMDYLLTRA 10 mg poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

IMDYLLTRA 1 mg poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie

Eén flacon met poeder bevat 1 mg tarlatamab.

Reconstitutie met water voor injecties resulteert in een uiteindelijke tarlatamabconcentratie van 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie

Eén flacon met poeder bevat 10 mg tarlatamab.

Reconstitutie met water voor injecties resulteert in een uiteindelijke tarlatamabconcentratie van 2,4 mg/ml.

Tarlatamab wordt geproduceerd in ovariumcellen van Chinese hamsters met behulp van recombinant-DNA-technieken.

Hulpstof met bekend effect

IMDYLLTRA bevat 0,04 mg polysorbaat 80 in elke flacon van 1 mg en 0,2 mg polysorbaat 80 in elke flacon van 10 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie.

Tarlatamabpoeder (poeder voor concentraat): wit tot enigszins geel poeder.

Oplossing (stabilisator): kleurloze tot enigszins gele, heldere oplossing met een pH van 7,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

IMDYLLTRA is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met extensive-stage kleincellig longcarcinoom (ES-SCLC) die systemische therapie nodig hebben na ziekteprogressie tijdens of na eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met IMDYLLTRA dient te worden aangevangen door en onder toezicht te staan van artsen met ervaring in het gebruik van kankertherapie. Het middel dient te worden toegediend in een geschikte gezondheidszorginstelling. Zie tabel 2 voor de aanbevolen gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Patiënten dienen vanaf het begin van de infusie gedurende 6 tot 8 uur te worden gecontroleerd op dag 1 en dag 8. Aanvullende controle en controle van volgende infusies is op basis van het oordeel van de arts.

Op dag 1 en dag 8 dienen patiënten de instructie te krijgen om gedurende 24 uur na elke infusie in de buurt van een geschikte gezondheidszorginstelling te blijven, vergezeld van een verzorger.

Zowel patiënten als verzorgers moeten vóór ontslag worden geïnformeerd over tekenen en symptomen van het cytokinevrijgavesyndroom (CRS) en het immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS).

Dosering

Het aanbevolen doseringsschema van IMDYLLTRA is een aanvangsdosis van 1 mg op dag 1, gevolgd door 10 mg op dag 8, dag 15 en daarna elke 2 weken zoals weergegeven in tabel 1.

Patiënten dienen te worden behandeld tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Tabel 1. Aanbevolen doseringsschema van IMDYLLTRA

Dosis IMDYLLTRA	
Dag 1	1 mg
Dag 8	10 mg
Dag 15 en daarna elke 2 weken	10 mg

Aanbevolen gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen bij de toediening van IMDYLLTRA dienen te worden toegediend zoals weergegeven in tabel 2 om het risico op het cytokinevrijgavesyndroom te verlagen (zie rubriek 4.4).

Tabel 2. Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen voor dag 1 en dag 8

Behandeldag	Geneesmiddelen	Toediening
Dag 1 en dag 8	Dien intraveneus 8 mg dexamethason (of gelijkwaardig) toe	Binnen 1 uur voorafgaand aan de IMDYLLTRA-infusie
	Intraveneuze toediening van 1 liter natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie wordt aanbevolen volgens de richtlijnen voor standaardzorg	Onmiddellijk na voltooiing van de IMDYLLTRA-infusie

Herstarten van IMDYLLTRA na uitstel van de dosis

Indien een dosis IMDYLLTRA wordt uitgesteld, dient de behandeling te worden herstart gebaseerd op de aanbevelingen die worden vermeld in tabel 3 en dient het doseringsschema dienovereenkomstig te worden hervat. Aanbevolen gelijktijdige geneesmiddelen dienen te worden toegediend zoals aangegeven in tabel 2.

Tabel 3. Aanbevelingen voor herstarten van de behandeling met IMDYLLTRA na uitstel van de dosis

Laatste toegediende dosis	Tijd sinds de laatste toegediende dosis	Actie ^a
1 mg op dag 1	2 weken of korter (≤ 14 dagen)	Dien IMDYLLTRA 10 mg toe en ga vervolgens verder met het geplande doseringsschema.
	Langer dan 2 weken (> 14 dagen)	Dien IMDYLLTRA 1 mg toe. Indien goed verdragen, 1 week later verhogen tot 10 mg. Ga vervolgens verder met het geplande doseringsschema.
10 mg op dag 8	3 weken of korter (≤ 21 dagen)	Dien IMDYLLTRA 10 mg toe en ga vervolgens verder met het geplande doseringsschema.
	Langer dan 3 weken (> 21 dagen)	Dien IMDYLLTRA 1 mg toe. Indien goed verdragen, 1 week later verhogen tot 10 mg. Ga vervolgens verder met het geplande doseringsschema.
10 mg op dag 15 en daarna elke 2 weken	4 weken of korter (≤ 28 dagen)	Dien IMDYLLTRA 10 mg toe en ga vervolgens verder met het geplande doseringsschema.
	Langer dan 4 weken (> 28 dagen)	Dien IMDYLLTRA 1 mg toe. Indien goed verdragen, 1 week later verhogen tot 10 mg. Ga vervolgens verder met het geplande doseringsschema.

^a Dien de aanbevolen gelijktijdige geneesmiddelen toe vóór en na de IMDYLLTRA-infusies op dag 1 en dag 8 en controleer de patiënten dienovereenkomstig (zie tabel 2).

Dosisaanpassingen en behandeling voor bijwerkingen

Er wordt geen dosisverlaging voor IMDYLLTRA aanbevolen.

Zie tabel 4 voor aanbevolen acties voor de behandeling van CRS, tabel 5 voor aanbevolen acties voor de behandeling van ICANS en tabel 6 voor de behandeling van andere bijwerkingen.

Cytokinevrijgavesyndroom (CRS)

CRS dient te worden vastgesteld gebaseerd op klinische verschijnselen (zie rubriek 4.4). Patiënten dienen te worden geëvalueerd en behandeld voor andere oorzaken van koorts, hypoxie en hypotensie. Als CRS wordt vermoed, moet dit worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 4. Patiënten die CRS van graad 2 of hoger ervaren (bijv. hypotensie die niet reageert op vloeistoffen of hypoxie waarvoor aanvullende zuurstof nodig is), moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van CRS zoals koorts, hypotensie en hypoxie met pulsoxymetrie of harttelemetrie, zoals geïndiceerd. Voor ernstige of levensbedreigende CRS wordt anti-IL-6-therapie aanbevolen, bijvoorbeeld tocilizumab en opname op de intensivereafdeling (IC) voor ondersteunende behandeling.

Tabel 4. Richtlijnen voor classificatie, dosisaanpassing en behandeling van cytokinevrijgavesyndroom^a

CRS-graad	Kenmerkende symptomen	IMDYLLTRA-dosisaanpassing	Behandeling
Graad 1	Symptomen vereisen alleen symptomatische behandeling (bijv. koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ zonder hypotensie of hypoxie).	Onderbreek IMDYLLTRA totdat het voorval is opgelost, hervat IMDYLLTRA vervolgens bij de volgende geplande dosis^b.	- Dien symptomatische koortswerende behandeling (bijv. paracetamol) toe bij koorts. - Overweeg dexamethason^c (of gelijkwaardig) 4 mg tot 10 mg oraal of intraveneus.
Graad 2	Symptomen vereisen en reageren op matige interventie. - Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$, - Hypotensie die reageert op vloeistoffen waarvoor geen vasopressoren nodig zijn, en/of - Hypoxie waarvoor een neuscanule met lage flow of <i>blow-by</i> nodig is.	Onderbreek IMDYLLTRA totdat het voorval is opgelost, hervat IMDYLLTRA vervolgens bij de volgende geplande dosis^b.	- Ziekenhuisopname met controle op koorts, hypotensie en hypoxie door middel van pulsoxymetrie of, zoals geïndiceerd, harttelemetrie, wordt aanbevolen. - Dien symptomatische koortswerende behandeling (bijv. paracetamol) toe bij koorts. - Dien aanvullende zuurstof en intraveneuze vloeistoffen toe wanneer dit geïndiceerd is. - Overweeg dexamethason^c (of gelijkwaardig) 8 mg oraal of intraveneus. - Overweeg tocilizumab (of gelijkwaardig). Wanneer de behandeling bij de volgende geplande dosis wordt hervat, dient de patiënt op basis van het oordeel van de arts te worden gecontroleerd in een geschikte gezondheidszorginstelling^b.

