

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

IMDYLLTRA 1 mg prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku
IMDYLLTRA 10 mg prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

IMDYLLTRA 1 mg prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 1 mg tarlatamabu.

Výsledkom rekonštitúcie s vodou na injekcie je konečná koncentrácia tarlatamabu 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 10 mg tarlatamabu.

Výsledkom rekonštitúcie s vodou na injekcie je konečná koncentrácia tarlatamabu 2,4 mg/ml.

Tarlatamab sa tvorí v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom

IMDYLLTRA obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 v každej 1 mg injekčnej liekovke a 0,2 mg polysorbátu 80 v každej 10 mg injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku.

Prášok tarlatamabu (prášok na koncentrát): biely až slabožltý prášok.

Roztok (stabilizátor): bezfarebný až slabožltý číry roztok s pH 7,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

IMDYLLTRA je indikovaná ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v pokročilom štádiu (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC), ktorí vyžadujú systémovú liečbu po progresii ochorenia počas prvolíniovej liečby alebo po prvolíniovej liečbe chemoterapiou na báze platíny.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba IMDYLLTROU má začať pod vedením a dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s používaním liekov na liečbu nádorových ochorení. Má sa podávať vo vhodnom zdravotníckom zariadení. Odporúčané súbežne užívané lieky sú uvedené v tabuľke 2.

Pacientov je potrebné sledovať v 1. a 8. deň od začiatku infúzie po dobu 6 až 8 hodín. Ďalšie sledovanie a sledovanie pri následných infúziách je na uvážení lekára.

V 1. a 8. deň je potrebné pacientov poučiť, aby zostali v blízkosti vhodného zdravotníckeho zariadenia počas 24 hodín od začiatku každej infúzie v sprievode opatrovateľa.

Pred prepustením je potrebné pacientov aj opatrovateľov informovať o prejavoch a príznakoch syndrómu uvoľňovania cytokínov (*cytokine release syndrome*, CRS) a syndrómu neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS).

Dávkovanie

Odporúčaný plán dávkovania IMDYLLTRY je začiatková dávka 1 mg v 1. deň nasledovaná dávkou 10 mg v 8. deň, 15. deň a následne každé 2 týždne podľa tabuľky 1.

Pacienti majú byť liečení až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Tabuľka 1. Odporúčaný plán dávkovania IMDYLLTRY

Dávka IMDYLLTRY	
1. deň	1 mg
8. deň	10 mg
15. deň a potom každé 2 týždne	10 mg

Odporúčané súbežne užívané lieky

Podávanie súbežne užívaných liekov s IMDYLLTROU má prebiehať podľa tabuľky 2, aby sa znížilo riziko syndrómu uvoľňovania cytokínov (pozri časť 4.4).

Tabuľka 2. Súbežne užívané lieky v 1. deň a 8. deň

Deň liečby	Lieky	Podávanie
1. deň a 8. deň	Podajte 8 mg dexametazónu intravenózne (alebo ekvivalent)	Do 1 hodiny pred podaním infúzie IMDYLLTRY
	Odporúča sa intravenózne podanie 1 litra injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) podľa štandardných liečebných postupov	Ihneď po dokončení infúzie IMDYLLTRY

Opätovné podanie IMDYLLTRY po oneskorení dávky

V prípade oneskorenia dávky IMDYLLTRY je potrebné opätovne začať s liečbou na základe odporúčanií uvedených v tabuľke 3 a podľa toho sa má opätovne začať s plánom dávkovania. Odporúčané súbežne užívané lieky sa majú podávať podľa usmernení v tabuľke 2.

Tabuľka 3. Odporúčania týkajúce sa opätovného začatia liečby IMDYLLTRU po oneskorení dávky

Posledná podaná dávka	Čas, ktorý uplynul od poslednej podanej dávky	Úkon ^a
1 mg v 1. deň	2 týždne alebo menej (≤ 14 dní)	Podajte IMDYLLTRU 10 mg, potom pokračujte v naplánovanom rozpise dávkovania.
	Viac ako 2 týždne (> 14 dní)	Podajte IMDYLLTRU 1 mg. Ak je tolerovaná, po 1 týždni zvýšte na 10 mg. Potom pokračujte v naplánovanom rozpise dávkovania.
10 mg v 8. deň	3 týždne alebo menej (≤ 21 dní)	Podajte IMDYLLTRU 10 mg, potom pokračujte v naplánovanom rozpise dávkovania.
	Viac ako 3 týždne (> 21 dní)	Podajte IMDYLLTRU 1 mg. Ak je tolerovaná, po 1 týždni zvýšte na 10 mg. Potom pokračujte v naplánovanom rozpise dávkovania.
10 mg v 15. deň a potom každé 2 týždne	4 týždne alebo menej (≤ 28 dní)	Podajte IMDYLLTRU 10 mg, potom pokračujte v naplánovanom rozpise dávkovania.
	Viac ako 4 týždne (> 28 dní)	Podajte IMDYLLTRU 1 mg. Ak je tolerovaná, po 1 týždni zvýšte na 10 mg. Potom pokračujte v naplánovanom rozpise dávkovania.

^a Podávajte odporúčané súbežne užívané lieky pred infúziami a po infúziách IMDYLLTRY v 1. a 8. deň a pacientov náležite monitorujte (pozri tabuľku 2).

Úpravy dávky a liečba nežiaducich reakcií

Neodporúča sa žiadne zníženie dávky IMDYLLTRY.

Odporúčané postupy pri liečbe CRS sú uvedené v tabuľke 4, odporúčané postupy pri liečbe ICANS sú uvedené v tabuľke 5 a postupy pri liečbe iných nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke 6.

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)

CRS má byť diagnostikovaný na základe klinického obrazu (pozri časť 4.4). Pacienti majú byť vyšetrení a liečení na iné príčiny horúčky, hypoxie a hypotenzie. Ak existuje podozrenie na CRS, liečba má prebiehať podľa odporúčaní uvedených v tabuľke 4. Pacienti, u ktorých sa vyskytne CRS 2. alebo vyššieho stupňa (napr. hypotenzia, ktorá nereaguje na podanie tekutín, alebo hypoxia vyžadujúca dodatočný kyslík), majú byť monitorovaní na prejavy a príznaky CRS vrátane horúčky, hypotenzie a hypoxie, a to pomocou pulznej oxymetrie alebo telemetrie srdca v súlade s indikáciami. V prípade závažného alebo život ohrozujúceho CRS sa odporúča terapia anti-IL-6, napríklad tocilizumab a hospitalizácia na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) na podpornú liečbu.

Tabuľka 4. Pokyny na klasifikáciu, úpravu dávky a liečbu syndrómu uvoľňovania cytokínov^a

Stupeň CRS	Určujúce príznaky	IMDYLLTRA úprava dávky	Liečba
1. stupeň	Príznaky vyžadujú iba symptomatickú liečbu (napr. horúčka ≥ 38 °C bez hypotenzie alebo hypoxie).	<ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie IMDYLLTRY, kým sa udalosť nevyrieši a potom pokračujte v podávaní IMDYLLTRY v nasledujúcej plánovanej dávke^b. 	<ul style="list-style-type: none"> Pri horúčke podávajte symptomatickú antipyretickú liečbu (napr. paracetamol). Zvážte dexametazón^c (alebo ekvivalent) 4 mg až 10 mg perorálne alebo intravenózne.

