

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMDYLLTRA 1 mg proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji
IMDYLLTRA 10 mg proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

IMDYLLTRA 1 mg proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji

Jedna fiolka proszku zawiera 1 mg tarlatamabu.

Rekonstytucja z użyciem wody do wstrzykiwań prowadzi do uzyskania końcowego stężenia tarlatamabu wynoszącego 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji

Jedna fiolka proszku zawiera 10 mg tarlatamabu.

Rekonstytucja z użyciem wody do wstrzykiwań prowadzi do uzyskania końcowego stężenia tarlatamabu wynoszącego 2,4 mg/ml.

Tarlatamab jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

IMDYLLTRA zawiera 0,04 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 1 mg i 0,2 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 10 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do koncentratu i roztwór do sporządzania roztworu do infuzji.

Tarlatamab w proszku (proszek do sporządzania koncentratu): proszek w kolorze białym do lekko żółtego.

Roztwór (stabilizator): bezbarwny do lekko żółtego, klarowny roztwór o pH 7,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IMDYLLTRA jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium choroby rozległej (ang. extensivestage small cell lung cancer, ES-SCLC), u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia pierwszej linii zawierającego związki platyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym IMDYLLTRA powinno być inicjowane pod kierunkiem i nadzorem lekarzy doświadczonych w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Produkt leczniczy należy podawać w odpowiednim ośrodku opieki zdrowotnej. Zalecane produkty lecznicze do jednoczesnego stosowania przedstawiono w tabeli 2.

Pacjentów należy monitorować od rozpoczęcia infuzji przez 6 do 8 godzin w dniu 1. oraz w dniu 8. Dodatkowe monitorowanie oraz monitorowanie podczas kolejnych infuzji pozostaje do decyzji lekarza.

W dniu 1. oraz w dniu 8. pacjentów należy poinstruować, aby przez 24 godziny od rozpoczęcia każdej infuzji pozostawali w pobliżu odpowiedniego ośrodka opieki zdrowotnej, w towarzystwie opiekuna.

Zarówno pacjentów, jak i opiekunów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) oraz zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) przed wypisem ze szpitala.

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego IMDYLLTRA obejmuje dawkę początkową 1 mg w dniu 1., a następnie 10 mg w dniach 8., 15. i następnie co 2 tygodnie, jak przedstawiono w tabeli 1.

Leczenie pacjentów należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Tabela 1. Zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego IMDYLLTRA

Dawka produktu leczniczego IMDYLLTRA	
Dzień 1.	1 mg
Dzień 8.	10 mg
Dzień 15. i następnie co 2 tygodnie	10 mg

Zalecane produkty lecznicze do jednoczesnego stosowania

Produkty lecznicze stosowane jednocześnie z produktem leczniczym IMDYLLTRA należy podawać zgodnie z informacjami przedstawionymi w tabeli 2 w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4.4).

Tabela 2. Produkty lecznicze stosowane jednocześnie w dniu 1. i w dniu 8.

Dzień leczenia	Produkty lecznicze	Podanie
Dzień 1. oraz dzień 8.	Podać 8 mg deksametazonu dożylnie (lub lek równoważny)	W ciągu 1 godziny przed infuzją produktu leczniczego IMDYLLTRA
	Zaleca się podanie dożylnie 1 litra roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi standardów opieki	Niezwłocznie pod zakończeniu infuzji produktu leczniczego IMDYLLTRA

Wznowienie leczenia produktem leczniczym IMDYLLTRA po opóźnieniu w podaniu dawki

W przypadku opóźnienia w podaniu dawki produktu leczniczego IMDYLLTRA leczenie należy wznowić zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 3 i odpowiednio kontynuować schemat dawkowania. Zalecane produkty lecznicze do jednoczesnego stosowania należy podawać zgodnie z informacjami przedstawionymi w tabeli 2.

Tabela 3. Zalecenia dotyczące wznowienia leczenia produktem leczniczym IMDYLLTRA po opóźnieniu podania dawki

Ostatnia podana dawka	Czas od ostatniej podanej dawki	Działanie ^a
1 mg w dniu 1.	2 tygodnie lub mniej (≤ 14 dni)	Podać produkt leczniczy IMDYLLTRA 10 mg, a następnie wznowić zaplanowany schemat dawkowania.
	Więcej niż 2 tygodnie (> 14 dni)	Podać produkt leczniczy IMDYLLTRA 1 mg. Jeśli jest tolerowany, zwiększyć dawkę do 10 mg po upływie 1 tygodnia. Następnie wznowić zaplanowany schemat dawkowania.
10 mg w dniu 8.	3 tygodnie lub mniej (≤ 21 dni)	Podać produkt leczniczy IMDYLLTRA 10 mg, a następnie wznowić zaplanowany schemat dawkowania.
	Więcej niż 3 tygodnie (> 21 dni)	Podać produkt leczniczy IMDYLLTRA 1 mg. Jeśli jest tolerowany, zwiększyć dawkę do 10 mg po upływie 1 tygodnia. Następnie wznowić zaplanowany schemat dawkowania.
10 mg w dniu 15. i następnie co 2 tygodnie	4 tygodnie lub mniej (≤ 28 dni)	Podać produkt leczniczy IMDYLLTRA 10 mg, a następnie wznowić zaplanowany schemat dawkowania.
	Więcej niż 4 tygodnie (> 28 dni)	Podać produkt leczniczy IMDYLLTRA 1 mg. Jeśli jest tolerowany, zwiększyć dawkę do 10 mg po upływie 1 tygodnia. Następnie wznowić zaplanowany schemat dawkowania.

^a Zalecane produkty lecznicze do jednoczesnego stosowania należy podawać przed infuzjami produktu leczniczego IMDYLLTRA i po nich w dniu 1. oraz w dniu 8. oraz odpowiednio monitorować pacjentów (patrz tabela 2).

Modyfikacja dawki oraz postępowanie w przypadku działań niepożądanych

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego IMDYLLTRA.

Informacje dotyczące zalecanych działań w zakresie postępowania w przypadku CRS zamieszczono w tabeli 4, w przypadku ICANS – w tabeli 5, natomiast w przypadku innych działań niepożądanych – w tabeli 6.

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

CRS należy diagnozować na podstawie obrazu klinicznego (patrz punkt 4.4). Pacjentów należy zbadać i leczyć pod kątem innych przyczyn gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia. W przypadku podejrzenia CRS należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 4. Pacjentów, u których wystąpi CRS stopnia 2. lub wyższego (np. niedociśnienie niereagujące na podanie płynów lub niedotlenienie wymagające podania dodatkowego tlenu), należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS, w tym gorączki, niedociśnienia i niedotlenienia, z zastosowaniem pulsoksymetrii lub teletetrii kardiologicznej w zależności od wskazań. W przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS zaleca się zastosowanie leczenia anty-IL-6, na przykład tocilizumabem, oraz przyjęcie na oddział intensywnej terapii (OIT) w celu zastosowania leczenia wspomagającego.

Tabela 4. Wytyczne dotyczące klasyfikacji nasilenia, modyfikacji dawki oraz postępowania w przypadku wystąpieniu zespołu uwalniania cytokin^a

Stopień CRS	Definiujące objawy	Modyfikacja dawki produktu leczniczego IMDYLLTRA	Postępowanie
Stopień 1.	Objawy wymagają jedynie leczenia objawowego (np. gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ bez niedociśnienia lub niedotlenienia).	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego IMDYLLTRA do czasu ustąpienia działania niepożądanego, a następnie wznowić leczenie z zastosowaniem kolejnej zaplanowanej dawki^b.	- W przypadku gorączki należy zastosować objawowe leczenie przeciwgorączkowe (np. paracetamol). - Rozważyć podanie deksametazonu^c (lub leku równoważnego) w dawce 4 mg do 10 mg doustnie lub dożylnie.
Stopień 2.	Objawy wymagają umiarkowanej interwencji i na nią reagują. - gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$, - niedociśnienie reagujące na płyny, niewymagające stosowania leków wazopresyjnych i (lub) - niedotlenienie wymagające stosowania kaniuli nosowej o niskim przepływie lub wentylacji „<i>blow-by</i>”.	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego IMDYLLTRA do czasu ustąpienia działań niepożądanych, a następnie wznowić leczenie z zastosowaniem kolejnej zaplanowanej dawki^b.	- Zaleca się hospitalizację z monitorowaniem gorączki, niedociśnienia i niedotlenienia przy pomocy pulsoksymetrii lub, w razie potrzeby, telemetryi kardiologicznej. - W przypadku gorączki należy zastosować objawowe leczenie przeciwgorączkowe (np. paracetamol). - W razie potrzeby należy podać dodatkowy tlen oraz płyny dożylnie. - Rozważyć podanie deksametazonu^c (lub równoważnego leku) w dawce 8 mg doustnie lub dożylnie. - Rozważyć podanie tocylizumabu (lub leku równoważnego). Wznowienie leczenia z zastosowaniem kolejnej zaplanowanej dawki powinno odbywać się z monitorowaniem pacjentów według uznania lekarza, w odpowiednim ośrodku opieki zdrowotnej^b.