CRS-graad	Kenmerkende symptomen	IMDYLLTRA-dosisaanpassing	Behandeling
Graad 3	Ernstige symptomen, gedefinieerd als temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ met: - Hemodynamische instabiliteit waarvoor een vasopressor nodig is (met of zonder vasopressine) en/of - Verergering van hypoxie of ademnood waarvoor een neuscanule met hoge flow ($> 6 \text{ l/min}$ zuurstof) of een gezichtsmasker nodig is.	- Onderbreek IMDYLLTRA totdat het voorval is opgelost, hervat IMDYLLTRA vervolgens bij de volgende geplande dosis^b. - Staak IMDYLLTRA bij terugkerende voorvallen van graad 3 definitief.	Naast behandeling van graad 2: - Intensieve controle, bijv. zorg op de IC, wordt aanbevolen. - Dien elke 8 uur 8 mg dexamethason^c (of gelijkwaardig) intraveneus toe tot 3 doses. - Ondersteuning met vasopressoren indien nodig. - Ondersteuning met zuurstof met hoge flow indien nodig. - Tocilizumab (of gelijkwaardig) wordt aanbevolen. - Dien vóór de volgende dosis gelijktijdige geneesmiddelen toe zoals aanbevolen voor dag 1 en dag 8 (zie tabel 2). Wanneer de behandeling bij de volgende geplande dosis wordt hervat, dient de patiënt op basis van het oordeel van de arts te worden gecontroleerd in een geschikte gezondheidszorginstelling^b.

CRS-graad	Kenmerkende symptomen	IMDYLLTRA-dosisaanpassing	Behandeling
Graad 4	Levensbedreigende symptomen gedefinieerd als temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ met: - Hemodynamische instabiliteit waarvoor meerdere vasopressoren nodig zijn (met uitzondering van vasopressine) en/of - Verergering van hypoxie of ademnood ondanks toediening van zuurstof waarvoor positieve druk nodig is.	Staak IMDYLLTRA definitief.	- Zorg op de IC. - Zoals de behandeling bij graad 3.

^a CRS gebaseerd op de consensus over gradering (2019) van de *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT).

^b Zie tabel 3 voor aanbevelingen voor het herstarten van IMDYLLTRA na uitstel van de dosis.

^c Bouw steroïden af volgens de richtlijnen voor standaardzorg.

IC = intensievecareafdeling

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

Patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van ICANS. Andere oorzaken van neurologische symptomen dienen te worden uitgesloten. Intensive care dient te worden gegeven bij ernstige of levensbedreigende neurologische toxiciteiten. Als ICANS wordt vermoed, moet dit worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 5.

Tabel 5. Richtlijnen voor classificatie, dosisaanpassing en behandeling van immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom^a

ICANS-graad ^a	Kenmerkende symptomen	IMDYLLTRA-dosisaanpassing	Behandeling
Graad 1	ICE-score van 7-9 ^b zonder verminderd bewustzijn.	Onderbreek IMDYLLTRA totdat ICANS is opgelost, hervat IMDYLLTRA vervolgens bij de volgende geplande dosis^c.	Ondersteunende zorg.

ICANS- graad ^a	Kenmerkende symptomen	IMDYLLTRA- dosisaanpassing	Behandeling
Graad 2	ICE-score van 3-6 ^b en/of lichte slaperigheid: wordt wakker na gesproken commando.	Onderbreek IMDYLLTRA totdat ICANS is opgelost, hervat IMDYLLTRA vervolgens bij de volgende geplande dosis^c.	- Ondersteunende zorg. - Dexamethason^d (of gelijkwaardig) 8 mg tot 10 mg oraal of intraveneus. - Als de symptomen verergeren, herhaal dan dexamethason elke 12 uur of methylprednisolon^d (of gelijkwaardig) 1 mg/kg intraveneus elke 12 uur. - Controleer op neurologische symptomen en overweeg overleg met een neuroloog en andere specialisten voor verdere evaluatie en behandeling. - Controleer patiënten op basis van het oordeel van de arts na de volgende dosis IMDYLLTRA^c.
Graad 3	ICE-score van 0-2^b en/of verlaagd bewustzijn: wordt alleen wakker na een tactiele prikkel; en/of een focaal of generaliseerd klinisch insult dat snel verdwijnt Of Niet-convulsieve insulten op de EEG die verdwijnen met interventie en/of focaal of lokaal oedeem te zien op neurologische beeldvorming.	- Onderbreek IMDYLLTRA totdat ICANS is opgelost, hervat IMDYLLTRA vervolgens bij de volgende geplande dosis^c. - Als er binnen 7 dagen geen verbetering naar graad ≤ 1 optreedt, staak IMDYLLTRA dan definitief. - Bij terugkerende voorvallen van graad 3: staak definitief.	- Intensieve controle, bijv. zorg op de IC, wordt aanbevolen. - Overweeg mechanische beademing voor bescherming van de luchtwegen. Dexamethason^d (of gelijkwaardig) 10 mg intraveneus elke 6 uur of methylprednisolon^d (of gelijkwaardig) 1 mg/kg intraveneus elke 12 uur. - Overweeg herhaling van neurologische beeldvorming (CT of MRI) elke 2-3 dagen als de patiënt aanhoudende neurotoxiciteit van graad ≥ 3 heeft. - Controleer patiënten op basis van het oordeel van de arts na de volgende dosis IMDYLLTRA^c.

ICANS-graad ^a	Kenmerkende symptomen	IMDYLLTRA-dosisaanpassing	Behandeling
Graad 4	ICE-score van 0 ^b (patiënt is niet wakker te krijgen en kan geen ICE-beoordeling uitvoeren) en/of stupor of coma en/of levensbedreigend langdurig insult (> 5 minuten) of herhaalde klinische of elektrische insulten zonder tussentijdse terugkeer naar het uitgangsniveau, en/of diffuus cerebraal oedeem op neurologische beeldvorming, decerebratie of decorticatehouding of papiloedeem, verlamming van hersenzenuw VI of triade van Cushing.	• Staak IMDYLLTRA definitief.	• Zorg op de IC. • Overweeg mechanische beademing voor bescherming van de luchtwegen. • Hoge dosis corticosteroïden zoals methylprednisolon^d 1.000 mg/dag intraveneus in meerdere doses verdeeld gedurende 3 dagen. • Overweeg herhaling van neurologische beeldvorming (CT of MRI) elke 2-3 dagen als de patiënt aanhoudende neurotoxiciteit van graad ≥ 3 heeft. • Behandel convulsieve status epilepticus volgens de richtlijnen van de instelling.

^a ICANS gebaseerd op de consensus over gradering (2019) van de *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT).

^b Indien de patiënt wakker te krijgen is en een immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE)-beoordeling kan uitvoeren, beoordeel: oriëntatie (oriëntatie in jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten); benoemen (3 voorwerpen benoemen, bijv. klok, pen, knoop aanwijzen = 3 punten); opdrachten uitvoeren (bijv. “steek 2 vingers op” of “doe uw ogen dicht en steek uw tong uit” = 1 punt); schrijven (vermogen om een standaardzin te schrijven = 1 punt); en aandacht (vanaf 100 met tien tegelijk terugtellen = 1 punt). Indien de patiënt niet wakker te krijgen is en geen ICE-beoordeling kan uitvoeren (ICANS graad 4) = 0 punten.

^c Zie tabel 3 voor aanbevelingen voor het herstarten van IMDYLLTRA na uitstel van de dosis.

^d Bouw steroïden af volgens de richtlijnen voor standaardzorg.

CT = computertomografie; EEG = elektro-encefalogram; IC = intensievecareafdeling; MRI = magnetische kernspinresonantie

Neutropenie en andere bijwerkingen

Neutropenie en andere bijwerkingen dienen behandeld te worden volgens tabel 6.

Tabel 6. Aanbevolen onderbreking van de behandeling met IMDYLLTRA voor de behandeling van andere bijwerkingen ^{a,b}

Bijwerkingen	Ernst ^a	Dosisaanpassing ^b
Neutropenie (zie rubriek 4.4)	Graad 1 en 2	Geen onderbreking van de behandeling nodig.
	Graad 3	Onderbreek IMDYLLTRA gedurende ten minste 3 dagen en totdat het voorval verbetert naar graad ≤ 2, hervat IMDYLLTRA vervolgens. Overweeg het gebruik van granulocyt-koloniestimulerende-factortherapie (G-CSF).
	Graad 4	- Onderbreek IMDYLLTRA gedurende ten minste 3 dagen en totdat het voorval verbetert naar graad ≤ 2, hervat IMDYLLTRA vervolgens. - Als het voorval > 7 dagen duurt of als een voorval van graad 4 opnieuw optreedt, staak IMDYLLTRA dan definitief. Overweeg het gebruik van granulocyt-koloniestimulerende-factortherapie (G-CSF).
Hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.4) ^c	Graad 3 Verhoogd ALAT of ASAT of bilirubine	Onderbreek IMDYLLTRA tot verbeterd tot graad ≤ 1.
	Graad 4 Verhoogd ALAT of ASAT of bilirubine	Staak IMDYLLTRA definitief.
	ASAT of ALAT $> 3 \times \text{ULN}$ met totaal bilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ bij gebrek aan alternatieve oorzaken	Staak IMDYLLTRA definitief.
Andere bijwerkingen (zie rubriek 4.8)	Graad 3 of 4	Onderbreek IMDYLLTRA tot herstel naar graad ≤ 1 of het uitgangsniveau. Overweeg de behandeling definitief te staken als de bijwerking niet binnen 28 dagen verdwijnt. Overweeg definitieve stopzetting bij voorvallen van graad 4.

^a Ernst gebaseerd op de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE), versie 5.0.

^b Zie tabel 3 voor aanbevelingen voor het herstarten van IMDYLLTRA na uitstel van de dosis.