Stupeň CRS	Určujúce príznaky	IMDYLLTRA úprava dávky	Liečba
2. stupeň	<p>Príznaky vyžadujú a reagujú na mierny zásah.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Horúčka ≥ 38 °C, • Hypotenzia reagujúca na tekutiny, ktorá nevyžaduje vazopresoriká, a/alebo • Hypoxia vyžadujúca nosnú kanylu s nízkym prietokom alebo fúkanie kyslíka blízko tváre (tzv. „blow-by“). 	<ul style="list-style-type: none"> • Pozastavte podávanie IMDYLLTRY, kým sa udalosť nevyrieši a potom pokračujte v podávaní IMDYLLTRY v nasledujúcej plánovanej dávke^b. 	<ul style="list-style-type: none"> • Odporúča sa hospitalizácia s monitorovaním horúčky, hypotenzie a hypoxie pomocou pulznej oxymetrie alebo telemetrie srdca v súlade s indikáciami. • Pri horúčke podávajte symptomatickú antipyretickú liečbu (napr. paracetamol). • Podávajte doplnkový kyslík a intravenózne tekutiny, ak je to indikované. • Zvážte dexametazón^c (alebo ekvivalent) 8 mg perorálne alebo intravenózne. • Zvážte tocilizumab (alebo ekvivalent). <p>Pri obnovení liečby v rámci ďalšej plánovanej dávky sledujte pacientov podľa uváženia lekára vo vhodnom zdravotníckom zariadení^b.</p>

Stupeň CRS	Určujúce príznaky	IMDYLLTRA úprava dávky	Liečba
3. stupeň	<p>Závažné príznaky definované ako teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ s/so:</p> <ul style="list-style-type: none"> hemodynamickú nestabilitou vyžadujúcou vazopresorikum (s vazopresínom alebo bez neho) <p>a/alebo</p> <ul style="list-style-type: none"> zhoršujúcou sa hypoxiou alebo respiračnou tiesňou vyžadujúcou vysokoprietokovú nosnú kanylu ($> 6\text{ l/min}$ kyslíka) alebo masku na tvár. 	<ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie IMDYLLTRY, kým sa udalosť nevyrieši a potom pokračujte v podávaní IMDYLLTRY v nasledujúcej plánovanej dávke^b. V prípade opakovaných udalostí 3. stupňa liečbu IMDYLLTROU ukončite natrvalo. 	<p>Ako doplnok k liečbe 2. stupňa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odporúča sa intenzívne monitorovanie, t. j. na JIS. Podajte dexametazón^c (alebo ekvivalent) 8 mg intravenózne každých 8 hodín v najviac 3 dávkach. Podpora vazopresorikami podľa potreby. Vysokoprietokový kyslík podľa potreby. Odporúča sa tocilizumab (alebo ekvivalent). Pred podaním ďalšej dávky podajte súbežne užívané lieky podľa odporúčania pre 1. a 8. deň (pozri tabuľku 2). <p>Pri obnovení liečby v rámci ďalšej plánovanej dávky sledujte pacientov podľa uváženia lekára vo vhodnom zdravotníckom zariadení^b.</p>
4. stupeň	<p>Život ohrozujúce príznaky definované ako teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ s/so:</p> <ul style="list-style-type: none"> hemodynamickú nestabilitou vyžadujúcou viacero vazopresorík (s výnimkou vazopresínu) <p>a/alebo</p> <ul style="list-style-type: none"> zhoršujúcou sa hypoxiou alebo respiračnou tiesňou napriek podávaniu kyslíka vyžadujúceho pozitívny tlak. 	Liečbu IMDYLLTROU ukončite natrvalo.	<ul style="list-style-type: none"> Starostlivosť na JIS. Podľa liečby 3. stupňa.

^a CRS na základe konsenzuálneho hodnotenia Americkej spoločnosti pre transplantáciu a bunkovú terapiu (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT*) (2019).

^b Odporúčania týkajúce sa opätovného začatia liečby IMDYLLTROU po oneskorení dávky nájdete v tabuľke 3.

^c Znížte dávky steroidov podľa usmernení pre štandardnú liečbu.

JIS = jednotka intenzívnej starostlivosti

Syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

Pacientov je potrebné monitorovať z hľadiska prejavov a príznakov ICANS. Je potrebné vylúčiť iné príčiny neurologických symptómov. V prípade závažných alebo život ohrozujúcich neurologických toxicít je potrebné poskytnúť intenzívnu starostlivosť. Ak existuje podozrenie na ICANS, liečba má prebiehať podľa odporúčaní uvedených v tabuľke 5.

Tabuľka 5. Usmernenia týkajúce sa klasifikácie, úpravy dávky a liečby syndrómu neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami^a

Stupeň ICANS^a	Určujúce príznaky	Úprava dávky IMDYLLTRY	Liečba
1. stupeň	Skóre ICE 7 – 9 ^b bez zníženej úrovne vedomia.	<ul style="list-style-type: none">• Pozastavte podávanie IMDYLLTRY, kým sa ICANS nevyrieši a potom pokračujte v podávaní IMDYLLTRY v nasledujúcej plánovanej dávke^c.	<ul style="list-style-type: none">• Podporná starostlivosť.
2. stupeň	Skóre ICE 3 – 6 ^b a/alebo mierna ospalosť s prebudením sa na hlas.	<ul style="list-style-type: none">• Pozastavte podávanie IMDYLLTRY, kým sa ICANS nevyrieši a potom pokračujte v podávaní IMDYLLTRY v nasledujúcej plánovanej dávke^c.	<ul style="list-style-type: none">• Podporná starostlivosť.• Dexametazón^d (alebo ekvivalent) 8 mg až 10 mg perorálne alebo intravenózne.• Ak sa príznaky zhoršia, opakujte podávanie dexametazónu každých 12 hodín alebo metylprednizolónu^d (alebo ekvivalentu) 1 mg/kg intravenózne každých 12 hodín.• Sledujte neurologické príznaky a zväžte konzultáciu s neurológom a ďalšími špecialistami na ďalšie vyšetrenie a liečbu.• Po podaní ďalšej dávky IMDYLLTRY pacientov sledujte podľa uváženia lekára^c.

Stupeň ICANS ^a	Určujúce príznaky	Úprava dávky IMDYLLTRY	Liečba
3. stupeň	<p>Skóre ICE 0 – 2^b a/alebo znížená úroveň vedomia, prebudenie iba na hmatový podnet a/alebo akýkoľvek klinický fokálny alebo celkový záchvat, ktorý rýchlo ustúpi</p> <p>alebo</p> <p>Nekonvulzívne záchvaty na EEG, ktoré ustúpia po intervencii, a/alebo fokálny alebo lokálny edém viditeľný na neurozobrazovacích vyšetreniach.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pozastavte podávanie IMDYLLTRY, kým sa ICANS nevyrieši a potom pokračujte v podávaní IMDYLLTRY v nasledujúcej plánovanej dávke^c. • Ak nedôjde k zlepšeniu na stupeň ≤ 1 do 7 dní, liečbu IMDYLLTROU ukončíte natrvalo. • V prípade opakovaných udalostí 3. stupňa liečbu natrvalo ukončíte. 	<ul style="list-style-type: none"> • Odporúča sa intenzívne monitorovanie, t. j. na JIS. • Zvážte mechanickú ventiláciu na ochranu dýchacích ciest. Dexametazón^d (alebo ekvivalent) 10 mg intravenózne každých 6 hodín alebo metylprednizolón^d (alebo ekvivalent) 1 mg/kg intravenózne každých 12 hodín. • Zvážte opakované neurozobrazovacie vyšetrenie (CT alebo MR) každé 2 – 3 dni, ak má pacient pretrvávajúcu neurotoxicitu ≥ 3. stupňa. • Po podaní ďalšej dávky IMDYLLTRY pacientov sledujte podľa uváženia lekára^c.
4. stupeň	<p>Skóre ICE 0^b (pacient je v bezvedomí a nie je schopný vykonať ICE) a/alebo stupor alebo kóma a/alebo život ohrozujúci predĺžený záchvat (> 5 minút) alebo opakujúce sa klinické alebo elektrické záchvaty bez návratu k východiskovému stavu medzi nimi a/alebo difúzny cerebrálny edém na neurozobrazovacích vyšetreniach, decerebračné alebo dekortikačné postavenie alebo papilloedém, obrna 6. kraniálneho nervu alebo Cushingova triáda.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Liečbu IMDYLLTROU ukončíte natrvalo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Starostlivosť na JIS. • Zvážte mechanickú ventiláciu na ochranu dýchacích ciest. • Vysoké dávky kortikosteroidov, ako je metylprednizolón^d 1 000 mg/deň v rozdelených dávkach intravenózne počas 3 dní. • Zvážte opakované neurozobrazovacie vyšetrenie (CT alebo MR) každé 2 – 3 dni, ak má pacient pretrvávajúcu neurotoxicitu ≥ 3. stupňa. • Konvulzívny epileptický stav liečte podľa smerníc zdravotníckeho zariadenia.

^a ICANS na základe konsenzuálneho hodnotenia Americkej spoločnosti pre transplantáciu a bunkovú terapiu (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT*) (2019).

^b Ak sa dá pacient prebudit' a je schopný podstúpiť vyšetrenie encefalopatie spojennej s imunitnými efektorovými bunkami (ICE), posúďte nasledovné: orientáciu (orientuje sa v roku, mesiaci, meste, nemocnici = 4 body); schopnosť pomenovať veci (dokáže pomenovať 3 predmety, napr. ukáže na hodiny, pero, gombík = 3 body); schopnosť plniť príkazy (napr. „ukážte mi 2 prsty“ alebo „zatvorte oči a vyplazte jazyk“ = 1 bod); písanie

(schopnosť napísať štandardnú vetu = 1 bod); a pozornosť (spätne počítanie od 100 po desiatkach = 1 bod). Ak pacient nie je schopný prebudiť sa a nie je možné vykonať ICE vyšetrenie (4. stupeň ICANS) = 0 bodov.