Stopień CRS	Definiujące objawy	Modyfikacja dawki produktu leczniczego IMDYLLTRA	Postępowanie
Stopień 3.	Ciężkie objawy definiuje się jako temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ z: • niestabilnością hemodynamiczną wymagającą leków wazopresyjnych (z podaniem wazopresyny lub bez) i (lub) • nasilającym się niedotlenieniem lub dusznością wymagającą tlenoterapii wysokoprzepływowej przez kaniulę nosową ($> 6 \text{ l/min}$) lub maskę tlenową.	• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego IMDYLLTRA do czasu ustąpienia zdarzenia, a następnie wznowić leczenie z zastosowaniem kolejnej zaplanowanej dawki^b. • W przypadku nawrotów zdarzeń stopnia 3. należy trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego IMDYLLTRA.	Oprócz postępowania stosowanego w przypadku zdarzeń stopnia 2.: • Zaleca się ściśle monitorowanie, np. leczenie na OIT. • Podawać deksametazon^c (lub lek równoważny) w dawce 8 mg dożylnie co 8 godzin, maksymalnie 3 dawki. • W razie potrzeby stosować wsparcie lekami wazopresyjnymi. • W razie potrzeby stosować tlenoterapię wysokoprzepływową. • Zaleca się podanie tocyilizumabu (lub równoważnego leku). • Przed podaniem kolejnej dawki należy podać produkty lecznicze stosowane jednocześnie zgodnie z zaleceniami dla dnia 1. i dnia 8. (patrz tabela 2). Wznowienie leczenia przy kolejnej zaplanowanej dawce powinno odbywać się z monitorowaniem pacjentów według uznania lekarza, w odpowiednim ośrodku opieki zdrowotnej^b.

Stopień CRS	Definiujące objawy	Modyfikacja dawki produktu leczniczego IMDYLLTRA	Postępowanie
Stopień 4.	Objawy zagrażające życiu definiuje się jako temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ z: • niestabilnością hemodynamiczną wymagającą zastosowania kilku leków wazopresyjnych (z wyłączeniem wazopresyny) i (lub) • nasilającym się niedotlenieniem lub dusznością pomimo podawania tlenu, wymagającą wentylacji z dodatnim ciśnieniem.	Trwale zaprzestać podawania produktu leczniczego IMDYLLTRA.	• Opieka na OIT. • Postępowanie jak w przypadku zdarzeń stopnia 3.

^a CRS według skali klasyfikacji stopnia nasilenia opracowanej przez American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (2019).

^b Wznowienie leczenia produktem leczniczym IMDYLLTRA po opóźnieniu dawki, patrz tabela 3.

^c Stopniowo zmniejszać dawkę steroidów zgodnie z wytycznymi standardów opieki.

OIT = oddział intensywnej terapii

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zespołu ICANS. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu objawów toksyczności neurologicznej należy zapewnić intensywną opiekę medyczną. W przypadku podejrzenia ICANS należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 5.

Tabela 5. Wytyczne dotyczące klasyfikacji nasilenia, modyfikacji dawkowania oraz postępowania w przypadku zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego^a

Stopień ICANS ^a	Definiujące objawy	Modyfikacja dawki produktu leczniczego IMDYLLTRA	Postępowanie
Stopień 1.	Wynik ICE 7–9 ^b bez obniżenia poziomu świadomości.	• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego IMDYLLTRA do czasu ustąpienia zespołu ICANS, a następnie wznowić leczenie przy kolejnej zaplanowanej dawce^b.	• Leczenie wspomagające.

Stopień ICANS ^a	Definiujące objawy	Modyfikacja dawki produktu leczniczego IMDYLLTRA	Postępowanie
Stopień 2.	Wynik ICE 3–6 ^b i (lub) łagodna senność z możliwością wybudzenia na wezwanie słowne.	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego IMDYLLTRA do czasu ustąpienia zespołu ICANS, a następnie wznowić leczenie przy kolejnej zaplanowanej dawce^c.	- Leczenie wspomagające. - Deksametazon^d (lub lek równoważny) w dawce 8 mg do 10 mg doustnie lub dożylnie. - W przypadku nasilenia objawów powtarzać podanie deksametazonu co 12 godzin lub metyloprednizolonu^d (lub leku równoważnego) w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie co 12 godzin. - Monitorować objawy neurologiczne oraz rozważyć konsultację z neurologiem i innymi specjalistami w celu dalszej oceny i postępowania. - Monitorować pacjentów według uznania lekarza po podaniu kolejnej dawki produktu leczniczego IMDYLLTRA^c.
Stopień 3.	Wynik ICE 0–2^b i/lub obniżony poziom świadomości, wybudzanie tylko na bodziec dotykowy i (lub) każdy napad kliniczny, ogniskowy lub uogólniony, który ustępuje szybko lub napady niekonwulsyjne w EEG, ustępujące po interwencji, i (lub) obrzęk ogniskowy lub miejscowy widoczny w badaniach neuroobrazowych.	- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego IMDYLLTRA do czasu ustąpienia zespołu ICANS, a następnie wznowić leczenie przy kolejnej zaplanowanej dawce^c. - Jeżeli w ciągu 7 dni nie nastąpi poprawa do stopnia ≤ 1, należy trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego IMDYLLTRA. - W przypadku nawrotów zdarzeń stopnia 3 należy trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego.	- Zaleca się ściśle monitorowanie, np. leczenie na OIT. - Rozważyć wentylację mechaniczną w celu ochrony dróg oddechowych. Deksametazon^d (lub lek równoważny) w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin lub metyloprednizolon^d (lub lek równoważny) w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie co 12 godzin. - Jeśli u pacjenta utrzymuje się neurotoksyczność stopnia ≥ 3, rozważyć powtórne badania neuroobrazowe (TK lub MRI) co 2–3 dni. - Monitorować pacjentów według uznania lekarza po podaniu kolejnej dawki produktu leczniczego IMDYLLTRA^c.

Stopień ICANS ^a	Definiujące objawy	Modyfikacja dawki produktu leczniczego IMDYLLTRA	Postępowanie
Stopień 4.	Wynik ICE 0 ^b (pacjent nie reaguje na bodźce i jest niezdolny do wykonania zadań w ramach oceny ICE) i (lub) stupor lub śpiączka i (lub) zagrażający życiu długotrwały napad (> 5 minut) lub powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi i (lub) rozlany obrzęk mózgu w badaniach neuroobrazowych, sztywność odmóżdżeniowa lub sztywność dekortykacyjna, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, porażenie nerwu czaszkowego VI lub triada Cushinga.	Trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego IMDYLLTRA.	- Opieka na OIT. - Rozważyć wentylację mechaniczną w celu ochrony dróg oddechowych. - Wysokie dawki kortykosteroidów, takich jak metyloprednizolon^d 1 000 mg na dobę w dawkach podzielonych, podawany dożylnie przez 3 dni. - Jeśli u pacjenta utrzymuje się neurotoksyczność stopnia ≥ 3., rozważyć powtórne badania neuroobrazowe (TK lub MRI) co 2–3 dni. - Stan padaczkowy leczyć zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce.

^a ICANS według skali klasyfikacji stopnia nasilenia opracowanej przez American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (2019).

^b Jeżeli pacjent jest wybudzalny i zdolny do przeprowadzenia oceny *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy* (ICE), należy ocenić: orientację (orientacja co do roku, miesiąca, miasta i szpitala = 4 punkty); nazywanie (nazwanie 3 przedmiotów, np. wskazanie zegarka, długopisu, guzika = 3 punkty); wykonywanie poleceń (np. „pokaż 2 palce” lub „zamknij oczy i wysuń język” = 1 punkt); pisanie (zdolność napisania standardowego zdania = 1 punkt); oraz uwagę (odliczanie wstecz od 100 co 10 = 1 punkt). Jeżeli pacjent nie reaguje na bodźce i nie jest w stanie przeprowadzić oceny ICE (ICANS stopnia 4.) = 0 punktów.

^c Wznowienie leczenia produktem leczniczym IMDYLLTRA po opóźnieniu podania dawki, patrz tabela 3.

^d Stopniowo zmniejszać dawkę steroidów zgodnie z wytycznymi standardów opieki.

TK = tomografia komputerowa; EEG = elektroencefalogram; OIT = oddział intensywnej terapii; MRI = obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

Neutropenia i inne działania niepożądane

Neutropenię oraz inne działania niepożądane należy leczyć zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w tabeli 6.

Tabela 6. Zalecane przerwy w podawaniu produktu leczniczego IMDYLLTRA w przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych^{a,b}

Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja dawki ^b
Neutropenia (patrz punkt 4.4)	Stopnie 1. i 2.	Przerwa w leczeniu nie jest wymagana.
	Stopień 3.	Przerwać podawanie produktu leczniczego IMDYLLTRA na co najmniej 3 dni oraz do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 2., a następnie wznowić leczenie produktem leczniczym IMDYLLTRA. Rozważyć zastosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).
	Stopień 4.	- Przerwać podawanie produktu leczniczego IMDYLLTRA na co najmniej 3 dni oraz do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 2., a następnie wznowić leczenie produktem leczniczym IMDYLLTRA. - Jeżeli zdarzenie utrzymuje się > 7 dni lub nastąpi nawrót zdarzenia stopnia 4., należy trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego IMDYLLTRA. Rozważyć zastosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).
Hepatotoksyczność (patrz punkt 4.4) ^c	Stopień 3. Zwiększona aktywność ALT lub AST bądź podwyższone stężenie bilirubiny	Wstrzymać leczenie produktem leczniczym IMDYLLTRA do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1.
	Stopień 4. Zwiększona aktywność ALT lub AST bądź podwyższone stężenie bilirubiny	Trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego IMDYLLTRA.
	AST lub ALT $> 3 \times$ GGN z bilirubiną całkowitą $> 2 \times$ GGN przy braku innych przyczyn	Trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego IMDYLLTRA.
Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.8)	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego IMDYLLTRA do czasu powrotu do stopnia ≤ 1. lub stanu wyjściowego. Rozważyć trwale przerwanie stosowania, jeżeli działanie niepożądane nie ustąpi w ciągu 28 dni. Rozważyć trwale przerwać stosowanie w przypadku zdarzeń stopnia 4.