^c Voor patiënten met verhoogde leverenzymen bij aanvang van het onderzoek moeten veelvoud van de uitgangswaarden worden gebruikt voor de beoordeling van hepatotoxiciteit.

ALAT = alanine-aminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; ULN = bovengrens van normaal (*upper limit of normal*)

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (≥ 65 jaar).

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met een matig verminderde leverfunctie. IMDYLLTRA is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Er kunnen geen doseringsaanbevelingen worden gedaan voor patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie.

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). IMDYLLTRA is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Er kunnen geen doseringsaanbevelingen worden gedaan voor patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of een nierziekte in het eindstadium.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van IMDYLLTRA bij pediatrische patiënten voor de behandeling van kleincellige longkanker.

Wijze van toediening

IMDYLLTRA is voor intraveneus gebruik.

IMDYLLTRA moet worden gereconstitueerd en vervolgens verder verdund vóór toediening via intraveneuze infusie.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De infuuslijn voor premedicatie kan worden gebruikt voor IMDYLLTRA. De infuuslijn moet worden doorgespoeld tussen het toedienen van gelijktijdige geneesmiddelen en IMDYLLTRA.

Dien de volledige inhoud van IMDYLLTRA toe als een intraveneuze infusie gedurende 1 uur met een constante stroomsnelheid met behulp van een infusiepomp, zie tabel 7. De pomp moet programmeerbaar en vergrendelbaar zijn, niet zijn gemaakt van elastomeer en een alarm hebben.

De infuuslijn is gevuld met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie OF uiteindelijk bereide IMDYLLTRA.

Na voltooiing van de IMDYLLTRA-infusie moet de intraveneuze infuuslijn gedurende 3-5 minuten worden gespoeld met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Tabel 7. Informatie over de toediening van tarlatamab

Infusieduur voor 250 ml intraveneuze bereiding	Infusiesnelheid (ml/uur)
1 uur	250 ml/uur

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Cytokinevrijgavesyndroom (CRS)

Toediening van tarlatamab is in verband gebracht met CRS, waaronder levensbedreigende of fatale voorvallen, zie rubriek 4.8. CRS kan gepaard gaan met symptomen waaronder pyrexie, hypotensie, hypoxie, vermoeidheid, tachycardie, hoofdpijn, koude rillingen, misselijkheid en braken.

Patiënten en verzorgers dienen geïnformeerd te worden over de mogelijkheid dat CRS kan ontstaan na ontslag en moeten de instructie krijgen onmiddellijk medische hulp in te roepen als er tekenen of symptomen optreden.

Tarlatamab dient te worden toegediend in een gezondheidszorginstelling die is uitgerust om CRS te controleren en te behandelen. Er dient te worden gezorgd dat patiënten euvolemisch zijn voordat de infusies worden gestart. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van CRS tijdens de start van de behandeling met tarlatamab. Om het risico op CRS te verminderen is het belangrijk om tarlatamab te starten met de aanbevolen startdosis in tabel 1.

CRS dient te worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 4.

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

Toediening van tarlatamab is in verband gebracht met ICANS, waaronder levensbedreigende of fatale voorvallen, zie rubriek 4.8. ICANS kan optreden tot enkele weken na toediening van tarlatamab. Bijwerkingen die in verband kunnen worden gebracht met ICANS zijn onder andere hoofdpijn, encefalopathie, verwardheid, delirium, insult, ataxie, neurotoxiciteit en tremor. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ICANS tijdens de behandeling met tarlatamab.

Patiënten en verzorgers dienen geïnformeerd te worden over de mogelijkheid dat ICANS kan ontstaan na ontslag en moeten de instructie krijgen onmiddellijk medische hulp in te roepen als er tekenen of symptomen optreden.

ICANS dient te worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 5.

Neutropenie

Toediening van tarlatamab is in verband gebracht met neutropenie, zie rubriek 4.8. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van neutropenie tijdens de behandeling met tarlatamab.

Neutropenie dient te worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 6.

Infecties

Ernstige infecties, waaronder levensbedreigende en fatale infecties, zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met tarlatamab. De meest voorkomende infecties zijn pneumonie, urineweginfectie, COVID-19, bovenste-luchtweginfectie, luchtweginfectie, candida-infectie, orale candidiasis en nasofaryngitis.

Patiënten dienen voorafgaand aan en tijdens de behandeling met tarlatamab gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van infecties.

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met tarlatamab, waaronder zeldzame ernstige voorvallen. Klinische tekenen en symptomen van overgevoeligheid kunnen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, huiduitslag en bronchospasme. Patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van overgevoeligheid tijdens de behandeling met tarlatamab en behandeld zoals klinisch geïndiceerd. Er dient overwogen te worden om de behandeling met tarlatamab te onderbreken of definitief te staken op basis van de ernst, zie tabel 6 voor de behandeling van andere bijwerkingen.

Hepatotoxiciteit

Toediening van tarlatamab is in verband gebracht met verhoogde leverenzymen. Verhoging van leverenzymen kan optreden met of zonder gelijktijdig CRS.

Leverenzymen en bilirubine moeten worden gecontroleerd vóór de behandeling met tarlatamab en indien klinisch geïndiceerd. Potentiële toxiciteiten dienen te worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 6.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd voordat de behandeling met tarlatamab wordt gestart. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na de laatste dosis tarlatamab (zie rubriek 4.6).

Hulpstoffen met bekend effect

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat 0,04 mg polysorbaat 80 in elke flacon van 1 mg en 0,2 mg in elke flacon van 10 mg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. De start van de behandeling met tarlatamab veroorzaakt tijdelijke vrijgave van cytokinen die CYP450-enzymen kunnen onderdrukken en kan resulteren in verhoogde blootstellingen aan gelijktijdig toegediende CYP-substraten. Patiënten die gelijktijdig CYP450-substraten krijgen, in het bijzonder patiënten met een smalle therapeutische index, dienen gecontroleerd te worden op bekende bijwerkingen. De dosis van het gelijktijdige geneesmiddel dient zo nodig te worden aangepast.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 2 maanden na de behandeling met tarlatamab.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tarlatamab bij zwangere vrouwen.

Een onderzoek naar de reproductietoxiciteit bij muizen met het muriene muS757-surrogaatmolecuul toonde transplacentaal transport van muS757 aan (zie rubriek 5.3). Op basis van het

werkingsmechanisme en de mogelijke ontwikkeling van bijwerkingen (zoals CRS) na blootstelling aan tarlatamab kan tarlatamab schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubriek 5.1).

Tarlatamab wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, dient gecontroleerd te worden voordat de behandeling met tarlatamab wordt gestart.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tarlatamab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat veel geneesmiddelen, waaronder antilichamen, in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, kan een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met tarlatamab en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd om het effect van tarlatamab op de vruchtbaarheid te evalueren.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vanwege de mogelijkheid van met ICANS geassocieerde neurologische voorvallen na infusie met tarlatamab kan tarlatamab grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. In het geval van neurologische symptomen dienen patiënten het advies te krijgen geen voertuigen te besturen en geen gevaarlijke beroepen of activiteiten uit te voeren, zoals het bedienen van zware of potentieel gevaarlijke machines, totdat de symptomen zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van IMDYLLTRA werd geëvalueerd bij 473 patiënten met kleincellige longkanker (SCLC) die de tarlatamabdoeldosis van 10 mg als monotherapie kregen in klinische onderzoeken.

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn: CRS (56,7%), verminderde eetlust (36,4%), pyrexie (31,9%), dysgeusie (31,3%), obstipatie (30,4%), anemie (30,0%), vermoeidheid (29,8%), nausea (24,9%), asthenie (19,0%), neutropenie (16,9%), hyponatriëmie (16,7%), hoofdpijn (16,3%), lymfopenie (15,6%).

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen zijn CRS (19,7%) en pyrexie (4,7%).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die bij klinische onderzoeken zijn gemeld, zijn gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op samengevoegde gegevens uit één klinisch fase 1-, één klinisch fase 2- en één klinisch fase 3-onderzoek met 473 patiënten. De mediane duur van de blootstelling bedroeg 18,0 weken (spreiding: 0,1 tot 175,1 weken).

De bijwerkingen staan vermeld volgens de MedDRA-systeem/orgaanclassificatie en per frequentie. De frequentiecategorieën zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroepering worden bijwerkingen weergegeven op volgorde van afnemende ernst.