^c Odporúčania týkajúce sa opätovného začatia liečby IMDYLLTROU po oneskorení dávky nájdete v tabuľke 3.

^d Znížte dávky steroidov podľa usmernení pre štandardnú liečbu.

CT = počítačová tomografia; EEG = elektroencefalogram; JIS = jednotka intenzívnej starostlivosti;

MR = magnetická rezonancia

Neutropénia a ďalšie nežiaduce reakcie

Neutropéniu a ďalšie nežiaduce reakcie je potrebné liečiť podľa tabuľky 6.

Tabuľka 6. Odporúčané prerušenia liečby IMDYLLTROU v súvislosti s liečbou ďalších nežiaducich reakcií^{a,b}

Nežiaduce reakcie	Závažnosť ^a	Úprava dávky ^b
Neutropénia (pozri časť 4.4)	1. a 2. stupeň	Nie je potrebné žiadne prerušenie liečby.
	3. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> Prerušte podávanie IMDYLLTRY najmenej na 3 dni a do zlepšenia udalosti na ≤ 2. stupeň, potom znovu začnite s podávaním IMDYLLTRY. Zvážte použitie faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (<i>granulocyte-colony stimulating factor</i> , G-CSF).
	4. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> Prerušte podávanie IMDYLLTRY najmenej na 3 dni a do zlepšenia udalosti na ≤ 2. stupeň, potom znovu začnite s podávaním IMDYLLTRY. Ak udalosť trvá > 7 dní alebo znova dôjde k udalosti 4. stupňa, liečbu IMDYLLTROU ukončíte natrvalo. Zvážte použitie faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (G-CSF).
Hepatotoxicita (pozri časť 4.4) ^c	3. stupeň Zvýšená hodnota ALT, AST alebo bilirubínu	<ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie IMDYLLTRY až do zlepšenia na stupeň ≤ 1.
	4. stupeň Zvýšená hodnota ALT, AST alebo bilirubínu	<ul style="list-style-type: none"> Liečbu IMDYLLTROU ukončíte natrvalo.
	Hodnota AST alebo ALT $> 3 \times$ ULN s celkovým bilirubínom $> 2 \times$ ULN pri absencii alternatívnych príčin	<ul style="list-style-type: none"> Liečbu IMDYLLTROU ukončíte natrvalo.
Iné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8)	3. alebo 4. stupeň	Pozastavte podávanie IMDYLLTRY až do odoznenia na ≤ 1 . stupeň alebo východiskový stav. Zvážte trvalé ukončenie liečby, ak sa nežiaduca reakcia nevyrieši do 28 dní. <ul style="list-style-type: none"> V prípade udalostí 4. stupňa zvážte trvalé ukončenie liečby.

^a Závažnosť podľa Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného onkologického inštitútu (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), verzia 5.0.

^b Odporúčania týkajúce sa opätovného začatia liečby IMDYLLTROU po oneskorení dávky nájdete v tabuľke 3.

° U pacientov so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov vo východiskovom stave je na hodnotenie hepatotoxicity potrebné použiť viacero východiskových hodnôt.

ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horná hranica normálu

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov (≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sú k dispozícii obmedzené údaje.

IMDYLLTRA sa neskúmala u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nie je možné odporučiť dávku.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). IMDYLLTRA sa neskúmala u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek až konečným štádiom ochorenia obličiek nie je možné odporučiť dávku.

Pediatrická populácia

Použitie IMDYLLTRY sa netýka pediatrickej populácie na liečbu malobunkového karcinómu pľúc.

Spôsob podávania

IMDYLLTRA je určená na intravenózne použitie.

IMDYLLTRA sa má pred podaním intravenóznou infúziou rekonštituovať a následne ďalej zriediť.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Infúzna súprava pre premedikáciu sa môže použiť aj pre IMDYLLTRU. Medzi podaním súbežne používaných liekov a IMDYLLTROU je potrebné infúznú súpravu prepláchnuť.

Celý obsah IMDYLLTRY podajte ako intravenóznou infúziou počas 1 hodiny pri konštantnej rýchlosti prietoku pomocou infúznej pumpy, pozri tabuľku 7. Pumpa má byť programovateľná, uzamykateľná, neelastoména a vybavená alarmom.

Infúzna súprava je naplnená injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) ALEBO finálne pripravenou IMDYLLTROU.

Po ukončení infúzie IMDYLLTRY je potrebné intravenóznou infúznou súpravou preplachovať po dobu 3 – 5 minút injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Tabuľka 7. Informácie týkajúce sa podávania tarlatamabu

Trvanie intravenózneho podávania 250 ml infúzneho roztoku	Rýchlosť infúzie (ml/h)
1 hodina	250 ml/h

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)

Podávanie tarlatamabu sa spája s CRS vrátane život ohrozujúcich alebo fatálnych udalostí, pozri časť 4.8. CRS môže byť spojený s príznakmi vrátane horúčky, hypotenzie, hypoxie, únavy, tachykardie, bolesti hlavy, zimnice, nevoľnosti a vracania.

Pacienti a opatrovatelia majú byť informovaní o možnosti výskytu CRS po prepustení z nemocnice a poučení, aby v prípade výskytu akýchkoľvek prejavov alebo príznakov okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

Tarlatamab sa má podávať v zdravotníckom zariadení vybavenom na monitorovanie a liečbu CRS. Pred začatím infúzie je potrebné zabezpečiť, aby pacienti boli euvolemickí. Pacientov je potrebné počas začatia liečby tarlatamabom dôsledne sledovať, či sa u nich nevyskytujú prejavy a príznaky CRS. Na zmiernenie rizika CRS je dôležité začať liečbu tarlatamabom v odporúčanej počiatočnej dávke uvedenej v tabuľke 1.

Liečba CRS má prebiehať podľa odporúčaní uvedených v tabuľke 4.

Syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

Podávanie tarlatamabu sa spája s ICANS vrátane život ohrozujúcich alebo fatálnych udalostí, pozri časť 4.8. ICANS sa môže vyskytnúť až do niekoľko týždňov po podaní tarlatamabu. Nežiaduce reakcie, ktoré môžu súvisieť s ICANS, zahŕňajú bolesť hlavy, encefalopatiu, zmätenosť, delírium, záchvat, ataxiu, neurotoxicitu a tremor. Pacientov je potrebné počas liečby tarlatamabom dôsledne sledovať, či sa u nich nevyskytujú prejavy a príznaky ICANS.

Pacienti a opatrovatelia majú byť informovaní o možnosti výskytu ICANS po prepustení z nemocnice a poučení, aby v prípade výskytu akýchkoľvek prejavov alebo príznakov okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

Liečba ICANS má prebiehať podľa odporúčaní uvedených v tabuľke 5.

Neutropénia

Podávanie tarlatamabu sa spájalo s neutropéniou, pozri časť 4.8. Pacientov je potrebné počas liečby tarlatamabom dôsledne sledovať, či sa u nich nevyskytujú prejavy a príznaky neutropénie.

Liečba neutropénie má prebiehať podľa odporúčaní uvedených v tabuľke 6.

Infekcie

U pacientov liečených tarlatamabom sa zaznamenali závažné infekcie vrátane život ohrozujúcich a smrteľných infekcií. Medzi najčastejšie infekcie patria pneumónia, infekcia močových ciest, COVID-19, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia dýchacích ciest, kandidová infekcia, orálna kandidóza a nazofaryngitída.

Pacientov je potrebné monitorovať z hľadiska prejavov a príznakov infekcií pred liečbou a počas liečby tarlatamabom.

Precitlivenosť

U pacientov liečených tarlatamabom boli hlásené reakcie z precitlivenosti vrátane zriedkavých závažných udalostí. Medzi klinické prejavy a príznaky precitlivenosti môže patriť okrem iného vyrážka a bronchospazmus. Pacienti majú byť počas liečby tarlatamabom sledovaní, či sa u nich nevyskytujú prejavy a príznaky precitlivenosti a je potrebné ich liečiť podľa klinických indikácií. Na základe závažnosti sa má zvážiť pozastavenie alebo trvalé ukončenie liečby tarlatamabom, pozri tabuľku 6 pre liečbu iných nežiaducich reakcií.

Hepatotoxicita

Podávanie tarlatamabu sa spája so zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov. Zvýšená hladina pečeňových enzýmov sa môže vyskytnúť so súčasne prítomným CRS alebo bez neho.