^a Nasilenie według klasyfikacji NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 5.0.

^b Wznowienie leczenia produktem leczniczym IMDYLLTRA po opóźnieniu podania dawki, patrz tabela 3.

^c W przypadku pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych w momencie rozpoczęcia badania, do oceny hepatotoksyczności należy stosować wielokrotności wartości wyjściowych.

ALT = aminotransferaza alaninowa; AST = aminotransferaza asparaginianowa; GGN = górna granica normy

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Produkt leczniczy IMDYLLTRA nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania dla pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy IMDYLLTRA nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono istotnego zastosowania produktu leczniczego IMDYLLTRA w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca.

Sposób podawania

Produkt leczniczy IMDYLLTRA jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Produkt leczniczy IMDYLLTRA należy najpierw poddać rekonstytucji, a następnie dodatkowo rozcieńczyć przed podaniem w infuzji dożylniej.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Do podania produktu leczniczego IMDYLLTRA można użyć tej samej linii infuzyjnej, której użyto do premedykacji. Pomiędzy podaniem jednocześnie stosowanych produktów leczniczych a podaniem produktu IMDYLLTRA należy przepłukać linię infuzyjną.

Całą zawartość produktu leczniczego IMDYLLTRA należy podać w postaci infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę, o stałej szybkości przepływu przy użyciu pompy infuzyjnej (patrz tabela 7). Pompa infuzyjna powinna posiadać funkcję programowania, blokadę, powinna być wykonana z materiału nieelastomerowego oraz wyposażona w alarm.

Linie infuzyjną należy napęlić roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań ALBO przygotowanym produktem leczniczym IMDYLLTRA.

Po zakończeniu infuzji produktu leczniczego IMDYLLTRA linię dożylniej infuzji należy przepłukać przez 3–5 minut roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Tabela 7. Informacje dotyczące podawania tarlatamabu

Czas trwania infuzji dla 250 ml produktu podawanego dożylnie	Szybkość infuzji (ml/h)
1 godzina	250 ml/h

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

Podawanie tarlatamabu wiązało się z występowaniem CRS, w tym zdarzeń zagrażających życiu i zakończonych zgonem; patrz punkt 4.8. CRS może być związany z występowaniem objawów takich jak gorączka, niedociśnienie, hipoksja, zmęczenie, tachykardia, ból głowy, dreszcze, nudności oraz wymioty.

Pacjentów oraz ich opiekunów należy poinformować o możliwości wystąpienia CRS po wypisie ze szpitala oraz poinstruować, aby w przypadku pojawienia się jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych niezwłocznie zgłosili się po pomoc medyczną.

Tarlatamab należy podawać w placówce ochrony zdrowia wyposażonej w środki umożliwiające monitorowanie oraz leczenie CRS. Przed rozpoczęciem infuzji należy upewnić się, że pacjenci mają prawidłową objętość płynów w organizmie. Podczas rozpoczynania leczenia tarlatamabem pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia CRS istotne jest rozpoczęcie leczenia tarlatamabem od zalecanej dawki początkowej podanej w tabeli 1.

W przypadku wystąpienia CRS należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 4.

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

Podawanie tarlatamabu wiązało się z występowaniem ICANS, w tym zdarzeń zagrażających życiu i zakończonych zgonem; patrz punkt 4.8. ICANS może wystąpić nawet kilka tygodni po podaniu tarlatamabu. Działania niepożądane, które mogą być związane z ICANS, obejmują ból głowy, encefalopatię, splątanie, majaczenie, napady padaczkowe, ataksję, neurotoksyczność oraz drżenie. Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ICANS podczas leczenia tarlatamabem.

Pacjentów oraz ich opiekunów należy poinformować o możliwości wystąpienia ICANS po wypisie ze szpitala oraz poinstruować, aby w przypadku pojawienia się jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych niezwłocznie zgłosili się po pomoc medyczną.

W przypadku wystąpienia ICANS należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 5.

Neutropenia

Podawanie tarlatamabu wiązało się z występowaniem neutropenii; patrz punkt 4.8. Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych neutropenii podczas leczenia tarlatamabem.

W przypadku wystąpienia neutropenii należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 6.

Zakażenia

U pacjentów leczonych tarlatamabem zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym zagrażające życiu oraz śmiertelne. Do najczęstszych zakażeń należą zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, COVID-19, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg oddechowych, zakażenie Candida, kandydoza jamy ustnej oraz nieżył nosa i gardła.

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń zarówno przed rozpoczęciem, jak i w trakcie leczenia tarlatamabem.

Nadwrażliwość

U pacjentów leczonych tarlatamabem zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym rzadkie ciężkie zdarzenia. Objawy kliniczne reakcji nadwrażliwości mogą obejmować między innymi wysypkę oraz skurcz oskrzeli. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji nadwrażliwości podczas leczenia tarlatamabem i postępować zgodnie z zaleceniami klinicznymi. Należy rozważyć wstrzymanie lub trwale zaprzestanie leczenia tarlatamabem w zależności od nasilenia działań niepożądanych; patrz tabela 6 w zakresie postępowania w przypadku innych działań niepożądanych.

Hepatotoksyczność

Podawanie tarlatamabu wiązało się z występowaniem zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych. Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych może wystąpić z jednoczesnym CRS lub bez niego.

Przed rozpoczęciem leczenia tarlatamabem oraz zgodnie z wskazaniami klinicznymi należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych i poziom bilirubiny. W przypadku potencjalnych toksyczności należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 6.

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja

U kobiet w wieku rozrodczym należy potwierdzić status ciąży przed rozpoczęciem leczenia tarlatamabem. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 2 miesiące od ostatniej dawki tarlatamabu (patrz punkt 4.6).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę co oznacza, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,04 mg polisorbatu 80 w każdej fiole 1 mg i 0,2 mg w każdej fiole 10 mg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Rozpoczęcie leczenia tarlatamabem powoduje przemijające uwalnianie cytokin, które może prowadzić do zahamowania aktywności enzymów CYP450 i w konsekwencji do zwiększenia ekspozycji na jednocześnie stosowane substraty CYP. Pacjentów otrzymujących jednocześnie substraty enzymów CYP450, w szczególności leki o wąskim indeksie terapeutycznym, należy monitorować pod kątem wystąpienia znanych działań niepożądanych. W razie potrzeby należy dostosować dawkę produktu leczniczego jednoczesnego stosowania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 2 miesięcy po zakończeniu leczenia tarlatamabem.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tarlatamabu u kobiet w ciąży.

Badanie toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzone u myszy z zastosowaniem mysiego odpowiednika cząsteczki muS757 wykazało przenikanie muS757 przez łożysko (patrz punkt 5.3). Ze względu na mechanizm działania i potencjalne wystąpienie działań niepożądanych (takich jak CRS) po ekspozycji na tarlatamab, tarlatamab może wywierać szkodliwe działanie na płód w przypadku podawania kobietom w ciąży (patrz punkt 5.1).

Tarlatamab nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

U kobiet w wieku rozrodczym należy potwierdzić status ciąży przed rozpoczęciem leczenia tarlatamabem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tarlatamab przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ wiele produktów leczniczych, w tym przeciwciała, może przenikać do mleka ludzkiego, nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i niemowląt. Podczas leczenia tarlatamabem i przez co najmniej 2 miesiące od podania ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ tarlatamabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na możliwość wystąpienia działań neurologicznych związanych z ICANS po infuzji tarlatamabu, produkt leczniczy tarlatamab może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych pacjentów należy poinstruować, aby powstrzymali się od prowadzenia pojazdów oraz wykonywania niebezpiecznych prac lub czynności, takich jak obsługa ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn, do czasu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego IMDYLLTRA oceniono u 473 pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (SCLC), którzy otrzymali docelową dawkę tarlatamabu wynoszącą 10 mg w monoterapii w ramach badań klinicznych.

Najczęściej występujące działania niepożądane to: CRS (56,7%), zmniejszony apetyt (36,4%), gorączka (31,9%), dysgeuzja (31,3%), zaparcia (30,4%), niedokrwistość (30,0%), zmęczenie (29,8%), nudności (24,9%), astenia (19,0%), neutropenia (16,9%), hiponatremia (16,7%), ból głowy (16,3%), limfopenia (15,6%).

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane to CRS (19,7%) i gorączka (4,7%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych opiera się na zbiorczych danych pochodzących z jednego badania klinicznego fazy I, jednego badania klinicznego fazy II i jednego badania klinicznego fazy III, w których wzięło udział 473 pacjentów. Średni czas trwania ekspozycji wynosił 18,0 tygodnia (zakres: od 0,1 do 175,1 tygodnia).

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Kategorie częstości występowania zdefiniowano jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej według stopnia ciężkości.