Tabel 8. Bijwerkingen

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Alle graden	Graad ≥ 3
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie	Zeer vaak	Vaak
	Neutropenie ^{a, c}	Zeer vaak	Vaak
	Lymfopenie ^b	Zeer vaak	Zeer vaak
	Trombocytopenie	Vaak	Soms
	Leukopenie	Vaak	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Obstipatie	Zeer vaak	Soms
	Misselijkheid	Zeer vaak	Soms
	Braken	Zeer vaak	Soms
	Diarree	Zeer vaak	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Zeer vaak	Soms
	Vermoeidheid	Zeer vaak	Vaak
	Asthenie	Zeer vaak	Vaak
	Koude rillingen	Vaak	Niet gemeld
Immuunsysteemaandoeningen	Cytokinevrijgavesyndroom ^c	Zeer vaak	Vaak
Onderzoeken	Gewicht verlaagd	Zeer vaak	Vaak
	Alanine-aminotransferase verhoogd	Zeer vaak	Vaak
	Aspartaataminotransferase verhoogd	Vaak	Vaak
	Aantal witte bloedcellen verlaagd	Vaak	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Zeer vaak	Vaak
	Hyponatriëmie	Zeer vaak	Vaak
	Hypokaliëmie	Zeer vaak	Vaak
	Hypomagnesiëmie	Vaak	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Myalgie	Vaak	Niet gemeld
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie	Zeer vaak	Niet gemeld
	Hoofdpijn	Zeer vaak	Niet gemeld
	Duizeligheid	Vaak	Niet gemeld
	Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom ^c	Vaak	Soms
	Tremor	Vaak	Niet gemeld
	Neurotoxiciteit	Soms	Niet gemeld
	Insult	Soms	Soms
	Ataxie	Soms	Soms
	Encefalopathie	Soms	Soms
Psychische stoornissen	Verwarde toestand	Vaak	Soms
	Delirium	Vaak	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Zeer vaak	Vaak

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Alle graden	Graad ≥ 3
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Zeer vaak	Soms
	Huiduitslag	Vaak	Soms
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Vaak	Vaak
	Hypertensie	Vaak	Vaak

^a Omvat neutrofielentelling verlaagd.

^b Omvat lymfocytentelling verlaagd.

^c Aanvullende informatie wordt verstrekt in 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cytokinevrijgavesyndroom (CRS)

In klinische onderzoeken met samengevoegde veiligheidsgegevens van 473 patiënten met SCLC die IMDYLLTRA 1 mg als eerste dosis en 10 mg als tweede en latere dosis kregen, trad CRS op bij 56,7% van de patiënten, met voorvallen van graad 1 bij 39,3% van de patiënten, graad 2 bij 15,4% van de patiënten, graad 3 bij 1,7% van de patiënten en graad 4 bij 0,2% van de patiënten. Ernstige voorvallen van CRS werden gemeld bij 19,7% van de patiënten. Na de eerste dosis IMDYLLTRA had 41,4% van de patiënten CRS van enige graad, waarbij 34,0% van de patiënten na de tweede dosis CRS van enige graad had. De meerderheid van de CRS-voorvallen trad op na de eerste twee doses, waarbij 8,5% van de patiënten na de derde dosis of later CRS had. Na de infusie op dag 1 had 13,7% van de patiënten CRS van $\geq$ graad 2. Na de infusie op dag 8 had 4,4% van de patiënten CRS van $\geq$ graad 2. De mediane tijd vanaf de meest recente dosis IMDYLLTRA tot het eerste begin van CRS was 15,9 uur (spreiding: 9,0 tot 26,5 uur). Voor voorvallen van graad 1 die zich ontwikkelden naar graad 2 of hoger, was de mediane tijd van voorvallen van graad 1 naar voorvallen van graad 2 of hoger 22,1 uur (interkwartielafstand: 8,5 tot 31,6 uur). Cytokinevrijgavesyndroom leidde bij 2,1% van de patiënten tot onderbreking van de behandeling en/of dosisaanpassing en bij 0,6% van de patiënten tot stopzetting van de behandeling met tarlatamab.

Er zijn na het in de handel brengen gevallen van fataal CRS gemeld.

Voor klinische behandeling van CRS, zie rubriek 4.4.

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

Tarlatamab kan ICANS veroorzaken, waaronder levensbedreigende of fatale voorvallen.

In klinische onderzoeken met samengevoegde veiligheidsgegevens van 473 patiënten met SCLC die IMDYLLTRA kregen in een dosis van 10 mg, werd ICANS gemeld bij 4,7% van de patiënten. De mediane tijd vanaf de eerste dosis IMDYLLTRA tot het eerste begin van ICANS was 9,0 dagen (interkwartielafstand: 2 tot 13 dagen). De mediane tijd tot herstel van ICANS was 4 dagen (interkwartielafstand: 2 tot 8 dagen).

Voor klinische behandeling van ICANS, zie rubriek 4.4.

Neutropenie

In klinische onderzoeken met samengevoegde veiligheidsgegevens van 473 patiënten met SCLC die IMDYLLTRA kregen in een dosis van 10 mg, trad neutropenie op bij 16,9% van de patiënten waarbij 8,2% van de patiënten voorvallen van graad 3 of graad 4 had. De mediane tijd vanaf de eerste dosis IMDYLLTRA tot het eerste begin van neutropenie was 43 dagen (spreiding: 29 tot 109 dagen). Neutropenie die leidde tot een onderbreking van de dosis kwam voor bij 3,2% van de patiënten, zonder dat dit leidde tot stopzetting van de behandeling. Behandeling met G-CSF was nodig bij 6% van de patiënten.

Voor klinische behandeling van neutropenie, zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Doseringen tot 100 mg elke 2 weken en 200 mg elke 3 weken zijn geëvalueerd in klinische onderzoeken. In geval van een overdosis moet de patiënt nauwkeurig worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen en symptomatisch worden behandeld en dienen ondersteunende maatregelen indien nodig te worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen; overige monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, ATC-code: L01FX33

Werkingsmechanisme

Tarlatamab is een bispecifieke delta-achtige ligand 3 (DLL3)-gerichte CD3 T-cel engager die bindt aan DLL3 dat tot expressie wordt gebracht op het oppervlak van tumorcellen en CD3 dat tot expressie wordt gebracht op het oppervlak van T-cellen. De bispecifieke binding van tarlatamab aan T-cellen en DLL3-positieve tumorcellen leidt tot T-celactivering, productie van inflammatoire cytokinen en vrijgave van cytotoxische eiwitten, wat resulteert in een omgeleide lyse van tumorcellen.

Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische respons na een enkele infusie van tarlatamab werd gekenmerkt door herverdeling en activering van T-cellen, en tijdelijke cytokineverhoging. Perifere herverdeling van T-cellen (d.w.z. T-celadhesie aan het endotheel van de bloedvaten en/of transmigratie naar het weefsel) trad op binnen 24 uur na de aanvangsdosis tarlatamab van 1 mg op dag 1. Het aantal T-cellen daalde binnen 6 uur na de infusie en keerde terug naar de uitgangswaarden bij de meerderheid van de patiënten voorafgaand aan de volgende infusie op dag 8.

Serumcytokinen IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ en TNF- α waren tijdelijk verhoogd na de aanvangsdosis tarlatamab van 1 mg op dag 1. De cytokinespiegels piekten binnen de eerste 2 dagen na de start van de tarlatamab-infusie en keerden over het algemeen terug naar de uitgangswaarden voorafgaand aan de volgende infusie op dag 8. In de daaropvolgende behandelingen trad cytokineverhoging op bij minder patiënten met een lagere intensiteit dan bij de eerste infusie op dag 1.

Immunogeniciteit

Antidrug-antilichamen (ADA) werden vaak gedetecteerd. Er werden geen aanwijzingen voor de impact van ADA's op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid waargenomen. De gegevens zijn echter nog beperkt.

Onderzoek DeLLphi-304

De werkzaamheid van IMDYLLTRA werd onderzocht in een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek (onderzoek DeLLphi-304). Geschikte patiënten moesten SCLC hebben met ziekteprogressie na 1 op platina gebaseerde behandeling. In regio's waar standaardzorg (SOC) eerstelijns systemische behandeling voor patiënten bij wie uitgebreide ziekte werd gediagnosticeerd, op platina gebaseerde chemotherapie omvatte in combinatie met een PD-(L)1-remmer, moesten de patiënten een niet aangeslagen PD-(L)1-remmer hebben gehad als onderdeel van hun eerstelijns systemische behandeling of niet geschikt zijn voor behandeling met een PD-(L)1-remmer. Bovendien moesten patiënten een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-performancestatus van 0-1 hebben, en ten minste één meetbare laesie zoals gedefinieerd door de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST v1.1). In het onderzoek werden patiënten met symptomatische hersenmetastasen of actieve immunodeficiëntie uitgesloten.

In totaal werden 509 patiënten ingeschreven en 1:1 gerandomiseerd om IMDYLLTRA of SOC-chemotherapie te krijgen. 254 patiënten werden gerandomiseerd naar IMDYLLTRA met een aanvangsdosis van 1 mg op dag 1 van cyclus 1, gevolgd door 10 mg op dag 8, dag 15 en vervolgens elke 2 weken in een cyclus van 28 dagen tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. SOC-chemotherapieën omvatten topotecan (n = 185), lurbinectedine (n = 47) of amrubicine (n = 23). Randomisatie werd gestratificeerd naar eerdere blootstelling aan anti-PD-(L)1 (ja versus nee), platinagevoeligheidsstatus (chemotherapievrij interval ≥ 180 dagen, < 180 tot ≥ 90 dagen of < 90 dagen), aanwezigheid (eerder of huidig) van hersenmetastasen (ja versus nee) en standaardzorg (topotecan/amrubicine versus lurbinectedine). De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De tumorbeoordelingen werden gedurende de eerste 48 weken elke 6 weken uitgevoerd en daarna elke 12 weken.