Pred liečbou tarlatamabom a v súlade s klinickými indikáciami je potrebné sledovať pečeňové enzýmy a bilirubín. Potenciálna toxicita sa má manažovať podľa odporúčaní uvedených v tabuľke 6.

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Pred začatím liečby tarlatamabom je potrebné overiť graviditu u žien vo fertilnom veku. Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby a 2 mesiace po poslednej dávke tarlatamabu používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 v každej 1 mg injekčnej liekovke a 0,2 mg v každej 10 mg injekčnej liekovke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Začatie liečby tarlatamabom spôsobuje prechodné uvoľňovanie cytokínov, ktoré môžu potláčať enzýmy CYP450 a môžu viesť k zvýšenej expozícii súbežných substrátov CYP. Pacienti, ktorí súbežne užívajú substráty CYP450, najmä tie s úzkym terapeutickým indexom, majú byť sledovaní z hľadiska známych nežiaducich udalostí. Dávku súbežne užívaného lieku je potrebné prispôsobiť podľa potreby.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby tarlatamabom a až do 2 mesiacov po liečbe.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní tarlatamabu u gravidných žien.

Štúdia reprodukčnej toxicity vykonaná na myšiach s použitím myšej náhradnej molekuly muS757 preukázala transplacentárny prenos muS757 (pozri časť 5.3). Na základe mechanizmu účinku a potenciálneho vývoja nežiaducich reakcií (ako je CRS) po expozícii tarlatamabu, môže tarlatamab spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva gravidnej žene (pozri časť 5.1).

Tarlatamab sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Pred začatím liečby tarlatamabom je potrebné overiť tehotenstvo u žien vo fertilnom veku.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tarlatamab vylučuje do ľudského mlieka. Keďže mnohé lieky vrátane protilátok sa môžu vylučovať do ľudského mlieka, riziko pre novorodencov/dojčatá nemôže byť vylúčené. Počas liečby tarlatamabom a najmenej 2 mesiace po podaní poslednej dávky je potrebné prestať s dojčením.

Fertilita

Neexistujú žiadne klinické skúšania hodnotiace vplyv tarlatamabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na možnosť výskytu neurologických príhod spojených s ICANS po infúzii tarlatamabu môže tarlatamab výrazne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V prípade akýchkoľvek neurologických príznakov sa má pacientom odporučiť, aby sa zdržali šoférovania a vykonávania nebezpečných povolaní alebo činností, ako je obsluha ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov, až kým sa tieto príznaky nevyriešia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť IMDYLLTRY bola hodnotená u 473 pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc (SCLC), ktorí v klinických skúšaníach dostávali cieľovú dávku tarlatamabu 10 mg ako monoterapiu.

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú: CRS (56,7 %), znížená chuť do jedla (36,4 %), pyrexia (31,9 %), dysgeúzia (31,3 %), zápcha (30,4 %), anémia (30,0 %), únava (29,8 %), nauzea (24,9 %), asténia (19,0 %), neutropénia (16,9 %), hyponatriémia (16,7 %), bolesť hlavy (16,3 %), lymfopénia (15,6 %).

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami sú CRS (19,7 %) a pyrexia (4,7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach sú uvedené podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencia nežiaducich reakcií je založená na súhrnných údajoch z jedného klinického skúšania fázy 1, jedného klinického skúšania fázy 2 a jedného klinického skúšania fázy 3 so 473 pacientmi. Stredná dĺžka expozície bola 18,0 týždňov (rozsah: 0,1 až 175,1 týždňa).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa klasifikácie tried orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej frekvenčnej skupiny sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 8. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne	≥ 3. stupeň
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia	Veľmi časté	Časté
	Neutropénia ^{a, c}	Veľmi časté	Časté
	Lymfopénia ^b	Veľmi časté	Veľmi časté
	Trombocytopénia	Časté	Menej časté
	Leukopénia	Časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha	Veľmi časté	Menej časté
	Nevolnosť	Veľmi časté	Menej časté
	Vracanie	Veľmi časté	Menej časté
	Hnačka	Veľmi časté	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Veľmi časté	Menej časté
	Únava	Veľmi časté	Časté
	Asténia	Veľmi časté	Časté
	Zimnica	Časté	Nehlásené
Poruchy imunitného systému	Syndróm uvoľňovania cytokínov ^c	Veľmi časté	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zníženie telesnej hmotnosti	Veľmi časté	Časté
	Zvýšená alanínaminotransferáza	Veľmi časté	Časté
	Zvýšená aspartátaminotransferáza	Časté	Časté
	Znížený počet bielych krviniek	Časté	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Veľmi časté	Časté
	Hyponatriémia	Veľmi časté	Časté
	Hypokaliémia	Veľmi časté	Časté
	Hypomagneziémia	Časté	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia	Časté	Nehlásené
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia	Veľmi časté	Nehlásené
	Bolesť hlavy	Veľmi časté	Nehlásené
	Závrat	Časté	Nehlásené
	Syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami ^c	Časté	Menej časté
	Triaška	Časté	Nehlásené
	Neurotoxicita	Menej časté	Nehlásené
	Záchvat	Menej časté	Menej časté
	Ataxia	Menej časté	Menej časté
	Encefalopatia	Menej časté	Menej časté

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne	≥ 3. stupeň
Psychiatrické poruchy	Stav zmätenosti	Časté	Menej časté
	Delírium	Časté	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Veľmi časté	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus	Veľmi časté	Menej časté
	Vyrážka	Časté	Menej časté
Poruchy ciev	Hypotenzia	Časté	Časté
	Hypertenzia	Časté	Časté

^a Zahŕňa znížený počet neutrofilov.

^b Zahŕňa znížený počet lymfocytov.

^c Ďalšie informácie sú uvedené v časti „Opis vybraných nežiaducich reakcií“.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)

V klinických skúšaníach so súhrnnými údajmi o bezpečnosti od 473 pacientov s SCLC, ktorí dostali IMDYLLTRU 1 mg ako prvú dávku a 10 mg ako druhú a ďalšie dávky, sa CRS vyskytol u 56,7 % pacientov, pričom 1. stupeň bol zaznamenaný u 39,3 %, 2. stupeň u 15,4 % pacientov, 3. stupeň u 1,7 % pacientov a 4. stupeň u 0,2 % pacientov. Závažné prípady CRS boli hlásené u 19,7 % pacientov. Po podaní prvej dávky IMDYLLTRY sa u 41,4 % pacientov vyskytol CRS akéhokoľvek stupňa, po podaní druhej dávky sa CRS akéhokoľvek stupňa vyskytol u 34,0 % pacientov. Väčšina prípadov CRS sa vyskytla po podaní prvých dvoch dávok, pričom u 8,5 % pacientov sa CRS vyskytol po podaní tretej dávky alebo neskôr. Po infúzii v 1. deň sa u 13,7 % pacientov vyskytol CRS ≥ 2. stupňa. Po infúzii v 8. deň sa u 4,4 % pacientov vyskytol CRS ≥ 2. stupňa. Medián času od podania poslednej dávky IMDYLLTRY do prvého výskytu CRS bol 15,9 hodiny (rozsah: 9,0 až 26,5 hodiny). V prípade udalostí 1. stupňa, ktoré prešli do 2. alebo vyššieho stupňa, bol medián času od udalosti 1. stupňa do udalosti 2. alebo vyššieho stupňa 22,1 hodiny (interkvartilový rozsah: 8,5 – 31,6 hodiny). Syndróm uvoľňovania cytokínov viedol k prerušeniu liečby a/alebo úprave dávky u 2,1 % pacientov a k trvalému ukončeniu liečby tarlatamabom u 0,6 % pacientov.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené fatálne prípady CRS.

Informácie o klinickej liečbe CRS, pozri časť 4.4.

Syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

Tarlatamab môže spôsobiť ICANS vrátane život ohrozujúcich alebo fatálnych udalostí.

V klinických skúšaníach so súhrnnými údajmi o bezpečnosti od 473 pacientov s SCLC, ktorí dostávali IMDYLLTRU v dávke 10 mg, bol ICANS hlásený u 4,7 % pacientov. Medián času od podania prvej dávky IMDYLLTRY do prvého výskytu ICANS bol 9,0 dní (interkvartilový rozsah: 2 až 13 dní). Medián času do vyriešenia ICANS bol 4 dni (interkvartilový rozsah: 2 až 8 dní).

Informácie o klinickej liečbe ICANS, pozri časť 4.4.