Tabela 8. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie	Stopień ≥ 3 .
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często	Często
	Neutropenia ^{a, c}	Bardzo często	Często
	Limfopenia ^b	Bardzo często	Bardzo często
	Trombocytopenia	Często	Niezbyt często
	Leukopenia	Często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia	Bardzo często	Niezbyt często
	Nudności	Bardzo często	Niezbyt często
	Wymioty	Bardzo często	Niezbyt często
	Biegunka	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często	Niezbyt często
	Zmęczenie	Bardzo często	Często
	Astenia	Bardzo często	Często
	Dreszcze	Często	Nie zgłoszono
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin ^c	Bardzo często	Często
Badania diagnostyczne	Masa ciała obniżona	Bardzo często	Często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	Często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Często	Często
	Zmniejszona liczba białych krwinek	Często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Bardzo często	Często
	Hiponatremia	Bardzo często	Często
	Hipokaliemia	Bardzo często	Często
	Hipomagnezemia	Często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Mialgia	Często	Nie zgłoszono

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie	Stopień ≥ 3.
Zaburzenia układu nerwowego	Dysgeuzja	Bardzo często	Nie zgłoszono
	Ból głowy	Bardzo często	Nie zgłoszono
	Zawroty głowy	Często	Nie zgłoszono
	Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego ^c	Często	Niezbyt często
	Drżenie	Często	Nie zgłoszono
	Neurotoksyczność	Niezbyt często	Nie zgłoszono
	Napad	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ataksja	Niezbyt często	Niezbyt często
	Encefalopatia	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania	Często	Niezbyt często
	Majaczenie	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Bardzo często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Bardzo często	Niezbyt często
	Wysypka	Często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	Często	Często
	Nadciśnienie	Często	Często

^a Obejmuje obniżoną liczbę neutrofilów.

^b Obejmuje obniżoną liczbę limfocytów.

^c Dodatkowe informacje podano w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

W badaniach klinicznych z zebranymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa od 473 pacjentów z SCLC otrzymujących produkt leczniczy IMDYLLTRA w dawce 1 mg jako pierwszą dawkę oraz 10 mg jako drugą dawkę i kolejne dawki, CRS wystąpił u 56,7% pacjentów, stopnia 1. u 39,3%, stopnia 2. u 15,4% pacjentów, stopnia 3. u 1,7% pacjentów i stopnia 4. u 0,2% pacjentów. Poważne zdarzenia CRS odnotowano u 19,7% pacjentów. Po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego IMDYLLTRA u 41,4% pacjentów wystąpił CRS dowolnego stopnia, a po podaniu drugiej dawki CRS dowolnego stopnia wystąpił u 34,0% pacjentów. Większość zdarzeń CRS wystąpiła po podaniu dwóch pierwszych dawek, a u 8,5% pacjentów CRS wystąpił po podaniu trzeciej dawki lub później. Po podaniu infuzji w dniu 1. u 13,7% pacjentów wystąpił CRS stopnia ≥ 2. Po podaniu infuzji w dniu 8. u 4,4% pacjentów wystąpił CRS stopnia ≥ 2. Mediana czasu od podania ostatniej dawki produktu leczniczego IMDYLLTRA do pierwszego wystąpienia CRS wyniosła 15,9 godziny (zakres: od 9,0 do 26,5 godziny). W przypadku zdarzeń stopnia 1., które uległy nasileniu do stopnia 2. lub wyższego, mediana czasu od wystąpienia zdarzenia stopnia 1. do zdarzeń stopnia 2. lub wyższego wyniosła 22,1 godziny (zakres międzykwartylowy: 8,5–31,6 godziny). Zespół uwalniania cytokin doprowadził do przerwania leczenia i (lub) modyfikacji dawki u 2,1% pacjentów oraz do zaprzestania leczenia tarlatamabem u 0,6% pacjentów.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano przypadki CRS zakończone zgonem.

Informacje dotyczące postępowania klinicznego w przypadku CRS znajdują się w punkcie 4.4.

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

Tarlatamab może powodować ICANS, w tym zdarzenia zagrażające życiu lub zakończone zgonem.

W badaniach klinicznych, w których zebrano dane dotyczące bezpieczeństwa od 473 pacjentów z SCLC otrzymujących produkt leczniczy IMDYLLTRA w dawce 10 mg, ICANS odnotowano u 4,7% pacjentów. Mediana czasu od podania pierwszej dawki produktu leczniczego IMDYLLTRA do pierwszego wystąpienia ICANS wyniosła 9,0 dnia (zakres: od 2 do 13 dni). Mediana czasu do ustąpienia objawów ICANS wynosiła 4 dni (zakres międzykwartyłowy: od 2 do 8 dni).

Informacje dotyczące postępowania klinicznego w przypadku ICANS znajdują się w punkcie 4.4.

Neutropenia

W badaniach klinicznych, w których zebrano dane dotyczące bezpieczeństwa od 473 pacjentów z SCLC otrzymujących produkt leczniczy IMDYLLTRA w dawce 10 mg, neutropenia wystąpiła u 16,9% pacjentów, w tym u 8,2% pacjentów były to zdarzenia stopnia 3. lub 4. Mediana czasu od podania pierwszej dawki produktu leczniczego IMDYLLTRA do pierwszego wystąpienia neutropenii wyniosła 43 dni (zakres: od 29 do 109 dni). Neutropenia prowadząca do przerwania podawania dawki wystąpiła u 34,9% pacjentów, ale nie spowodowała zaprzestania leczenia. Leczenie G-CSF było konieczne u 6% pacjentów.

Informacje dotyczące postępowania klinicznego w przypadku neutropenii znajdują się w punkcie 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych oceniano podawanie dawek do 100 mg co 2 tygodnie i 200 mg co 3 tygodnie. W przypadku przedawkowania należy ściśle monitorować pacjenta pod kątem działań niepożądanych i leczyć go objawowo, a także w razie potrzeby zastosować środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FX33

Mechanizm działania

Tarlatamab jest dwuswoistym przeciwciałem angażującym limfocyty T przeciwko ligandowi delta-podobnemu 3 (ang. *delta-like ligand 3*, DLL3), które wiąże się z białkiem DLL3 ulegającym ekspresji na powierzchni komórek nowotworowych oraz białkiem CD3 ulegającym ekspresji na powierzchni limfocytów T. Dwuswoiste wiązanie tarlatamabu z limfocytami T i komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję DLL3 powoduje aktywację limfocytów T, wytwarzanie cytokin zapalnych i uwalnianie białek cytotoksycznych, co prowadzi do ukierunkowanej lizy komórek nowotworowych.

Działanie farmakodynamiczne

Odpowiedź farmakodynamiczna po pojedynczej infuzji tarlatamabu charakteryzowała się redystrybucją i aktywacją limfocytów T oraz przejściowym wzrostem stężenia cytokin. Obwodowa redystrybucja limfocytów T (tj. adhezja limfocytów T do śródbłonna naczyń krwionośnych i (lub) transmigracja do tkanki) występowała w ciągu 24 godzin po podaniu dawki początkowej 1 mg tarlatamabu w dniu 1. Liczba limfocytów T zmniejszyła się w ciągu 6 godzin po zakończeniu infuzji i powracała do wartości wyjściowych u większości pacjentów przed kolejną infuzją w dniu 8.

Po podaniu dawki początkowej 1 mg tarlatamabu w dniu 1. nastąpiło przejściowe zwiększenie stężenia cytokin IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ i TNF- α w surowicy. Stężenia cytokin osiągały wartości maksymalne w ciągu pierwszych 2 dni od rozpoczęcia infuzji tarlatamabu i zazwyczaj powracały do wartości wyjściowych przed kolejną infuzją w dniu 8. W kolejnych cyklach leczenia zwiększenie stężenia cytokin występowało u mniejszej liczby pacjentów i było mniej intensywne w porównaniu z początkową infuzją w dniu 1.

Immunogenność

Często wykrywano przeciwciała przeciwlekowe (ang. *anti-drug antibodies*, ADA). Nie zaobserwowano wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania, jednak dostępne dane są nadal ograniczone.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie DeLLphi-304

Skuteczność produktu leczniczego IMDYLLTRA badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu otwartym fazy III (badanie DeLLphi-304). Do badania kwalifikowano pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (SCLC) z progresją choroby po zastosowaniu jednego schematu leczenia opartego na związkach platyny. W regionach, w których standardowe leczenie pierwszej linii pacjentów z rozpoznaniem choroby w stadium rozsiewu obejmowało chemioterapię opartą na związkach platyny w skojarzeniu z inhibitorem PD-(L)1, pacjenci musieli wykazywać nieskuteczność inhibitora PD-(L)1 w ramach leczenia pierwszej linii lub nie kwalifikować się do leczenia inhibitorem PD-(L)1. Ponadto pacjenci musieli wykazywać stan sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) wynoszący 0–1 oraz co najmniej jedną zmianę mierzalną zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST w wersji 1.1). Z badania wykluczono pacjentów z objawowymi przerzutami do mózgu lub czynnym niedoborem odporności.

Łącznie do badania włączono 509 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy IMDYLLTRA lub standard chemioterapii. 254 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt leczniczy IMDYLLTRA w dawce początkowej 1 mg w dniu 1. cyklu 1., a następnie 10 mg w dniach 8., 15. a następnie co 2 tygodnie w cyklu 28-dniowym, do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Stosowany standard chemioterapii obejmował topotekan ($n = 185$), lurbinectedynę ($n = 47$) lub amrubicynę ($n = 23$). Randomizacja była stratyfikowana z uwzględnieniem wcześniejszej ekspozycji na anty-PD-(L)1 (tak vs. nie), wrażliwości na leczenie platyną (okres wolny od chemioterapii ≥ 180 dni, < 180 do ≥ 90 dni lub < 90 dni), obecności (wcześniejszej lub obecnej) przerzutów do mózgu (tak vs. nie) oraz rodzaju standardowej chemioterapii (topotekan/amrubicyna vs. lurbinectedyna). Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Oceny guza przeprowadzano co 6 tygodni przez pierwsze 48 tygodni, a następnie co 12 tygodni.

Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyka choroby badanej populacji były następujące: mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: od 20 do 86 lat); 41,3% w wieku od 65 do 74 lat; 10,8% w wieku 75 lat lub starszych; 69% mężczyzn; 57,2% rasy białej i 40,1% rasy azjatyckiej; u 32% pacjentów wyjściowy stan sprawności wg skali ECOG PS wynosił 0, a u 67,2% ECOG PS wynosił 1; w momencie rozpoczęcia badania 91% pacjentów miało chorobę przerzutową, 44,8% miało przerzuty do mózgu; 35,2% miało przerzuty do wątroby. 68,8% pacjentów stanowili byli palacze; 20,6%

stanowili obecni palacze, a 10,6% nigdy nie paliło tytoniu. Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą linię chemioterapii opartej na związkach platyny (zakres: od 1 do 3 linii); 97,6% pacjentów otrzymało wcześniej jedną linię leczenia; 70,7% pacjentów otrzymało wcześniej terapię anty-PD-(L)1; 223 pacjentów (43,8%) miało okres wolny od chemioterapii wynoszący < 90 dni od zakończenia leczenia pierwszej linii opartej na związkach platyny, podczas gdy 286 pacjentów (56,2%) miało okres wolny od chemioterapii wynoszący $\geq$ 90 dni.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas przeżycia do progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) według oceny badacza zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST w wersji 1.1) oraz wybrane wyniki zgłaszane przez pacjentów. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) według oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1.

Mediana cykli leczenia pacjentów leczonych produktem leczniczym IMDYLLTRA wyniosła 5 (zakres: od 1 do 19 cykli) a mediana cykli leczenia standardem chemioterapii wyniosła 4 (zakres: od 1 do 21 cykli).

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w tabeli 9 i na rycinie 1. Mediana (95% CI) czasu obserwacji dla OS wyniosła 11,2 miesiąca (10,4; 12,1) w grupie otrzymującej tarlatamab i 11,7 miesiąca (10,6; 12,3) w grupie otrzymującej standardową chemioterapię. Mediana (95% CI) czasu obserwacji dla PFS wyniosła 11,0 miesiąca (8,5; 11,2) dla tarlatamabu i 9,7 miesiąca (8,4; 11,1) dla standardowej chemioterapii.

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z SCLC w badaniu DeLLphi-304

Parametr skuteczności	IMDYLLTRA (N = 254)	Standardowe leczenie (N = 255)
Przeżycie całkowite (OS)		
Zgony (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Mediana ^a w miesiącach (95% CI)	13,6 (11,1; NE)	8,3 (7,0; 10,2)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,60 (0,47; 0,77)	
Wartość p (stratyfikowany test <i>log-rank</i>)	< 0,001	
Czas przeżycia do progresji choroby (PFS) ^c		
Zdarzenia (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Mediana ^a w miesiącach (95% CI)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,72 (0,59; 0,88)	
Wartość p (stratyfikowany test <i>log-rank</i>)	< 0,001	
Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) ^c		
ORR, %	35,0	20,4

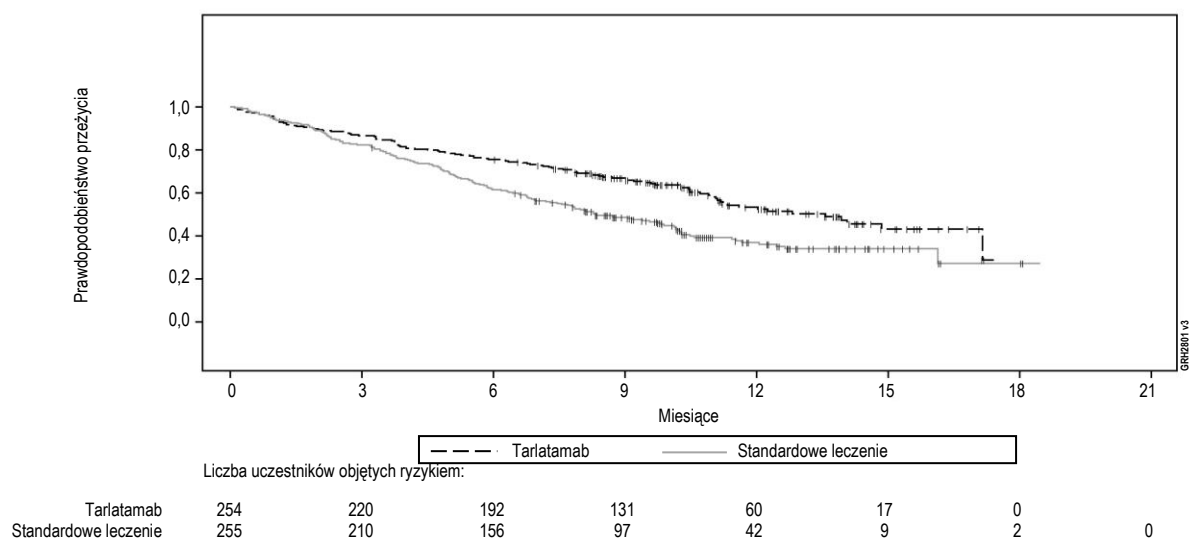
^a Według oszacowań Kaplana-Meiera.

^b Współczynnik ryzyka oparty na stratyfikowanym modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.

^c PFS, ORR na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1.

CI = Przedział ufności; N = liczba; NE = nie do oszacowania

Rycina 1. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (zestaw analiz ITT)



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań dotyczących tarlatamabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzono analizy farmakokinetyczne (PK) tarlatamabu w populacji dorosłych pacjentów ($n = 702$) z wcześniej leczonym zaawansowanym SCLC w celu scharakteryzowania czasowych zmian stężenia tarlatamabu w surowicy po podaniu dożylnym, ilościowego określenia zmienności międzyosobniczej oraz oceny wpływu zmiennych towarzyszących specyficznych dla poszczególnych pacjentów na parametry PK tarlatamabu.

Maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}), minimalne stężenie w surowicy (C_{trough}) oraz pole pod krzywą stężenia w surowicy w funkcji czasu w stanie stacjonarnym (AUC_{tau}) tarlatamabu wzrastały proporcjonalnie do dawki w badanym zakresie dawek od 1 mg do 100 mg co 2 tygodnie (Q2W; do 10-krotności zalecanej dawki). Przybliżony stan stacjonarny ekspozycji na tarlatamab w surowicy osiągnięto do 15. dnia cyklu 2.

Dystrybucja

Typowa wartość (CV% między uczestnikami) centralnej objętości dystrybucji wynosi 3,23 l (38%), a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 8,19 l, zgodnie z szacunkami opartymi na analizie farmakokinetycznej populacji.

Metabolizm

Szlak metaboliczny tarlatamabu nie został scharakteryzowany. Podobnie jak inne leki białkowe, tarlatamab ulega rozkładowi do małych peptydów i aminokwasów poprzez szlaki kataboliczne.

Eliminacja

Klirens ogólnoustrojowy (CV% międzyosobniczy) wynosił 0,728 l/dobę (34%), a końcowy okres półtrwania wynosił około 10,6 dnia u pacjentów z SCLC, zgodnie z szacunkami opartymi na analizie farmakokinetycznej populacji.

Szczególne populacje pacjentów

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w klirensie tarlatamabu w zależności od wieku (zakres: 20–86 lat), masy ciała (zakres: 35–149 kg), płci, rasy, łagodnej lub umiarkowanej niewydolności nerek ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min}$) lub łagodnej niewydolności wątroby (bilirubina całkowita $\leq$ górna granica normy (GGN) i $\text{AST} > \text{GGN}$). Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, a dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie są dostępne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących genotoksyczności ani rakotwórczości tarlatamabu.

Zaburzenie płodności

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ tarlatamabu na płodność.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Badanie toksycznego wpływu na rozród przeprowadzone na myszach z użyciem mysiego odpowiednika cząsteczki muS757 wykazało przenikanie muS757 przez łożysko oraz brak toksyczności dla zarodków i płodów oraz teratogenności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Kwas glutaminowy

Sacharoza

Polisorbat 80 (E433)

Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)

Roztwór (stabilizator)

Kwas cytrynowy jednowodny (E330)

Lizyny chlorowodorek

Polisorbat 80 (E433)

Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak znanych niezgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata.

Rozcieńczony roztwór do infuzji dożylniej (worek infuzyjny)

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas użytkowania przez 28 dni w temperaturze od 2°C do 8°C oraz przez 8 godzin w temperaturze od 20°C do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, to za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik i zwykle nie powinny one być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rekonstytucja i rozcieńczenie odbyły się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy IMDYLLTRA jest dostępny w dwóch konfiguracjach opakowań. Każde opakowanie IMDYLLTRA zawiera 1 fiolkę z proszkiem do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji oraz 2 fiołki roztworu (stabilizatora).