De demografische gegevens en ziektekenmerken van de onderzoekspopulatie waren bij aanvang van het onderzoek: mediane leeftijd van 65 jaar (spreiding: 20 tot 86 jaar); 41,3% 65 tot 74 jaar; 10,8% 75 jaar of ouder; 69% man; 57,2% wit en 40,1% Aziatisch; 32% ECOG-PS van 0 en 67,2% ECOG-PS van 1; 91% van de patiënten had gemetastaseerde ziekte bij aanvang van het onderzoek; 44,8% had hersenmetastasen bij aanvang van het onderzoek; 35,2% had levermetastasen bij aanvang van het onderzoek. Van de patiënten rookte 68,8% vroeger, rookte 20,6% op dat moment, en had 10,6% nooit gerookt. Alle patiënten hadden ten minste 1 lijn eerdere op platina gebaseerde chemotherapie gekregen (spreiding: 1 tot 3 lijnen); 97,6% van de patiënten had 1 eerdere behandellijn gekregen; 70,7% had eerdere anti-PD-(L)1-therapie gekregen; 223 patiënten (43,8%) hadden een chemotherapievrij interval van < 90 dagen na het einde van de eerstelijnsplatinatherapie, terwijl 286 patiënten (56,2%) een chemotherapievrij interval van ≥ 90 dagen hadden.

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was totale overleving (OS). De belangrijkste secundaire werkzaamheidsresultaten waren progressievrije overleving (PFS) gebaseerd op de beoordeling door de onderzoeker volgens *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST v1.1) en bepaalde door de patiënt gerapporteerde resultaten. Aanvullende eindpunten waren onder meer het totale responspercentage (ORR) gebaseerd op de beoordeling door de onderzoeker volgens RECIST v1.1.

De patiënten kregen een mediaan van 5 cycli IMDYLLTRA-behandeling (spreiding: 1 tot 19 cycli) en een mediaan van 4 cycli SOC-behandeling (spreiding: 1 tot 21 cycli).

De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 9 en figuur 1. De mediane (95%-BI) follow-up tijd voor OS was 11,2 maanden (10,4; 12,1) in de tarlatamabgroep en 11,7 maanden (10,6; 12,3) in de SOC-chemotherapiegroep. De mediane (95%-BI) follow-up tijd voor PFS was 11,0 (8,5; 11,2) maanden voor tarlatamab en 9,7 (8,4; 11,1) maanden voor SOC-chemotherapie.

Tabel 9. Werkzaamheidsresultaten voor patiënten met SCLC in onderzoek DeLLphi-304

Werkzaamheidsparameter	IMDYLLTRA (N = 254)	Standaardzorg (N = 255)
Totale overleving (OS)		
Sterfgevallen (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Mediaan ^a in maanden (95%-BI)	13,6 (11,1; NS)	8,3 (7,0; 10,2)
Hazardratio ^b (95%-BI)	0,60 (0,47; 0,77)	
p-waarde (gestratificeerde log-rank)	< 0,001	
Progressievrije overleving (PFS) ^c		
Voorvallen (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Mediaan ^a in maanden (95%-BI)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
Hazardratio ^b (95%-BI)	0,72 (0,59; 0,88)	
p-waarde (gestratificeerde log-rank)	< 0,001	
Objectief responspercentage (ORR) ^c		
ORR, %	35,0	20,4

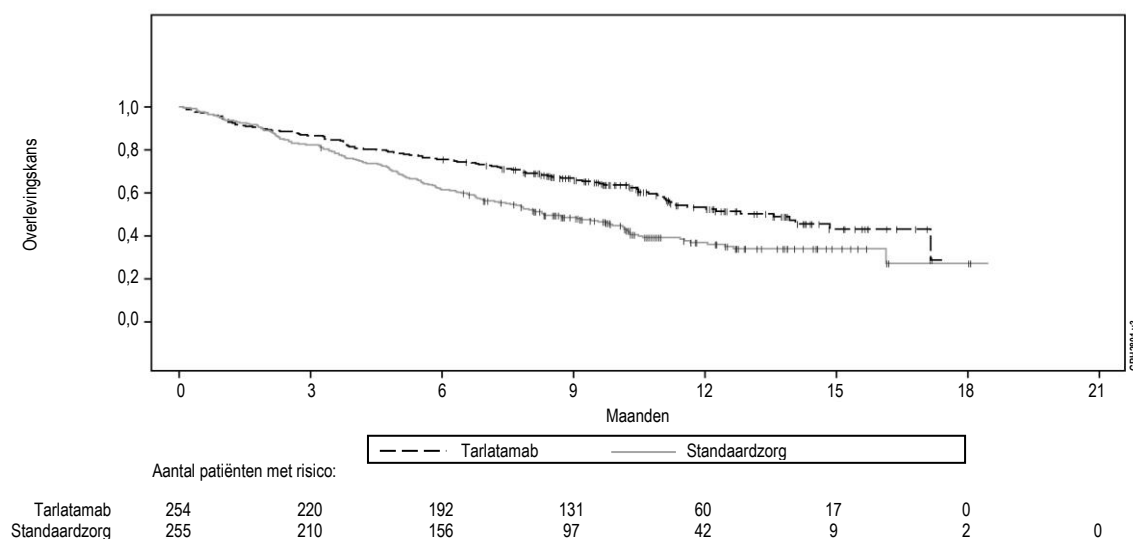
^a Volgens Kaplan-Meier-schattingen.

^b Hazardratio gebaseerd op het gestratificeerde Cox proportionele hazardmodel.

^c PFS, ORR gebaseerd op de beoordeling door de onderzoeker volgens RECIST v1.1.

BI = betrouwbaarheidsinterval; N = aantal; NE = niet schatbaar

Figuur 1. De Kaplan-Meier-curve voor totale overleving (ITT-analyseset)



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tarlatamab in alle subgroepen van pediatrische patiënten met kleincellige longkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Populatiefarmacokinetische analyses van tarlatamab bij volwassen patiënten (n = 702) met eerder behandelde gevorderde SCLC werden uitgevoerd om het tijdsverloop van de serumconcentraties van tarlatamab na intraveneuze toediening te karakteriseren, de variabiliteit tussen patiënten te kwantificeren en de effecten van individuele covariabelen op de farmacokinetische parameters van tarlatamab te evalueren.

De piekserumconcentratie ($C_{\max}$), de dalserumconcentratie (C_{dal}) en de oppervlakte onder de serumconcentratie-versus-tijdcurve bij *steady state* (AUC_{tau}) van tarlatamab namen dosisproportioneel toe in het geëvalueerde dosisbereik van 1 mg tot 100 mg Q2W (10 keer de aanbevolen dosis). De geschatte *steady state* in serumblootstelling aan tarlatamab werd bereikt op dag 15 van cyclus 2.

Distributie

De typische waarde (CV% tussen patiënten) voor het centrale distributievolume is 3,23 l (38%) en het distributievolume bij *steady state* is 8,19 l zoals geschat door populatiefarmacokinetische analyse.

Biotransformatie

De metabole route van tarlatamab is niet gekarakteriseerd. Net als bij andere proteïnetherapeutica wordt verwacht dat tarlatamab wordt afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren via katabole routes.

Eliminatie

De systemische klaring (CV% tussen patiënten) was 0,728 l/dag (34%) en de terminale eliminatiehalfwaardetijd was ongeveer 10,6 dagen bij patiënten met SCLC, zoals geschat door populatiefarmacokinetische analyse.

Speciale populaties

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen in de klaring van tarlatamab waargenomen op basis van leeftijd (spreiding: 20-86 jaar), lichaamsgewicht (spreiding: 35-149 kg), geslacht, ras, een licht of matig verminderde nierfunctie ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min}$) of een licht verminderde leverfunctie (totaal bilirubine $\leq$ bovengrens van normaal (ULN) en ASAT $>$ ULN). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met een matig verminderde leverfunctie en er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie of een ernstig verminderde nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar genotoxiciteit of carcinogeniteit met tarlatamab.

Verminderde vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van tarlatamab op de vruchtbaarheid te evalueren.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Een onderzoek naar de reproductietoxiciteit bij muizen met het muriene muS757-surrogaatmolecuul toonde transplacentaal transport van muS757 aan en veroorzaakte geen embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Glutaminezuur

Sucrose

Polysorbaat 80 (E433)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Oplossing (stabilisator)

Citroenzuurmonohydraat (E330)

Lysinehydrochloride

Polysorbaat 80 (E433)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekende gevallen van onverenigbaarheid.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

4 jaar.

Verdunde oplossing voor intraveneuze infusie (infuuszak)

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 28 dagen bij 2 °C tot 8 °C en gedurende 8 uur bij 20 °C tot 25 °C.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en de omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij de methode van reconstitueren en verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

IMDYLLTRA bestaat uit twee verpakkingsconfiguraties. Elke IMDYLLTRA-verpakking bevat 1 flacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie en 2 flacons met oplossing (stabilisator).