Neutropénia

V klinických skúšaníach so súhrnnými údajmi o bezpečnosti od 473 pacientov s SCLC, ktorí dostávali IMDYLLTRU v dávke 10 mg, sa neutropénia vyskytla u 16,9 % pacientov, z toho u 8,2 % pacientov

došlo k udalostiam 3. alebo 4. stupňa. Medián času od podania prvej dávky IMDYLLTRY do prvého výskytu neutropénie bol 43 dní (rozsah: 29 až 109 dní). Neutropénia vedúca k prerušeniu dávky sa vyskytla u 3,2 % pacientov, pričom u žiadneho z nich nevedla k trvalému ukončeniu liečby. Liečba pomocou G-CSF bola potrebná u 6 % pacientov.

Informácie o klinickej liečbe neutropénie, pozri časť 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní sa hodnotili dávky najviac 100 mg každé 2 týždne a 200 mg každé 3 týždne. V prípade predávkovania je potrebné pacienta dôsledne sledovať, či sa u neho nevyskytujú prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií, a liečiť ho symptomaticky a podľa potreby zaviesť podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FX33

Mechanizmus účinku

Tarlatamab je bišpecifická T-lymfocyty (CD3) angažujúca molekula zameraná na proteín DLL3 (*delta-like ligand 3*), ktorá sa viaže na DLL3 s expresiou na povrchu nádorových buniek a CD3 s expresiou na povrchu T-lymfocytov. Bišpecifická väzba tarlatamabu na T-lymfocyty a DLL3-pozitívne nádorové bunky spúšťa aktiváciu T-lymfocytov, produkciu zápalových cytokínov a uvoľňovanie cytotoxických proteínov, čo vedie k presmerovanej lýze nádorových buniek.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamická odpoveď po jednorazovej infúzii tarlatamabu bola charakterizovaná redistribúciou a aktiváciou T-lymfocytov a prechodným zvýšením hladiny cytokínov. Periférna redistribúcia T-lymfocytov (t. j. adhézia T-lymfocytov k endotelu krvných ciev a/alebo transmigrácia do tkaniva) nastala do 24 hodín po podaní počiatočnej dávky 1 mg tarlatamabu v 1. deň. Počet T-lymfocytov klesol do 6 hodín po infúzii a u väčšiny pacientov sa vrátil na úrovne východiskového stavu pred ďalšou infúziou v 8. deň.

Hladiny cytokínov IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ a TNF- α v sére boli prechodne zvýšené po podaní počiatočnej dávky 1 mg tarlatamabu v 1. deň. Hladiny cytokínov dosiahli vrchol v priebehu prvých 2 dní po začatí infúzie tarlatamabu a vo všeobecnosti sa vrátili na východiskové hodnoty hladín pred ďalšou infúziou v 8. deň. Pri následných liečbach došlo k zvýšeniu hladiny cytokínov u menšieho počtu pacientov a s menšou intenzitou v porovnaní s počiatočnou infúziou v 1. deň.

Imunogenicita

Často boli zistené protilátky proti liekom (*anti-drug antibodies*, ADA). Neboli pozorované žiadne dôkazy o vplyve ADA na farmakokinetiku, účinnosť alebo bezpečnosť, údaje sú však stále obmedzené.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia DeLLphi-304

Účinnosť IMDYLLTRY bola skúmaná v multicentrickom, randomizovanom, otvorenom klinickom skúšaní fázy 3 (štúdia DeLLphi-304). Vhodní pacienti museli mať SCLC s progresiou ochorenia po 1 liečebnom režime na báze platiny. V regiónoch, kde štandardná liečba (*standard of care*, SOC) prvolíniovej systémovej liečby pacientov s diagnózou ochorenia v pokročilom štádiu zahŕňala chemoterapiu na báze platiny v kombinácii s inhibítorom PD-(L)1, pacienti museli mať zlyhanie liečby inhibítorom PD-(L)1 ako súčasť svojej prvolíniovej systémovej liečby alebo neboli vhodní na liečbu inhibítorom PD-(L)1. Okrem toho pacienti museli mať výkonnostný stav 0 – 1 podľa Východnej kooperatívnej skupiny pre onkológiu (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) a aspoň jednu merateľnú léziu podľa kritérií hodnotenia odpovede u solídnych nádorov (RECIST v1.1). Do klinického skúšania neboli zaradení pacienti so symptomatickými metastázami v mozgu alebo aktívnou imunodeficienciou.

Do klinického skúšania bolo zaradených celkovo 509 pacientov, ktorí boli randomizovaní v pomere 1 : 1 k liečbe IMDYLLTROU alebo k SOC chemoterapii. 254 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s IMDYLLTROU pri počiatkovej dávke 1 mg v 1. deň 1. cyklu, po ktorej nasledovala dávka 10 mg v 8. a 15. deň a potom každé 2 týždne v 28-dňovom cykle až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. SOC chemoterapie zahŕňali topotekan (n = 185), lurbinektedín (n = 47) alebo amrubicín (n = 23). Randomizácia bola stratifikovaná podľa predchádzajúcej expozície anti-PD-(L)1 (áno vs. nie), citlivosti na platínu (interval bez chemoterapie ≥ 180 dní, < 180 až ≥ 90 dní alebo < 90 dní), prítomnosti (predchádzajúcou alebo súčasťou) metastáz v mozgu (áno vs. nie) a štandardnej liečby (topotekan/amrubicín vs. lurbinektedín). Liečba pokračovala až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Hodnotenie nádorov sa vykonávalo každých 6 týždňov počas prvých 48 týždňov a následne každých 12 týždňov.

Východiskové demografické údaje a charakteristiky ochorenia populácie v štúdiu boli: medián veku 65 rokov (rozsah: 20 až 86 rokov); 41,3 % vo veku 65 až 74 rokov; 10,8 % vo veku 75 rokov alebo starších; 69 % mužov; 57,2 % belochov a 40,1 % Ázijčanov; 32 % malo ECOG PS 0 a 67,2 % malo ECOG PS 1; 91 % pacientov malo vo východiskovom stave metastázujúce ochorenie; 44,8 % malo vo východiskovom stave metastázy v mozgu; 35,2 % malo vo východiskovom stave metastázy v pečeni. 68,8 % pacientov boli bývalí fajčiari, 20,6 % pacientov boli súčasní fajčiari a 10,6 % pacientov nikdy neboli fajčiari. Všetci pacienti dostali najmenej 1 líniu predchádzajúcej chemoterapie na báze platiny (rozsah: 1 až 3 línie); 97,6 % pacientov dostalo 1 predchádzajúcu liečbu; 70,7 % dostalo predchádzajúcu liečbu anti-PD-(L)1; 223 pacientov (43,8 %) malo interval bez chemoterapie < 90 dní po ukončení prvolíniovej liečby platinou, zatiaľ čo 286 pacientov (56,2 %) malo interval bez chemoterapie ≥ 90 dní.

Meraným primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (*overall survival*, OS). Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli prežívanie bez progresie ochorenia (*progression-free survival*, PFS) na základe hodnotenia skúšajúceho podľa kritérií hodnotenia odpovede u solídnych nádorov (RECIST v1.1) a vybrané výsledky hlásené pacientmi. Ďalšie koncové ukazovatele zahŕňali celkovú mieru odpovede (*overall response rate*, ORR) na základe hodnotenia skúšajúceho podľa RECIST v1.1.

Pacienti dostali medián 5 cyklov liečby IMDYLLTROU (rozsah: 1 až 19 cyklov) a medián 4 cyklov liečby SOC (rozsah: 1 až 21 cyklov).

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 9 a na obrázku 1. Medián (95 % IS) času sledovania pre OS bol 11,2 mesiaca (10,4; 12,1) v skupine s tarlatamabom a 11,7 mesiaca (10,6; 12,3) v skupine s SOC chemoterapiou. Medián (95 % IS) času sledovania pre PFS bol 11,0 (8,5; 11,2) mesiaca pre tarlatamab a 9,7 (8,4; 11,1) mesiaca pre SOC chemoterapiu.