IMDYLLTRA 1 mg proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji

- 1 mg proszku tarlatamabu w fiołce ze szkła typu 1, z elastomerowym korkiem, aluminiowym zamknięciem i szarą nakrętką typu *flip-off*
- 7 ml roztworu w fiołce ze szkła typu 1, z elastomerowym korkiem, aluminiowym zamknięciem i białą nakrętką typu *flip-off*

IMDYLLTRA 10 mg proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji

- 10 mg proszku tarlatamabu w fiołce ze szkła typu 1, z elastomerowym korkiem, aluminiowym zamknięciem i pomarańczową nakrętką typu *flip-off*
- 7 ml roztworu w fiołce ze szkła typu 1, z elastomerowym korkiem, aluminiowym zamknięciem i białą nakrętką typu *flip-off*

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie w warunkach aseptycznych

Podczas przygotowywania roztworu do infuzji należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki, ponieważ fiołki z tarlatamabem nie zawierają środków konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym.

Inne instrukcje

- **Rekonstytucja produktu leczniczego IMDYLLTRA odbywa się przy użyciu wody do wstrzykiwań. Do rekonstytucji produktu leczniczego IMDYLLTRA nie należy używać roztworu (stabilizatora).** Roztwór (stabilizator) służy do pokrycia worka infuzyjnego przed dodaniem produktu leczniczego IMDYLLTRA po rekonstytucji, aby zapobiec adsorpcji produktu leczniczego IMDYLLTRA do worków infuzyjnych i zestawu do infuzji.
- Wykazano, że worki infuzyjne wykonane z octanu etylowinyłu (EVA), poliolefiny i polichlorku winyłu (PVC) są zgodne z tarlatamabem w określonych warunkach podawania.

- Wykazano, że materiały, z których wykonane są linie infuzyjne i cewniki, składające się z poliolefiny, PVC i poliuretanu, są zgodne z tarlatamabem w określonych warunkach podawania.
- Nie zaleca się stosowania zamkniętych systemów transferu leku (ang. *Closed System Transfer Device*, CSTD) ze względu na potencjalne ryzyko błędu w podawaniu leków. Nie przeprowadzono badań zgodności adapterów do fiolek CSTD z produktem leczniczym IMDYLLTRA.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Rekonstytucja tarlatamabu

Tabela 10. Wymagana ilość wody do wstrzykiwań w celu rekonstytucji produktu leczniczego IMDYLLTRA^a

Moc produktu leczniczego IMDYLLTRA w fiolece	Ilość wody do wstrzykiwań wymagana do rekonstytucji produktu leczniczego IMDYLLTRA	Stężenie końcowe
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Każda fiołka zawiera nadmiar produktu, aby po rekonstytucji można było pobrać 1,1 ml (fiołka 1 mg) lub 4,2 ml (fiołka 10 mg) i zapewnić podanie produktu w stężeniu zgodnym z podanym na etykiecie fiołki.

1. Przenieść wymaganą ilość wody do wstrzykiwań (patrz tabela 10) do fiołki z tarlatamabem, aby uzyskać stężenie końcowe tarlatamabu wynoszące 0,9 mg/ml (fiołka 1 mg) lub 2,4 mg/ml (fiołka 10 mg). Wodę należy wprowadzać wzdłuż ścianek fiołki produktu IMDYLLTRA, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek.
 - **Do rekonstytucji produktu leczniczego IMDYLLTRA nie należy używać roztworu (stabilizatora).**
2. Delikatnie wymieszać zawartość. **Nie wstrząsać.**
3. Sprawdzić wzrokowo, czy roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego. **Nie** używać, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe.

Przygotowanie worka infuzyjnego z produktem leczniczym IMDYLLTRA

Tabela 11. Instrukcja przygotowania do 1-godzinnej infuzji

Moc produktu leczniczego IMDYLLTRA w fiolece	Dawka produktu leczniczego IMDYLLTRA	Objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, którą należy pobrać z worka infuzyjnego	Objętość roztworu (stabilizatora) do dodania do worka infuzyjnego	Objętość IMDYLLTRA po rekonstytucji do dodania do worka infuzyjnego
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Uwaga: stężenia końcowe dla fiołek z różnymi mocami produktu leczniczego NIE są takie same po rekonstytucji.

1. Należy użyć worek infuzyjny wstępnie wypełniony 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
2. Pobrać wymaganą objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań z wstępnie wypełnionego worka infuzyjnego i usunąć (patrz tabela 11). Należy zignorować nadmiar objętości roztworu w worku infuzyjnym.
3. Dodać roztwór (stabilizator).
 - Aby pokryć worek infuzyjny, należy przelać 13 ml roztworu (stabilizatora) do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
 - Delikatnie wymieszać zawartość worka, unikając powstawania piany. **Nie wstrząsać.**

4. Dodać produkt leczniczy IMDYLLTRA po rekonstytucji.
 - Przenieść wymaganą objętość produktu leczniczego IMDYLLTRA po rekonstytucji do stabilizowanego worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań oraz roztwór (stabilizator). Patrz tabela 11.
 - Delikatnie wymieszać zawartość worka, unikając powstawania piany. **Nie wstrząsać.**
5. Usunąć powietrze z worka infuzyjnego za pomocą pustej strzykawki, aby uniknąć powstawania piany.
6. Napęlić linię infuzyjną roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub gotowym produktem z worka infuzyjnego.

Czas przechowywania określony w punkcie 6.3 obejmuje całkowity dopuszczalny liczony czas od momentu rekonstytucji pierwszej fiolki do zakończenia podawania. Po wyjęciu z lodówki należy pozostawić worek infuzyjny do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej i podać rozcieńczony roztwór produktu leczniczego IMDYLLTRA dożylnie w dopuszczalnym czasie przechowywania w temperaturze pokojowej (wliczając czas podawania). Jeśli przygotowany w worku infuzyjnym roztwór tarlatamabu nie zostanie podany w wyznaczonym czasie i w wyznaczonej temperaturze, należy go wyrzucić; nie należy go ponownie przechowywać w lodówce.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego IMDYLLTRA w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu poinformowanie pacjentów/opiekunów o ważnych zidentyfikowanych zagrożeniach związanych z zespołem uwalniania cytokin (CRS) i zespołem neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) związanych ze stosowaniem produktu leczniczego IMDYLLTRA.

Podmiot odpowiedzialny dopilnuje, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy IMDYLLTRA został wprowadzany do obrotu, wszyscy pacjenci/opiekunowie, którzy mają stosować produkt leczniczy IMDYLLTRA, mieli dostęp do karty pacjenta lub otrzymali ją. Karta pacjenta zawiera następujące kluczowe informacje:

- Opis kluczowych objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołów CRS i ICANS
- Opis sytuacji, w których należy pilnie zgłosić się do lekarza lub zwrócić się o natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS lub ICANS.
- Przypomnienie, że pacjenci powinni pozostawać w pobliżu placówki opieki zdrowotnej przez 24 godziny od rozpoczęcia każdego wlewu produktu leczniczego IMDYLLTRA, w dniu 1. i w dniu 8., w towarzystwie opiekuna.
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMDYLLTRA 1 mg proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji
tarlatamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka proszku zawiera 1 mg tarlatamabu.
Po rekonstytucji z wodą do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 0,9 mg/ml tarlatamabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: sacharoza, polisorbat 80 (E433), kwas glutaminowy i sodu wodorotlenek.
Roztwór (stabilizator): kwas cytrynowy jednowodny (E330), lizyny chlorowodorek, polisorbat 80 (E433), sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.
Więcej informacji można znaleźć w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka z proszkiem
2 fiolki z roztworem (stabilizator). Dodawać wyłącznie do worka z chlorkiem sodu.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać roztworem po rekonstytucji.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2033/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

IMDYLLTRA 1 mg proszek do sporządzania koncentratu

tarlatamab

Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMDYLLTRA 10 mg proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji
tarlatamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka proszku zawiera 10 mg tarlatamabu.
Po rekonstytucji z wodą do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 2,4 mg/ml tarlatamabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: sacharoza, polisorbat 80 (E433), kwas glutaminowy i sodu wodorotlenek.
Roztwór (stabilizator): kwas cytrynowy jednowodny (E330), lizyny chlorowodorek, polisorbat 80 (E433), sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.
Więcej informacji można znaleźć w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka z proszkiem
2 fiolki z roztworem (stabilizator). Dodawać wyłącznie do worka z chlorkiem sodu.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać roztworem po rekonstytucji.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2033/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

IMDYLLTRA 10 mg proszek do sporządzania koncentratu

tarlatamab

Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOŁKA Z ROZTWOREM (STABILIZATOREM)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Roztwór (stabilizator)
IMDYLLTRA

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

7 ml

6. INNE

Dodawać wyłącznie do worka z chlorkiem sodu.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

IMDYLLTRA 1 mg proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji IMDYLLTRA 10 mg proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji tarlatamab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek IMDYLLTRA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IMDYLLTRA
3. Jak stosować lek IMDYLLTRA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IMDYLLTRA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek IMDYLLTRA i w jakim celu się go stosuje

Lek IMDYLLTRA zawiera substancję czynną tarlatamab. Należy on grupy leków zwanych lekami przeciwnowotworowymi, które działają na komórki nowotworowe.

Lek IMDYLLTRA jest stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (ang. *Small Cell Lung Cancer*, SCLC), który rozprzestrzenił się w płucach i (lub) innych częściach ciała (SCLC w stadium rozsiewu). Jest on stosowany u dorosłych pacjentów, u których rak nie odpowiadał lub przestał odpowiadać na leczenie chemioterapią zawierającą platynę.