IMDYLLTRA 1 mg poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie

- 1 mg tarlatamabpoeder in een flacon van type 1 glas met een elastomeer stop, aluminium verzegeling en een grijze *flip-off* dop
- 7 ml oplossing in een flacon van type 1 glas met een elastomeer stop, aluminium verzegeling en een witte *flip-off* dop

IMDYLLTRA 10 mg poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie

- 10 mg tarlatamabpoeder in een flacon van type 1 glas met een elastomeer stop, aluminium verzegeling en een oranje *flip-off* dop
- 7 ml oplossing in een flacon van type 1 glas met een elastomeer stop, aluminium verzegeling en een witte *flip-off* dop

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aseptische bereiding

Houd u strikt aan de aseptische techniek bij het bereiden van de oplossing voor infusie, aangezien de flacons met tarlatamab geen antimicrobiële conserveringsmiddelen bevatten.

Overige instructies

- **De reconstitutie van IMDYLLTRA is met water voor injecties. Gebruik niet de oplossing (stabilisator) om IMDYLLTRA te reconstitueren.** De oplossing (stabilisator) wordt gebruikt om de infuuszak te coaten voordat de gereconstitueerde IMDYLLTRA wordt toegevoegd om adsorptie van IMDYLLTRA aan de infuuszakken en infuuslijn te voorkomen.
- Er is aangetoond dat infuuszakken die bestaan uit ethylvinylacetaat (EVA), polyolefine en polyvinylchloride (PVC), compatibel zijn met tarlatamab bij de gespecificeerde toedieningsomstandigheden.
- Er is aangetoond dat de infuuslijn en kathettermaterialen die bestaan uit polyolefine, PVC en polyurethaan, compatibel zijn met tarlatamab bij de gespecificeerde toedieningsomstandigheden.
- Het gebruik van een *Closed System Transfer Device* (CSTD) wordt niet aanbevolen vanwege het potentiële risico op medicatiefouten. Er is geen compatibiliteitstest uitgevoerd van CSTD's voor de flaconadaptor met IMDYLLTRA.

Bereiding van de oplossing voor infusie

Reconstitutie van tarlatamab

Tabel 10. Benodigde hoeveelheid water voor injecties om IMDYLLTRA te reconstitueren^a

IMDYLLTRA-flaconsterkte	Benodigde hoeveelheid water voor injecties om IMDYLLTRA te reconstitueren	Uiteindelijke concentratie
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Elke flacon bevat een overvulling om 1,1 ml (flacon van 1 mg) of 4,2 ml (flacon van 10 mg) na reconstitutie op te trekken om de afgifte te verzekeren van de aangegeven concentratie volgens de op de flacon vermelde sterkte.

1. Breng de benodigde hoeveelheid water voor injecties over (zie tabel 10) in de flacon met tarlatamab om een uiteindelijke tarlatamabconcentratie van 0,9 mg/ml (flacon van 1 mg) of 2,4 mg/ml (flacon van 10 mg) te verkrijgen. Richt het water langs de wanden van de IMDYLLTRA-flacon en niet rechtstreeks op het gevriesdroogde poeder.
 - **Gebruik niet de oplossing (stabilisator) om IMDYLLTRA te reconstitueren.**
2. Draai de inhoud zachtjes rond. **Niet schudden.**
3. Controleer visueel of de oplossing helder tot licht ondoorschijnend, kleurloos tot enigszins geel is. **Niet** gebruiken als de oplossing troebel is of deeltjes bevat.

Bereiding van IMDYLLTRA-infuuszak

Tabel 11. Bereidingsgids voor infusie van 1 uur

IMDYLLTRA-flaconsterkte	IMDYLLTRA-dosis	Volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om op te trekken uit de infuuszak	Volume oplossing (stabilisator) om toe te voegen aan de infuuszak	Volume gereconstitueerde IMDYLLTRA om toe te voegen aan de infuuszak
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Opmerking: de uiteindelijke concentraties voor de flacons met verschillende sterktes zijn na reconstitutie NIET hetzelfde.

1. Gebruik een infuuszak die is voorgevuld met 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.
2. Trek het benodigde volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie op uit de voorgevulde infuuszak en gooi het weg (zie tabel 11). Negeer eventuele overvullingen in de infuuszak.
3. Voeg oplossing (stabilisator) toe.
 - Breng 13 ml van de oplossing (stabilisator) over in de infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om de infuuszak te coaten.
 - Meng de inhoud van de zak voorzichtig om schuimvorming te voorkomen. **Niet schudden.**
4. Voeg de gereconstitueerde IMDYLLTRA toe.
 - Breng het benodigde volume gereconstitueerde IMDYLLTRA over in de gestabiliseerde infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie en de oplossing (stabilisator). Raadpleeg tabel 11.
 - Meng de inhoud van de zak voorzichtig om schuimvorming te voorkomen. **Niet schudden.**
5. Verwijder de lucht uit de infuuszak met een lege spuit om schuimvorming te voorkomen.
6. Vul de infuuslijn met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of het uiteindelijke bereide product uit de infuuszak.

De bewaartijd volgens rubriek 6.3 omvat de totale toegestane tijd vanaf het moment van reconstitutie van de eerste flacon tot het einde van de toediening. Laat de infuuszak na verwijdering uit de koelkast op kamertemperatuur komen en voltooi de toediening van de verdunde IMDYLLTRA-infuusoplossing binnen de toegestane bewaartijd bij kamertemperatuur (inclusief infusietijd). Als de bereide tarlatamab-infuuszak niet binnen de aangegeven tijdsbestekken en temperaturen wordt toegediend, moet deze worden weggegooid; de zak mag niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

Voordat IMDYLLTRA in elke lidstaat op de markt wordt gebracht, moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en de indeling van het voorlichtingsprogramma, waaronder communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsprogramma is bedoeld om patiënten/verzorgers instructies te geven over de belangrijke geïdentificeerde risico's van het cytokinevrijgavesyndroom (CRS) en het immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) geassocieerd met IMDYLLTRA.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar IMDYLLTRA op de markt wordt gebracht, alle patiënten/verzorgers van wie verwacht wordt dat zij IMDYLLTRA zullen gebruiken, toegang hebben tot/beschikken over een patiëntenkaart. De patiëntenkaart moet de volgende belangrijke boodschappen bevatten:

- Een beschrijving van de belangrijkste tekenen en symptomen van CRS en ICANS
- Een beschrijving van wanneer er dringende medische hulp moet worden ingeroepen van de zorgverlener, of spoedeisende hulp, indien tekenen en symptomen van CRS of ICANS zich voordoen.
- Een herinnering dat patiënten 24 uur na het begin van elke IMDYLLTRA-infusie op dag 1 en dag 8 in de buurt van een gezondheidszorginstelling dienen te blijven en een verzorger bij zich dienen te hebben.
- Contactgegevens van de voorschrijvende arts

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IMDYLLTRA 1 mg poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie
tarlatamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén flacon met poeder bevat 1 mg tarlatamab.
Na reconstitutie met water voor injecties bevat elke flacon 0,9 mg/ml tarlatamab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: sucrose, polysorbaat 80 (E433), glutaminezuur en natriumhydroxide.
Oplossing (stabilisator): citroenzuurmonohydraat (E330), lysinehydrochloride, polysorbaat 80 (E433),
natriumhydroxide en water voor injecties.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie
1 flacon met poeder
2 flacons met oplossing (stabilisator). Alleen toevoegen aan de zak met natriumchloride.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De gereconstitueerde oplossing niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2033/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is geaccepteerd.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON MET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

IMDYLLTRA 1 mg poeder voor concentraat
tarlatamab
IV na reconstitutie en verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IMDYLLTRA 10 mg poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie
tarlatamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén flacon met poeder bevat 10 mg tarlatamab.
Na reconstitutie met water voor injecties bevat elke flacon 2,4 mg/ml tarlatamab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: sucrose, polysorbaat 80 (E433), glutaminezuur en natriumhydroxide.
Oplossing (stabilisator): citroenzuurmonohydraat (E330), lysinehydrochloride, polysorbaat 80 (E433),
natriumhydroxide en water voor injecties.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie
1 flacon met poeder
2 flacons met oplossing (stabilisator). Alleen toevoegen aan de zak met natriumchloride.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De gereconstitueerde oplossing niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2033/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is geaccepteerd.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON MET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

IMDYLLTRA 10 mg poeder voor concentraat
tarlatamab
IV na reconstitutie en verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON MET OPLOSSING (STABILISATOR)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplossing (stabilisator)
IMDYLLTRA

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

7 ml

6. OVERIGE

Alleen toevoegen aan de zak met natriumchloride.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

IMDYLLTRA 1 mg poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie IMDYLLTRA 10 mg poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie tarlatamab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is IMDYLLTRA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is IMDYLLTRA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

IMDYLLTRA bevat de werkzame stof tarlatamab. Het hoort bij de geneesmiddelengroep antineoplastische middelen. Deze richten zich op kankercellen.