Tabuľka 9. Výsledky účinnosti u pacientov s SCLC v klinickom skúšaní DeLLphi-304

Parameter účinnosti	IMDYLLTRA (N = 254)	Štandardná liečba (N = 255)
Celkové prežívanie (OS)		
Úmrtia (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Medián ^a v mesiacoch (95 % IS)	13,6 (11,1; NE)	8,3 (7,0; 10,2)
Pomer rizík ^b (95 % IS)	0,60 (0,47; 0,77)	
p-hodnota (stratifikovaný <i>log-rank</i>)	< 0,001	
Prežívanie bez progresie (PFS)^c		
Udalosti (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Medián ^a v mesiacoch (95 % IS)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
Pomer rizík ^b (95 % IS)	0,72 (0,59; 0,88)	
p-hodnota (stratifikovaný <i>log-rank</i>)	< 0,001	
Celková miera odpovede (ORR)^c		
ORR, %	35,0	20,4

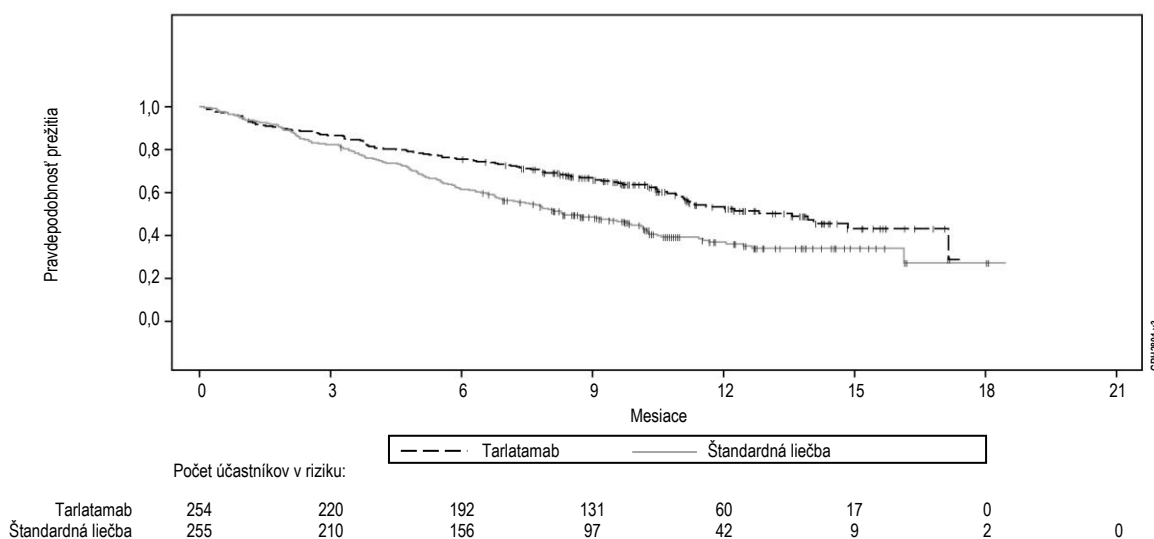
^a Na základe Kaplanových-Meierových odhadov.

^b Pomer rizík na základe Coxovho modelu stratifikovaných proporcionálnych rizík.

^c PFS, ORR na základe hodnotenia skúšajúceho podľa kritérií RECIST v1.1.

IS = interval spoľahlivosti; N = počet; NE = nemožno odhadnúť

Obrázok 1. Kaplanova-Meierova krivka pre celkové prežívanie (súbor analýzy ITT)



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky klinických skúšaní s tarlatamabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe malobunkového karcinómu pľúc (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Uskutočnili sa populačné farmakokinetické (FK) analýzy tarlatamabu u dospelých pacientov (n = 702) s predtým liečeným pokročilým SCLC s cieľom charakterizovať časový priebeh sérových koncentrácií tarlatamabu po intravenóznom podaní, kvantifikovať interindividuálnu variabilitu a vyhodnotiť vplyv špecifických kovariátov účastníkov na parametre FK tarlatamabu.

Maximálna sérová koncentrácia (c_{\max}), minimálna sérová koncentrácia (c_{trough}) a plocha pod krivkou sérovej koncentrácie v závislosti od času v rovnovážnom stave (AUC_{tau}) tarlatamabu sa proporcionálne zvyšovali v hodnotenom dávkovom rozmedzí od 1 mg do 100 mg každé dva týždne (10-násobok odporúčanej dávky). Približný stabilný stav expozície tarlatamabu v sére sa dosiahol v 2. cykle, 15. deň.

Distribúcia

Typická hodnota (CV % medzi účastníkmi) pre centrálny distribučný objem je 3,23 l (38 %) a distribučný objem v ustálenom stave je 8,19 l, ako bolo odhadnuté na základe populačnej FK analýzy.

Biotransformácia

Metabolická dráha tarlatamabu nebola charakterizovaná. Podobne ako iné proteínové liečivá sa očakáva, že tarlatamab sa bude rozkladať na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických dráh.

Eliminácia

Podľa odhadov populačnej PK analýzy bol u účastníkov s SCLC systémový klírens (CV % medzi účastníkmi) 0,728 l/deň (34 %) a terminálny eliminačný polčas približne 10,6 dňa.

Osobitné populácie

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely v klírense tarlatamabu na základe veku (rozsah: 20 – 86 rokov), telesnej hmotnosti (rozsah: 35 – 149 kg), pohlavia, rasy, miernej alebo stredne závažnej poruchy funkcie obličiek ($eGFR \geq 30$ ml/min) alebo miernej poruchy funkcie pečene (celkový bilirubín \leq horná hranica normálu (ULN) a $AST > ULN$). U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sú k dispozícii obmedzené údaje a u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo závažnou poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Genotoxicita a karcinogenita

S tarlatamabom sa nevykonali žiadne klinické štúdie genotoxicity alebo karcinogenity.

Poškodenie fertility

Nevykonali sa žiadne klinické skúšania na hodnotenie účinkov tarlatamabu na fertilitu.

Toxicita reprodukčnej a vývojovej sústavy

Štúdia reprodukčnej toxicity vykonaná na myšiach s použitím myšej náhradnej molekuly muS757 preukázala transplacentárny prenos muS757 a neindukovala embryofetálnu toxicitu ani teratogenitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

kyselina glutámová

sacharóza

polysorbát 80 (E 433)

hydroxid sodný (na úpravu pH)

Roztok (stabilizátor)

monohydrát kyseliny citrónovej (E 330)

lyzínium-chlorid

polysorbát 80 (E 433)

hydroxid sodný (na úpravu pH)

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Žiadne známe inkompatibility.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky.

Zriedený roztok na intravenóznou infúziu (infúzny vak)

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 28 dní pri teplote 2 °C až 8 °C a 8 hodín pri teplote 20 °C až 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za dobu a podmienky skladovania počas používania zodpovedá používateľ a zvyčajne nemá presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia a riedenie neuskutočnili v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

IMDYLLTRA pozostáva z dvoch konfigurácií balenia. Každé balenie IMDYLLTRY obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom na koncentrát pre infúzny roztok a 2 injekčné liekovky s roztokom (stabilizátor).

IMDYLLTRA 1 mg prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku

- 1 mg prášku tarlatamabu v sklenenej injekčnej liekovke typu 1 s elastomérovou zátkou, hliníkovým tesnením a sivým odklápacím viečkom.
- 7 ml roztok v sklenenej injekčnej liekovke typu 1 s elastomérovou zátkou, hliníkovým tesnením a bielym odklápacím viečkom.

IMDYLLTRA 10 mg prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku

- 10 mg prášku tarlatamabu v sklenenej injekčnej liekovke typu 1 s elastomérovou zátkou, hliníkovým tesnením a oranžovým odklápacím viečkom.
- 7 ml roztok v sklenenej injekčnej liekovke typu 1 s elastomérovou zátkou, hliníkovým tesnením a bielym odklápacím viečkom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Aseptická príprava

Pri príprave infúzneho roztoku prísne dodržiavajte aseptickú techniku, pretože injekčné liekovky s tarlatamabom neobsahujú antimikrobiálne konzervačné látky.

Ďalšie pokyny

- **IMDYLLTRA sa rekonštituuje s vodou na injekcie. Na rekonštitúciu IMDYLLTRY nepoužívajte roztok (stabilizátor).** Roztok (stabilizátor) sa používa na potiahnutie infúzneho vaku pred pridaním rekonštituovanej IMDYLLTRY, aby sa zabránilo adsorpcii IMDYLLTRY na infúzne vaky a infúznu súpravu.
- Infúzne vaky vyrobené z etylvinylacetátu (EVA), polyolefínu a polyvinylchloridu (PVC) sa ukázali ako kompatibilné s tarlatamabom za špecifikovaných podmienok podávania.
- Infúzna súprava a katétre vyrobené z polyolefínu, PVC a polyuretánu sa ukázali ako kompatibilné s tarlatamabom za špecifikovaných podmienok podávania.
- Používanie uzavretého systému na prenos tekutín (*closed system transfer device*, CSTD) sa neodporúča z dôvodu potenciálneho rizika chyby pri podávaní liekov. Testovanie kompatibility adaptéra CSTD pre injekčnú liekovku s IMDYLLTROU sa neuskutočnilo.