Lek IMDYLLTRA różni się od chemioterapii. Substancja czynna leku IMDYLLTRA, tarlatamab współpracuje z układem odpornościowym pacjenta, wykrywając i niszcząc komórki drobnokomórkowego raka płuca. Działa on poprzez połączenie białka o nazwie DLL3 znajdującego się na komórkach nowotworowych oraz białka o nazwie CD3 znajdującego się na komórkach T, które są rodzajem białych krwinek. Poprzez połączenie ze sobą tych białek tarlatamab aktywuje komórki T, powodując uwalnianie przez nie substancji zabijających komórki nowotworowe.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IMDYLLTRA

Kiedy nie stosować leku IMDYLLTRA

- jeśli pacjent ma uczulenie na tarlatamab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W przypadku braku pewności, przed rozpoczęciem przyjmowania leku IMDYLLTRA należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Tarlatamab może powodować ciężkie działania niepożądane, takie jak te wymienione poniżej. W przypadku pytań przed rozpoczęciem przyjmowania leku IMDYLLTRA należy omówić to z lekarzem.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych podczas przyjmowania leku IMDYLLTRA **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką**, ponieważ może być konieczne leczenie objawów:

- **Zespół uwalniania cytokin (ang. *Cytokine Release Syndrome*, CRS) występuje, gdy organizm uwalnia do krwi substancje zwane cytokinami. CRS występuje bardzo często i może zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. Należy powiedzieć lekarzowi lub natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy CRS, w tym:**
 - gorączka,
 - duszność, trudności w oddychaniu,
 - szybkie lub nieregularne bicie serca: kołatanie serca,
 - zawroty głowy,
 - ból głowy,
 - dreszcze,
 - nudności,
 - wymioty.
- **Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS) to stan zagrażający życiu, potencjalnie śmiertelny, który wpływa na mózg i układ nerwowy. Problemy te mogą wystąpić kilka dni lub tygodni po podaniu leku IMDYLLTRA. Należy powiedzieć lekarzowi lub natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe ICANS, w tym:**
 - trudności w mówieniu,
 - utrata pamięci,
 - zmieniona lub obniżona świadomość,
 - splątanie,
 - poczucie dezorientacji lub niezdolność do jasnego myślenia (majaczenie),
 - napad,
 - utrata równowagi lub koordynacji (ataksja),
 - osłabienie lub drętwienie rąk i nóg,
 - drżenie rąk lub kończyn (drżenie),
 - ból głowy.
- **Małe stężenie neutrofilii, rodzaju białych krwinek zwalczających zakażenie (neutropenia): Należy powiedzieć lekarzowi lub natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy CRS, w tym:**
 - dreszcze lub drżenie,
 - uczucie ciepła,
 - wysoka temperatura ciała.
- **Reakcje alergiczne (nadwrażliwość), w tym nadmierne i przedłużone skurcze mięśni dróg oddechowych powodujące trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli). Należy powiedzieć lekarzowi lub natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy reakcji alergicznych, w tym:**
 - wysypka,
 - trudności w oddychaniu.

Lekarz lub pielęgniarka będą monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe tych reakcji podczas i po infuzji oraz poinformują pacjenta i jego opiekuna o objawach CRS i ICANS.

Dzieci i młodzież

Lek IMDYLLTRA nie był badany u dzieci ani młodzieży. Nie zaleca się stosowania leku IMDYLLTRA u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Lek IMDYLLTRA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i antykoncepcja

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarzki przed zastosowaniem tego leku. Leku IMDYLLTRA nie należy stosować w okresie ciąży. Powodem jest fakt, że nie są znane skutki stosowania leku IMDYLLTRA u kobiet w ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub może zajść w ciążę, lekarz lub pielęgniarzka sprawdzi, czy pacjentka jest w ciąży przed rozpoczęciem stosowania leku IMDYLLTRA.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli w trakcie leczenia lekiem IMDYLLTRA zajdzie się w ciążę. Lekarz może omówić z pacjentką potencjalne ryzyko.

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, podczas leczenia lekiem IMDYLLTRA i przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki musi stosować skuteczne środki antykoncepcyjne (kontrolę urodzeń). Należy omówić z lekarzem odpowiednie metody antykoncepcji.

Podczas leczenia lekiem IMDYLLTRA oraz przez co najmniej 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki nie należy karmić piersią. Nie wiadomo, czy składniki leku IMDYLLTRA przenikają do mleka matki. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarzki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek IMDYLLTRA może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jest to spowodowane objawami, które mogą być wywołane przez zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych wpływających na układ nerwowy, takich jak zawroty głowy, napady i splątanie po podaniu leku IMDYLLTRA, należy unikać prowadzenia pojazdów, obsługiwanie ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn oraz wykonywania niebezpiecznych zawodów lub czynności do czasu ustąpienia tych objawów.

Lek IMDYLLTRA zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek IMDYLLTRA zawiera polisorbát

Ten lek zawiera 0,04 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce 1 mg oraz 0,2 mg w każdej fiołce 10 mg. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek IMDYLLTRA

Jak będzie podawany lek IMDYLLTRA

Lek IMDYLLTRA będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w postaci wlewu dożylnego (kroplówki) trwającego ponad 1 godzinę.

Pacjent otrzyma dawkę 1 mg leku IMDYLLTRA w dniu 1. Pacjent otrzyma pełną dawkę terapeutyczną 10 mg leku IMDYLLTRA w dniu 8., dniu 15. a następnie co 2 tygodnie.

W ciągu godziny przed przyjęciem dwóch pierwszych dawek leku IMDYLLTRA pacjent otrzyma lek z grupy kortykosteroidów, który pomoże zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS. Lek zostanie podany w postaci wlewu dożylnego (kroplówki). Po przyjęciu dwóch pierwszych dawek leku IMDYLLTRA pacjent może również otrzymać płyny we wlewie dożylnym.

Lekarz określi, jak długo pacjent powinien być leczony lekiem IMDYLLTRA.

Lekarz może opóźnić lub całkowicie zaprzestać leczenia lekiem IMDYLLTRA, jeśli u pacjenta wystąpi CRS, problemy neurologiczne lub inne ciężkie działania niepożądane.

Monitorowanie po infuzji leku IMDYLLTRA

Lekarz będzie monitorować pacjenta przez 6 do 8 godzin od rozpoczęcia infuzji leku IMDYLLTRA w dniu 1. oraz w dniu 8. w placówce opieki zdrowotnej. Lekarz poinformuje pacjenta, jeśli konieczne będzie dłuższe monitorowanie. Podczas leczenia lekiem IMDYLLTRA lekarz lub pielęgniarka będą monitorować występowanie objawów CRS i działań niepożądanych wpływających na układ nerwowy, a także innych działań niepożądanych, i w razie potrzeby zastosują odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia objawów CRS lub problemów neurologicznych podczas leczenia lekiem IMDYLLTRA może być konieczna hospitalizacja.

Należy zaplanować pobyt w pobliżu placówki opieki zdrowotnej przez 24 godziny od rozpoczęcia każdej infuzji leku IMDYLLTRA w dniu 1. oraz w dniu 8. oraz zapewnić sobie opiekę osoby towarzyszącej.

W przypadku wszystkich przyszłych infuzji lekarz poinformuje pacjenta, jak długo po podaniu leku IMDYLLTRA konieczne będzie monitorowanie jego stanu zdrowia.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

- **bardzo często:** nagły i ciężki zespół zapalny z objawami takimi jak gorączka, dreszcze, niskie stężenie tlenu we krwi, ból głowy, obniżone ciśnienie krwi, nudności lub wymioty – mogą to być objawy zespołu uwalniania cytokin (CRS).
- **często:** drżenie (lub drgawki), splątanie, zaburzenia funkcji mózgu (encefalopatia), trudności w komunikacji (afazja), napady (drgawki) – mogą to być objawy zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS).

Inne możliwe działania niepożądane

Podczas stosowania leku IMDYLLTRA zgłaszano następujące inne działania niepożądane:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszony apetyt,
- gorączka,
- nieprzyjemny smak w ustach (dysgeuzja),
- zaparcia,
- zmniejszona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość),
- zmęczenie,
- mdłości (nudności),
- osłabienie fizyczne lub brak energii (astenia),
- ból głowy,
- zmniejszona liczba neutrofilów, rodzaju białych krwinek zwalczających zakażenie (neutropenia),
- zmniejszona liczba limfocytów, rodzaju białych krwinek (limfopenia),
- obniżona masa ciała,
- wymioty,
- suchy lub mokry kaszel, duszności (duszność),
- biegunka,
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej),
- swędzenie (świąd),
- zmniejszone stężenie sodu we krwi (hiponatremia),
- zmniejszone stężenie potasu we krwi (hipokaliemia).

Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej),
- zmniejszone stężenie magnezu we krwi (hipomagnezemia),
- zawroty głowy,
- wysypka,
- zmniejszona liczba płytek krwi, składników pomagających w krzepnięciu krwi (trombocytopenia),
- niskie ciśnienie krwi,
- wysokie ciśnienie krwi,
- ból mięśni (mialgia),
- zmniejszona liczba krwinek białych,
- zmniejszona liczba niektórych białych krwinek (leukopenia),
- dreszcze,
- splątanie (stan splątania),
- drżenie rąk i kończyn (drżenie),
- uczucie dezorientacji (majaczenie).