IMDYLLTRA wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van kleincellige longkanker (SCLC) die zich heeft verspreid door de longen en/of naar andere delen van het lichaam (*extensive-stage SCLC*). Het wordt gebruikt bij volwassenen bij wie de kanker niet of niet meer reageert op behandeling met chemotherapie die platina bevat.

IMDYLLTRA verschilt van chemotherapie. De werkzame stof in IMDYLLTRA, tarlatamab, werkt samen met uw immuunsysteem om kleincellige longkankercellen te vinden en te vernietigen. Het verbindt 2 eiwitten met elkaar: het eiwit met de naam DLL3 dat op de kankercellen zit, en het eiwit met de naam CD3 dat op T-cellen (een type witte bloedcel) zit. Door deze eiwitten aan elkaar te koppelen, activeert tarlatamab de T-cellen, waardoor ze stoffen afgeven die de kankercellen doden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u IMDYLLTRA toegediend krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Tarlatamab kan ernstige bijwerkingen veroorzaken zoals hieronder aangegeven. Heeft u vragen? Neem dan contact op met uw arts voordat u IMDYLLTRA toegediend krijgt.

Neem direct contact op met uw arts of verpleegkundige als u tijdens de behandeling met IMDYLLTRA een van de volgende klachten krijgt. Deze klachten moeten misschien behandeld worden:

- **Cytokinevrijgavesyndroom (CRS) is wanneer uw lichaam stoffen die cytokinen worden genoemd, in het bloed afgeeft. CRS komt zeer vaak voor en kan levensbedreigend of fataal zijn. Vertel het uw arts of roep direct medische hulp in als u tekenen of klachten van CRS krijgt, waaronder:**
 - koorts
 - kortademigheid, moeite met ademen
 - snelle of onregelmatige hartslag: hartkloppingen
 - duizelig zijn
 - hoofdpijn
 - koude rillingen
 - misselijk zijn
 - overgeven
- **Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) is een levensbedreigende, misschien dodelijke ziekte die de hersenen en het zenuwstelsel aantast. Deze problemen kunnen dagen of weken na toediening van IMDYLLTRA optreden. Vertel het uw arts of roep direct medische hulp in als u tekenen of klachten van ICANS krijgt, waaronder:**
 - problemen met spreken
 - geheugenverlies
 - veranderd of verminderd bewustzijn
 - in de war zijn
 - u weet niet waar u bent en u kunt niet helder denken (delirium)
 - epileptische aanval (insult)
 - problemen met bewegen (ataxie)
 - zwakte of een doof gevoel in de armen en benen
 - uw handen en voeten trillen (tremor)
 - hoofdpijn
- **Laag aantal neutrofielen, een type witte bloedcel dat infecties bestrijdt (neutropenie). Vertel het uw arts of roep direct medische hulp in als u tekenen of klachten van infectie krijgt, waaronder:**
 - koude rillingen
 - warm aanvoelen
 - hoge lichaamstemperatuur
- **Allergische reacties (overgevoeligheid) waaronder kramp van de luchtwegspieren die lang duurt en erg is, waardoor ademhalingsmoeilijkheden ontstaan (bronchospasme). Vertel het uw arts of roep direct medische hulp in als u tekenen of klachten van allergische reacties krijgt, waaronder:**
 - huiduitslag
 - moeite met ademen

Uw arts of verpleegkundige zal u tijdens en na de infusie controleren op tekenen en klachten van deze reacties en zal u en uw verzorger informeren over de tekenen en klachten van CRS en ICANS.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

IMDYLLTRA is niet onderzocht bij kinderen of jongeren tot 18 jaar. Behandeling met IMDYLLTRA wordt niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast IMDYLLTRA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap, borstvoeding en anticonceptie

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend. IMDYLLTRA mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Dit komt omdat de effecten van IMDYLLTRA bij zwangere vrouwen niet bekend zijn. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, dan zal uw arts of verpleegkundige testen of u zwanger bent voordat u begint met IMDYLLTRA.

Vertel het uw arts als u zwanger wordt tijdens de behandeling met IMDYLLTRA. Het kan nodig zijn dat uw arts met u praat over de mogelijke risico's.

Als u zwanger kunt worden, moet u goed werkende middelen gebruiken die ervoor zorgen dat u niet zwanger wordt (anticonceptie) tijdens de behandeling met IMDYLLTRA en tijdens de 2 maanden na uw laatste dosis. Praat met uw arts over geschikte anticonceptiemethoden.

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met IMDYLLTRA en tijdens ten minste 2 maanden na uw laatste dosis. Het is niet bekend of de stoffen in IMDYLLTRA in de moedermelk komen. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

IMDYLLTRA kan een grote invloed hebben op hoe goed u kunt rijden en op hoe goed u machines kunt gebruiken. Dit komt door klachten die misschien worden veroorzaakt door het immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitsyndroom (ICANS). Als u bijwerkingen krijgt die het zenuwstelsel aantasten, zoals duizelig zijn, epileptische aanvallen en in de war zijn nadat aan u een infusie met IMDYLLTRA is toegediend, bestuur dan geen voertuigen, bedien geen zware of misschien gevaarlijke machines en voer geen gevaarlijke beroepen of activiteiten uit totdat deze klachten zijn verdwenen.

IMDYLLTRA bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

IMDYLLTRA bevat polysorbaat

Dit medicijn bevat 0,04 mg polysorbaat 80 in elke flacon van 1 mg en 0,2 mg in elke flacon van 10 mg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Hoe wordt dit middel toegediend?

Dit geneesmiddel wordt door uw arts of verpleegkundige aan u toegediend via een infusie (druppelinfuus) in een ader. Het toedienen duurt 1 uur.

U krijgt een dosis van 1 mg IMDYLLTRA op dag 1. U krijgt de volledige behandelingsdosis van 10 mg IMDYLLTRA op dag 8, dag 15 en daarna elke 2 weken.

Binnen 1 uur voordat u uw eerste 2 doses IMDYLLTRA krijgt toegediend, krijgt u een corticosteroïd om uw risico op CRS te verlagen. Dit wordt u toegediend via een infusie (druppelinfuus) in een ader. U kunt ook een infusie van vloeistoffen in een ader krijgen na uw eerste 2 doses IMDYLLTRA.

Uw arts zal bepalen hoe lang u met IMDYLLTRA behandeld moet worden.

Uw arts kan de behandeling met IMDYLLTRA uitstellen of volledig stoppen als u CRS, neurologische problemen of andere ernstige bijwerkingen krijgt.

Controle na IMDYLLTRA-infusie

Uw arts zal u 6 tot 8 uur lang vanaf het begin van de IMDYLLTRA-infusie op dag 1 en dag 8 in een gezondheidszorginstelling controleren. Uw arts zal u informeren als u langer gecontroleerd moet worden. Uw arts of verpleegkundige zal u controleren op tekenen en klachten van CRS en bijwerkingen die het zenuwstelsel aantasten tijdens de behandeling met IMDYLLTRA. Ze controleren ook op andere bijwerkingen, en ze behandelen u als het nodig is. U kunt in het ziekenhuis worden opgenomen als u tijdens de behandeling met IMDYLLTRA klachten of klachten van CRS of neurologische problemen krijgt.

U moet 24 uur na het begin van de IMDYLLTRA-infusie op dag 1 en dag 8 in de buurt van een gezondheidszorginstelling blijven en een verzorger bij u te hebben.

Bij alle toekomstige infusies zal uw arts u informeren over hoelang u na de infusie met IMDYLLTRA moet worden gecontroleerd.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts direct als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

- **zeer vaak:** plotseling en ernstig inflammatoir syndroom met klachten zoals koorts, koude rillingen, weinig zuurstof in het bloed, hoofdpijn, verlaagde bloeddruk, misselijk zijn of overgeven - dit kunnen tekenen zijn van het cytokinevrijgavesyndroom (CRS).
- **vaak:** beven (of tremor), verwarring, stoornissen van de hersenfunctie (encefalopathie), problemen met communiceren (afasie), epileptische aanvallen (convulsie) – dit kunnen tekenen zijn van het immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS).