Príprava infúzneho roztoku

Rekonštitúcia tarlatamabu

Tabuľka 10. Potrebné množstvo vody na injekcie na rekonštitúciu IMDYLLTRY^a

Sila injekčnej liekovky IMDYLLTRY	Množstvo vody na injekcie potrebné na rekonštitúciu IMDYLLTRY	Konečná koncentrácia
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Každá injekčná liekovka obsahuje nadbytok, aby bolo možné po rekonštitúcii odobrať 1,1 ml (1 mg injekčná liekovka) alebo 4,2 ml (10 mg injekčná liekovka) a zabezpečiť podanie v uvedenej koncentrácii vyznačenej na injekčnej liekovke.

1. Požadované množstvo vody na injekcie (pozri tabuľku 10) preneste do injekčnej liekovky s tarlatamabom, aby ste dosiahli konečnú koncentráciu tarlatamabu 0,9 mg/ml (1 mg injekčná liekovka) alebo 2,4 mg/ml (10 mg injekčná liekovka). Vodu smerujte pozdĺž stien injekčnej liekovky IMDYLLTRY a nie priamo na lyofilizovaný prášok.
 - **Na rekonštitúciu IMDYLLTRY nepoužívajte roztok (stabilizátor).**

2. Obsah jemne premiešajte. **Nepretrepávajte.**
3. Vizuálne skontrolujte, či je roztok číry až mierne opalescenčný, bezfarebný až slabožltý. Ak pozorujete zakalenie alebo pevné častice, roztok **nepoužívajte.**

Príprava infúzneho vaku IMDYLLTRY

Tabuľka 11. Usmernenia na prípravu 1-hodinovej infúzie

Sila injekčnej liekovky IMDYLLTRY	Dávka IMDYLLTRY	Objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktorý sa má odobrať z infúzneho vaku	Objem roztoku (stabilizátora), ktorý sa má pridať do infúzneho vaku	Objem rekonštituovanej IMDYLLTRY, ktorá sa má pridať do infúzneho vaku
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Poznámka: Konečné koncentrácie pre injekčné liekovky s rôznou silou NIE sú po rekonštitúcii rovnaké.

1. Použite infúzny vak naplnený 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
2. Z naplneného infúzneho vaku odoberte požadovaný objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a zlikvidujte ho (pozri tabuľku 11). Ignorujte akékoľvek preplnenie infúzneho vaku.
3. Pridajte roztok (stabilizátor).
 - Na potiahnutie infúzneho vaku prenete 13 ml roztoku (stabilizátora) do infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
 - Obsah vaku jemne premiešajte, aby sa nevytvorila pena. **Nepretrepávajte.**
4. Pridajte rekonštituovanú IMDYLLTRY.
 - Požadovaný objem rekonštituovanej IMDYLLTRY prenete do stabilizovaného infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a roztok (stabilizátor). Pozri tabuľku 11.
 - Obsah vaku jemne premiešajte, aby sa nevytvorila pena. **Nepretrepávajte.**
5. Vzduch z infúzneho vaku odstráňte pomocou prázdnej injekčnej striekačky, aby sa zabránilo peneniu.
6. Naplňte infúznu súpravu s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo finálne pripraveným liekom z infúzneho vaku.

Doba uchovávaní podľa časti 6.3 zahŕňa celkový povolený čas od rekonštitúcie prvej injekčnej liekovky do ukončenia podávania. Po vybratí z chladu nechajte infúzny vak dosiahnuť izbovú teplotu a dokončite podávanie zriedeného infúzneho roztoku IMDYLLTRY v rámci povoleného času skladovania pri izbovej teplote (vrátane času infúzie). Ak sa pripravený infúzny vak s tarlatamabom nepodá v uvedených časových intervaloch a pri uvedených teplotách, musí sa zlikvidovať; nesmie sa opätovne uchovávať v chlade.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2033/001

EU/1/26/2033/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Spojené štáty

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (*Periodic safety update reports, PSUR*)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP sa predkladá:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením IMDYLLTRY na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii (*Marketing Authorisation Holder*, MAH) dohodnúť s príslušným vnútroštátnym orgánom obsah a formát edukačného programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Edukačný program je zameraný na informovanie pacientov/opatrovateľov o dôležitých identifikovaných rizikách syndrómu uvoľňovania cytokínov (*cytokine release syndrome*, CRS) a syndrómu neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) spojených s IMDYLLTROU.

MAH zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde sa IMDYLLTRA uvádza na trh, mali všetci pacienti/opatrovatelia, ktorí majú IMDYLLTRU používať, prístup ku karte pacienta alebo aby im bola táto karta poskytnutá. Na karte pacienta budú uvedené nasledujúce dôležité informácie:

- Opis dôležitých prejavov a príznakov CRS a ICANS.
- Opis, kedy vyhľadať urgentnú pomoc v zdravotníckom zariadení alebo pohotovosť v prípade, že sa vyskytnú prejavy a príznaky CRS alebo ICANS.
- Pripomienka pre pacientov, aby si naplánovali pobyt v blízkosti zdravotníckeho zariadenia po dobu 24 hodín od začiatku každej infúzie IMDYLLTRY v 1. a 8. deň v sprievode opatrovateľa.
- Kontaktné údaje na lekára predpisujúceho liek.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

IMDYLLTRA 1 mg prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku
tarlatamab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 1 mg tarlatamabu.
Po rekonštitúcii s vodou na injekcie obsahuje každá injekčná liekovka 0,9 mg/ml tarlatamabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Prášok: sacharóza, polysorbát 80 (E 433), kyselina glutámová a hydroxid sodný.
Roztok (stabilizátor): monohydrát kyseliny citrónovej (E 330), lyzínium-chlorid, polysorbát 80 (E 433), hydroxid sodný a voda na injekcie.
Viac informácií nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku
1 injekčná liekovka s práškom
2 injekčné liekovky s roztokom (stabilizátor). Pridajte len do vaku s chloridom sodným.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Rekonštituovaný roztok nepretrepávajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v chlade.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2033/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S PRÁŠKOM**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

IMDYLLTRA 1 mg prášok na koncentrát

tarlatamab
i.v. po rekonštitúcii a zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

IMDYLLTRA 10 mg prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku
tarlatamab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 10 mg tarlatamabu.
Po rekonštitúcii s vodou na injekcie obsahuje každá injekčná liekovka 2,4 mg/ml tarlatamabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Prášok: sacharóza, polysorbát 80 (E 433), kyselina glutámová a hydroxid sodný.
Roztok (stabilizátor): monohydrát kyseliny citrónovej (E 330), lyzínium-chlorid, polysorbát 80 (E 433), hydroxid sodný a voda na injekcie.
Viac informácií nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku
1 injekčná liekovka s práškom
2 injekčné liekovky s roztokom (stabilizátor). Pridajte len do vaku s chloridom sodným.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Rekonštituovaný roztok nepretrepávajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v chlade.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2033/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S PRÁŠKOM**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

IMDYLLTRA 10 mg prášok na koncentrát

tarlatamab
i.v. po rekonštitúcii a zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZTOKOM (STABILIZÁTOR)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Roztok (stabilizátor)
IMDYLLTRA

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

7 ml

6. INÉ

Pridajte len do vaku s chloridom sodným.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

IMDYLLTRA 1 mg prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku IMDYLLTRA 10 mg prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku tarlatamab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je IMDYLLTRA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete IMDYLLTRU
3. Ako používať IMDYLLTRU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať IMDYLLTRU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je IMDYLLTRA a na čo sa používa

IMDYLLTRA obsahuje liečivo tarlatamab. Patrí do skupiny liekov nazývaných antineoplastiká, ktoré pôsobia na nádorové bunky.

IMDYLLTRA sa používa u dospelých na liečbu malobunkového nádoru pľúc (*small cell lung cancer*, SCLC), ktorý sa rozšíril v rámci pľúc a/alebo iných častí tela (pokročilé štádium SCLC). Používa sa u dospelých pacientov, ktorých nádor nereaguje alebo prestal reagovať na liečbu chemoterapiou obsahujúcou platínu.

IMDYLLTRA sa líši od chemoterapie. Liečivo v IMDYLLTRE, tarlatamab, pracuje s vašim imunitným systémom a vyhľadáva a ničí bunky malobunkového nádoru pľúc. Pôsobí tak, že spája proteín nazývaný DLL3 nachádzajúci sa na nádorových bunkách s proteínom nazývaným CD3 nachádzajúcim sa na T-lymfocytoch, čo je typ bielych krviniek. Tým, že ich spojí, tarlatamab aktivuje T-lymfocyty, ktoré následne uvoľňujú látky ničiace nádorové bunky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete IMDYLLTRU

Nepoužívajte IMDYLLTRU

- ak ste alergický na tarlatamab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste ničím istý, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú IMDYLLTRU.