Niezbyt często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób):

- zmiana w prawidłowej aktywności układu nerwowego (neurotoksyczność),
- napad,
- utrata równowagi lub koordynacji (ataksja),
- trudności w mówieniu, utrata pamięci, zmiany osobowości (encefalopatia).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek IMDYLLTRA

Lek IMDYLLTRA będzie przechowywany przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub klinice.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarte fiolki

- Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C – 8°C).
- Nie zamrażać.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przygotowany lek IMDYLLTRA (worek infuzyjny)

- Po osiągnięciu temperatury pokojowej (20°C – 25°C) przechowywać nie dłużej niż 8 godzin.
- W przypadku przechowywania w stanie schłodzonym (2°C – 8°C) worek infuzyjny należy zużyć w ciągu 28 dni.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek IMDYLLTRA

- Substancją czynną leku jest tarlatamab.
- IMDYLLTRA 1 mg: każda fiolka zawiera 1 mg tarlatamabu. Rekonstytucja z użyciem wody do wstrzykiwań prowadzi do uzyskania końcowego stężenia tarlatamabu wynoszącego 0,9 mg/ml.
- IMDYLLTRA 10 mg: każda fiolka zawiera 10 mg tarlatamabu. Rekonstytucja z użyciem wody do wstrzykiwań prowadzi do uzyskania końcowego stężenia tarlatamabu wynoszącego 2,4 mg/ml.
- Pozostałe składniki proszku to: kwas glutaminowy, sacharoza, polisorbata 80 i sodu wodorotlenek (patrz punkt 2).
- Roztwór (stabilizator) zawiera kwas cytrynowy jednowodny, lizyny chlorowodorek, polisorbata 80, sodu wodorotlenek i wodę do wstrzykiwań (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek IMDYLLTRA i co zawiera opakowanie

IMDYLLTRA to proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji. Każde opakowanie zawiera 1 szklaną fiolkę z proszkiem i 2 fiolki z 7 ml roztworu (stabilizator).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf.: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH

Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego IMDYLLTRA obejmuje dawkę początkową 1 mg w dniu 1., a następnie 10 mg w dniach 8., 15. i co 2 tygodnie (patrz tabela 1). Produkt leczniczy IMDYLLTRA należy podawać w ciągu 1 godziny z szybkością infuzji wynoszącą 250 ml/godzinę.

Tabela 1. Zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego IMDYLLTRA

Dawka produktu leczniczego IMDYLLTRA	
Dzień 1.	1 mg
Dzień 8.	10 mg
Dzień 15. i następnie co 2 tygodnie	10 mg

Produkt leczniczy IMDYLLTRA należy najpierw poddać rekonstytucji, a następnie dodatkowo rozcieńczyć przed podaniem w infuzji dożylniej.

Poddać produkt leczniczy IMDYLLTRA rekonstytucji z użyciem wody do wstrzykiwań. Do rekonstytucji produktu leczniczego IMDYLLTRA nie należy używać roztworu (stabilizatora).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego, patrz poniżej.

Przygotowanie w warunkach aseptycznych

Podczas przygotowywania roztworu do infuzji należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki, ponieważ fiołki z tarlatamabem nie zawierają konserwantów przeciwbakteryjnych.

Inne instrukcje

- **Rekonstytucja produktu leczniczego IMDYLLTRA odbywa się przy użyciu wody do wstrzykiwań. Do rekonstytucji produktu leczniczego IMDYLLTRA nie należy używać roztworu (stabilizatora).** Roztwór (stabilizator) służy do pokrycia worka infuzyjnego przed dodaniem produktu leczniczego IMDYLLTRA po rekonstytucji, aby zapobiec adsorpcji produktu leczniczego IMDYLLTRA do worków infuzyjnych i linii infuzyjnej.
- Wykazano, że worki infuzyjne wykonane z etylowinylooctanu (EVA), poliolefiny i polichlorku winylu (PVC) są zgodne z tarlatamabem w określonych warunkach podawania.
- Wykazano, że materiały, z których wykonane są linie infuzyjne i cewniki, składające się z poliolefiny, PVC i poliuretanu, są zgodne z tarlatamabem w określonych warunkach podawania.
- Nie zaleca się stosowania zamkniętych systemów transferu leku (CSTD) ze względu na potencjalne ryzyko błędu w podawaniu leków. Nie przeprowadzono badań zgodności adapterów do fiolek CSTD z produktem leczniczym IMDYLLTRA.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Rekonstytucja tarlatamabu

Tabela 2. Wymagana ilość wody do wstrzykiwań w celu rekonstytucji produktu leczniczego IMDYLLTRA^a

Moc produktu leczniczego IMDYLLTRA w fiolece	Ilość wody do wstrzykiwań wymagana do rekonstytucji produktu leczniczego IMDYLLTRA	Stężenie końcowe
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Każda fiołka zawiera nadmiar produktu, aby po rekonstytucji można było pobrać 1,1 ml (fiołka 1 mg) lub 4,2 ml (fiołka 10 mg) i zapewnić podanie produktu w stężeniu zgodnym z podanym na etykiecie fiołki.

1. Przenieść wymaganą ilość wody do wstrzykiwań (patrz tabela 2) do fiołki z tarlatamabem, aby uzyskać stężenie końcowe tarlatamabu wynoszące 0,9 mg/ml (fiołka 1 mg) lub 2,4 mg/ml (fiołka 10 mg). Wodę należy kierować wzdłuż ścianek fiołki IMDYLLTRA, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek.
 - **Do rekonstytucji produktu leczniczego IMDYLLTRA nie należy używać roztworu (stabilizatora).**
2. Delikatnie wymieszać zawartość. **Nie wstrząsać.**
3. Sprawdzić wzrokowo, czy roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego. **Nie** używać, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe.

Przygotowanie worka infuzyjnego z produktem leczniczym IMDYLLTRA

Tabela 3. Instrukcja przygotowania do 1-godzinnej infuzji

Moc produktu leczniczego IMDYLLTRA w fiolece	Dawka produktu leczniczego IMDYLLTRA	Objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, którą należy pobrać z worka infuzyjnego	Objętość roztworu (stabilizatora) do dodania do worka infuzyjnego	Objętość tarlatamabu po rekonstytucji do dodania do worka infuzyjnego
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Uwaga: stężenia końcowe dla fiolek z różną mocą produktu leczniczego NIE są takie same po rekonstytucji.

1. Należy użyć worek infuzyjny wstępnie wypełniony 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
2. Pobrać wymaganą objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań z wstępnie wypełnionego worka infuzyjnego i wyrzucić (patrz tabela 3). Należy zignorować nadmiar roztworu w worku infuzyjnym.
3. Dodać roztwór (stabilizator).
 - Aby pokryć worek infuzyjny, należy przelać 13 ml roztworu (stabilizatora) do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
 - Delikatnie wymieszać zawartość worka, aby uniknąć powstawania piany. **Nie wstrząsać.**
4. Dodać produkt leczniczy IMDYLLTRA po rekonstytucji.
 - Przenieść wymaganą objętość produktu leczniczego IMDYLLTRA po rekonstytucji do stabilizowanego worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań oraz roztwór (stabilizator). Patrz tabela 3.
 - Delikatnie wymieszać zawartość worka, aby uniknąć powstawania piany. **Nie wstrząsać.**
5. Usunąć powietrze z worka infuzyjnego za pomocą pustej strzykawki, aby uniknąć powstawania piany.
6. Napełnić linię infuzyjną roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań albo przygotowanym produktem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Sposób podawania

Do podania produktu leczniczego IMDYLLTRA można użyć tej samej linii infuzyjnej, której użyto do premedykacji. Należy przepłukać linię infuzyjną między podaniem produktu leczniczego stosowanego jednocześnie a produktem leczniczym IMDYLLTRA.

Całą zawartość tarlatamabu należy podać w postaci infuzji dożylną trwającą 1 godzinę, o stałym przepływie przy użyciu pompy infuzyjnej. Pompa powinna posiadać funkcję programowania, blokadę, powinna być wykonana z materiału nieelastomerowego oraz wyposażona w alarm.

Linię infuzyjną należy napełnić roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań ALBO przygotowanym tarlatamabem.

Produkt leczniczy IMDYLLTRA należy podawać w ciągu 1 godziny z szybkością infuzji wynoszącą 250 ml/godzinę.

Po zakończeniu infuzji produktu leczniczego IMDYLLTRA linię dożylną infuzji należy przepłukać przez 3–5 minut roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Warunki przechowywania i termin ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata.

Rozcieńczony roztwór do infuzji dożylną (worek infuzyjny)

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas użytkowania przez 28 dni w temperaturze od 2°C do 8°C oraz przez 8 godzin w temperaturze od 20°C do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty od razu, to za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik i zazwyczaj nie powinien on przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rekonstytucja i rozcieńczenie odbyły się w kontrolowanych i sprawdzonych warunkach aseptycznych.

Czas przechowywania obejmuje całkowity czas od momentu rekonstytucji pierwszej fiolki do zakończenia podawania. Po wyjęciu z lodówki należy pozostawić worek z roztworem do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej i podać rozcieńczony roztwór produktu leczniczego IMDYLLTRA dożylnie w dopuszczalnym czasie przechowywania w temperaturze pokojowej (wliczając czas podawania). Jeśli przygotowany w worku roztwór tarlatamabu nie zostanie podany w wyznaczonym czasie i w wyznaczonej temperaturze, należy go wyrzucić; nie należy go ponownie przechowywać w lodówce.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.