Andere mogelijke bijwerkingen

De volgende andere bijwerkingen zijn gemeld bij gebruik van IMDYLLTRA:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- minder zin in eten
- koorts (pyrexie)
- vieze smaak in de mond (dysgeusie)
- verstopping (obstipatie)
- weinig rode bloedcellen in het bloed (bloedarmoede of anemie)
- moe zijn (fatigue)
- misselijk zijn (nausea)
- lichamelijke zwakte of gebrek aan energie (asthenie)
- hoofdpijn
- weinig neutrofielen in het bloed, een type witte bloedcel dat infecties bestrijdt (neutropenie)

- weinig lymfocyten in het bloed, een type witte bloedcel (lymfopenie)
- uw gewicht is minder
- overgeven
- droge of natte hoest, kortademigheid (dyspneu)
- diarree
- veel leverenzymen in het bloed (alanine-aminotransferase verhoogd)
- jeuk (pruritus)
- weinig natrium in het bloed (hyponatriëmie)
- weinig kalium in het bloed (hypokaliëmie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- veel leverenzymen in het bloed (ASAT - aspartaataminotransferase verhoogd)
- weinig magnesium in het bloed (hypomagnesiëmie)
- duizelig zijn
- huiduitslag
- weinig bloedplaatjes in het bloed, componenten die helpen bij de bloedstolling (trombocytopenie)
- lage bloeddruk
- hoge bloeddruk
- spierpijn (myalgie)
- weinig witte bloedcellen in het bloed
- weinig van bepaalde witte bloedcellen in het bloed (leukopenie)
- koude rillingen
- in de war zijn (verwarde toestand)
- uw handen en voeten trillen (tremor)
- u weet niet waar u bent (delirium)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- verandering in normale activiteit van het zenuwstelsel (neurotoxiciteit)
- epileptische aanval (insult)
- problemen met bewegen (ataxie)
- problemen met spreken, geheugenverlies, persoonlijkheidsveranderingen (encefalopathie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

IMDYLLTRA wordt door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in het ziekenhuis of de kliniek bewaard.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende flacons

- Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C tot 8 °C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bereide IMDYLLTRA (infuuszak)

- Eenmaal op kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C), niet langer dan 8 uur bewaren.
- Indien gekoeld (2 °C tot 8 °C) moet de infuuszak binnen 28 dagen worden gebruikt.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tarlatamab.
- IMDYLLTRA 1 mg: elke flacon bevat 1 mg tarlatamab. Reconstitutie met water voor injecties resulteert in een uiteindelijke tarlatamabconcentratie van 0,9 mg/ml.
- IMDYLLTRA 10 mg: elke flacon bevat 10 mg tarlatamab. Reconstitutie met water voor injecties resulteert in een uiteindelijke tarlatamabconcentratie van 2,4 mg/ml.
- De andere stoffen in het poeder zijn glutaminezuur, sucrose, polysorbaat 80 en natriumhydroxide (zie rubriek 2).
- De oplossing (stabilisator) bevat citroenzuurmonohydraat, lysinehydrochloride, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injecties (zie rubriek 2).

Hoe ziet IMDYLLTRA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

IMDYLLTRA is een poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie. Elke verpakking bevat 1 glazen flacon met poeder en 2 flacons met 7 ml oplossing (stabilisator).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Амжен 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Het aanbevolen doseringsschema van IMDYLLTRA is een aanvangsdosis van 1 mg op dag 1, gevolgd door 10 mg op dag 8, dag 15 en elke 2 weken (zie tabel 1). IMDYLLTRA dient gedurende 1 uur te worden geïnfundeerd met een infusiesnelheid van 250 ml/uur.

Tabel 1. Aanbevolen doseringsschema van IMDYLLTRA

Dosis IMDYLLTRA	
Dag 1	1 mg
Dag 8	10 mg
Dag 15 en daarna elke 2 weken	10 mg

IMDYLLTRA moet worden gereconstitueerd en vervolgens verder verdund vóór toediening via intraveneuze infusie.

Reconstitueer IMDYLLTRA met water voor injecties. Reconstitueer de IMDYLLTRA-flacons niet met de oplossing (stabilisator).

Voor instructies over het reconstitueren en de verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie hieronder.

Aseptische bereiding

Houd u strikt aan de aseptische techniek bij het bereiden van de oplossing voor infusie, aangezien de flacons met tarlatamab geen antimicrobiële conserveringsmiddelen bevatten.

Overige instructies

- **De reconstitutie van IMDYLLTRA is met water voor injecties. Gebruik niet de oplossing (stabilisator) om IMDYLLTRA te reconstitueren.** De oplossing (stabilisator) wordt gebruikt om de infuuszak te coaten voordat de gereconstitueerde IMDYLLTRA wordt toegevoegd om adsorptie van IMDYLLTRA aan de infuuszakken en infuuslijn te voorkomen.
- Er is aangetoond dat infuuszakken die bestaan uit ethylvinylacetaat (EVA), polyolefine en polyvinylchloride (PVC), compatibel zijn met tarlatamab bij de gespecificeerde toedieningsomstandigheden.
- Er is aangetoond dat de infuuslijn en kathetermaterialen die bestaan uit polyolefine, PVC en polyurethaan, compatibel zijn met tarlatamab bij de gespecificeerde toedieningsomstandigheden.
- Het gebruik van een *Closed System Transfer Device* (CSTD) wordt niet aanbevolen vanwege het potentiële risico op medicatiefouten. Er is geen compatibiliteitstest uitgevoerd van CSTD's voor de flaconadapter met IMDYLLTRA.

Bereiding van de oplossing voor infusie

Reconstitutie van tarlatamab

Tabel 2. Benodigde hoeveelheid water voor injecties om IMDYLLTRA te reconstitueren^a

IMDYLLTRA-flaconsterkte	Benodigde hoeveelheid water voor injecties om IMDYLLTRA te reconstitueren	Uiteindelijke concentratie
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Elke flacon bevat een overvulling om 1,1 ml (flacon van 1 mg) of 4,2 ml (flacon van 10 mg) na reconstitutie op te trekken om de afgifte te verzekeren van de aangegeven concentratie volgens de op de flacon vermelde sterkte.

1. Breng de benodigde hoeveelheid water voor injecties over (zie tabel 2) in de flacon met tarlatamab om een uiteindelijke tarlatamabconcentratie van 0,9 mg/ml (flacon van 1 mg) of 2,4 mg/ml (flacon van 10 mg) te verkrijgen. Richt het water langs de wanden van de IMDYLLTRA-flacon en niet rechtstreeks op het gevriesdroogde poeder.
 - **Gebruik niet de oplossing (stabilisator) om IMDYLLTRA te reconstitueren.**
2. Draai de inhoud zachtjes rond. **Niet schudden.**
3. Controleer visueel of de oplossing helder tot licht ondoorschijnend, kleurloos tot enigszins geel is. **Niet** gebruiken als de oplossing troebel is of deeltjes bevat.

Bereiding van IMDYLLTRA-infuuszak

Tabel 3. Bereidingsgids voor infusie van 1 uur

IMDYLLTRA-flaconsterkte	IMDYLLTRA-dosis	Volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om op te trekken uit de infuuszak	Volume oplossing (stabilisator) om toe te voegen aan de infuuszak	Volume gereconstitueerde tarlatamab om toe te voegen aan de infuuszak
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Opmerking: de uiteindelijke concentraties voor de flacons met verschillende sterktes zijn na reconstitutie NIET hetzelfde.

1. Gebruik een infuuszak die is voorgevuld met 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.
2. Trek het benodigde volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie op uit de voorgevulde infuuszak en gooi het weg (zie tabel 3). Negeer eventuele overvullingen in de infuuszak.
3. Voeg oplossing (stabilisator) toe.
 - Breng 13 ml van de oplossing (stabilisator) over in de infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om de infuuszak te coaten.
 - Meng de inhoud van de zak voorzichtig om schuimvorming te voorkomen. **Niet schudden.**
4. Voeg de gereconstitueerde IMDYLLTRA toe.
 - Breng het benodigde volume gereconstitueerde IMDYLLTRA over in de gestabiliseerde infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie en de oplossing (stabilisator). Raadpleeg tabel 3.
 - Meng de inhoud van de zak voorzichtig om schuimvorming te voorkomen. **Niet schudden.**

5. Verwijder de lucht uit de infuuszak met een lege spuit om schuimvorming te voorkomen.
6. Vul de infuuslijn met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of het uiteindelijk bereide product.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Wijze van toediening

De infuuslijn voor premedicatie kan worden gebruikt voor IMDYLLTRA. De infuuslijn moet worden doorgespoeld tussen het toedienen van gelijktijdige geneesmiddelen en IMDYLLTRA.

Dien de volledige inhoud van tarlatamab toe als een intraveneuze infusie gedurende 1 uur met een constante stroomsnelheid met behulp van een infusiepomp. De pomp moet programmeerbaar en vergrendelbaar zijn, niet zijn gemaakt van elastomeer en een alarm hebben.

De infuuslijn is gevuld met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie OF uiteindelijk bereide tarlatamab.

IMDYLLTRA dient gedurende 1 uur te worden geïnfundeerd met een infusiesnelheid van 250 ml/uur.

Na voltooiing van de IMDYLLTRA-infusie moet de intraveneuze infuuslijn gedurende 3-5 minuten worden gespoeld met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Bewaarcondities en houdbaarheid

Ongeopende flacon

4 jaar.

Verdunde oplossing voor intraveneuze infusie (infuuszak)

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 28 dagen bij 2 °C tot 8 °C en gedurende 8 uur bij 20 °C tot 25 °C.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product direct gebruikt te worden. Indien het niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en de omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij de methode van reconstitueren en verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

De bewaartijd omvat de totale toegestane tijd vanaf het moment van reconstitutie van de eerste flacon tot het einde van de toediening. Laat de infuuszak na verwijdering uit de koelkast op kamertemperatuur komen en voltooi de toediening van de verdunde IMDYLLTRA-infuusoplossing binnen de toegestane bewaartijd bij kamertemperatuur (inclusief infusietijd). Als de bereide tarlatamab-infuuszak niet binnen de aangegeven tijdsbestekken en temperaturen wordt toegediend, moet deze worden weggegooid; de zak mag niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.