Upozornenia a opatrenia

Tarlatamab môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky, ktoré sú uvedené nižšie. Ak máte akékoľvek otázky, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom predtým, ako vám podajú IMDYLLTRU.

Ak sa počas liečby IMDYLLTROU u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**, pretože môže byť potrebné liečiť tieto príznaky:

- **K syndrómu uvoľňovania cytokínov (*cytokine release syndrome, CRS*) dochádza vtedy, keď vaše telo uvoľňuje do krvi látky nazývané cytokíny. CRS je veľmi častý vedľajší účinok a môže byť život ohrozujúci alebo smrteľný. Okamžite informujte svojho lekára alebo vyhľadajte zdravotnú pomoc, ak sa u vás objavia akékoľvek prejavy a príznaky CRS vrátane nasledovných:**
 - horúčka
 - dýchavičnosť, ťažkosti s dýchaním
 - rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca: palpácie
 - závrat
 - bolesť hlavy
 - zimnica
 - nevoľnosť
 - vracanie
- **Syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*) je život ohrozujúci, potenciálne smrteľný stav, ktorý ovplyvňuje mozog a nervový systém. Tieto problémy sa môžu vyskytnúť niekoľko dní alebo týždňov po podaní IMDYLLTRY. Okamžite informujte svojho lekára alebo vyhľadajte zdravotnú pomoc, ak sa u vás objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky ICANS vrátane nasledovných:**
 - ťažkosti s rečou
 - strata pamäti
 - narušená alebo znížená úroveň vedomia
 - zmätenosť
 - pocit dezorientovanosti alebo neschopnosť jasne myslieť (delírium)
 - záchvat
 - strata rovnováhy alebo koordinácie (ataxia)
 - slabosť alebo otupenosť rúk a nôh
 - triaška rúk alebo končatín (tremor)
 - bolesť hlavy
- **Nízke hladiny neutrofilov, typ bielych krviniek, ktorý bojuje proti infekcii (neutropénia). Okamžite informujte svojho lekára alebo vyhľadajte zdravotnú pomoc, ak sa u vás objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky infekcie vrátane nasledovných:**
 - zimnica alebo triaška
 - pocit tepla
 - vysoká telesná teplota
- **Alergické reakcie (precitlivenosť) vrátane nadmerného a dlhodobého stiahnutia svalov dýchacích ciest, ktoré spôsobuje ťažkosti s dýchaním (bronchospazmus). Okamžite informujte svojho lekára alebo vyhľadajte zdravotnú pomoc, ak sa u vás objavia prejavy alebo príznaky alergických reakcií vrátane:**
 - vyrážka
 - ťažkosti s dýchaním

Váš lekár alebo zdravotná sestra budú počas infúzie a po nej sledovať prejavy a príznaky týchto reakcií a budú vás a vášho opatrovateľa informovať o prejavoch a príznakoch CRS a ICANS.

Deti a dospelávajúci

IMDYLLTRA nebola skúmaná u detí alebo dospelávajúcich. Liečba IMDYLLTROU sa neodporúča u pacientov mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a IMDYLLTRA

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi. IMDYLLTRA sa nemá používať počas tehotenstva. Je to preto, že účinky IMDYLLTRY u tehotných žien nie sú známe. Ak ste žena a môžete otehotnieť, váš lekár alebo zdravotná sestra overí, či nie ste tehotná, predtým, ako začnete s liečbou IMDYLLTROU.

Ak počas liečby IMDYLLTROU otehotníte, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár s vami bude musieť prebrať možné riziká.

Ak môžete otehotnieť, počas liečby IMDYLLTROU a 2 mesiace po podaní poslednej dávky musíte používať účinnú antikoncepciu (ochrana pred otehotnením). Porozprávajte sa so svojim lekárom o vhodných metódach antikoncepcie.

Počas liečby IMDYLLTROU a najmenej 2 mesiace po podaní poslednej dávky nemáte dojčiť. Nie je známe, či sa zložky IMDYLLTRY vylučujú do materského mlieka. Povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

IMDYLLTRA môže výrazne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je to spôsobené príznakmi, ktoré môžu byť vyvolané syndrómom neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS). Ak sa u vás po podaní infúzie IMDYLLTRY vyskytnú vedľajšie účinky ovplyvňujúce nervový systém, ako sú závrat, kŕče a zmätenosť, vyhnite sa šoférovaniu, obsluhu ťažkých alebo možných nebezpečných strojov a vykonávaniu nebezpečných povolaní alebo činností, kým sa tieto príznaky nevyriešia.

IMDYLLTRA obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

IMDYLLTRA obsahuje polysorbát

Tento liek obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 v každej 1 mg injekčnej liekovke a 0,2 mg v každej 10 mg injekčnej liekovke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať IMDYLLTRU

Ako sa IMDYLLTRA podáva

IMDYLLTRU vám podá váš lekár alebo zdravotná sestra formou infúzie (kvapkaním) do žily po dobu 1 hodiny.

V 1. deň dostanete dávku 1 mg IMDYLLTRY. Plnú liečebnú dávku 10 mg IMDYLLTRY dostanete v 8. deň, v 15. deň a potom každé 2 týždne.

Do jednej hodiny pred podaním prvých dvoch dávok IMDYLLTRY vám bude podaný liek patriaci do skupiny liekov nazývaných kortikosteroidy, ktoré pomáhajú znížiť riziko CRS. Tento liek vám bude podaný infúziou (kvapkaním) do žily. Po prvých dvoch dávkach IMDYLLTRY môžete do žily dostať aj infúziu tekutín.

Váš lekár určí, ako dlho máte byť liečení IMDYLLTROU.

Váš lekár môže odložiť alebo úplne ukončiť liečbu IMDYLLTROU, ak sa u vás vyskytnú CRS, neurologické problémy alebo akékoľvek iné závažné vedľajšie účinky.

Monitorovanie po infúzii IMDYLLTRY

Lekár vás bude sledovať počas 6 až 8 hodín od začiatku infúzie IMDYLLTRY v 1. a 8. deň v zdravotníckom zariadení. Lekár vás bude informovať, ak vás bude potrebné sledovať dlhšie. Lekár alebo zdravotná sestra vás budú počas liečby IMDYLLTROU sledovať, či sa u vás neobjavujú prejavy a príznaky CRS a vedľajšie účinky ovplyvňujúce nervový systém, ako aj iné vedľajšie účinky a podľa potreby vás budú liečiť. Ak sa u vás počas liečby IMDYLLTROU objavia prejavy alebo príznaky CRS alebo neurologické problémy, môžete byť hospitalizovaný.

Je potrebné si naplánovať pobyt v blízkosti zdravotníckeho zariadenia po dobu 24 hodín od začiatku každej infúzie IMDYLLTRY v 1. a 8. deň a mať pri sebe opatrovateľa.

V prípade všetkých budúcich infúzií vás lekár informuje o tom, ako dlho budete po infúzii IMDYLLTRY potrebovať sledovanie.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- **veľmi časté:** náhly a závažný zápalový syndróm s príznakmi, ako je horúčka, zimnica, nízka hladina kyslíka v krvi, bolesť hlavy, znížený krvný tlak, nevoľnosť alebo vracanie – tieto príznaky môžu byť prejavmi syndrómu uvoľňovania cytokínov (CRS).
- **časté:** triaška (alebo tremor), zmätenosť, poruchy funkcie mozgu (encefalopatia), ťažkosti s komunikáciou (afázia), záchvaty (kŕče) – tieto príznaky môžu byť prejavmi syndrómu neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS).

Ďalšie možné vedľajšie účinky

V spojení s IMDYLLTROU boli hlásené nasledujúce ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- znížená chuť do jedla
- horúčka (pyrexia)
- nepríjemná chuť v ústach (dysgeúzia)
- zápcha
- znížené hladiny červených krviniek (anémia)
- nedostatok sily (únava)
- pocit na vracanie (nevoľnosť)

- fyzická slabosť alebo nedostatok energie (asténia)
- bolesť hlavy
- znížené hladiny neutrofilov, typ bielych krviniek, ktorý bojuje proti infekcii (neutropénia)
- nízke hladiny lymfocytov, typ bielych krviniek (lymfopénia)
- zníženie telesnej hmotnosti
- vracanie
- suchý alebo vlhký kašeľ, dýchavičnosť (dyspnoe)
- hnačka
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (zvýšená alanínaminotransferáza)
- svrbenie (pruritus)
- nízka hladina sodíka v krvi (hyponatriémia)
- nízka hladina draslíka v krvi (hypokaliémia)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (zvýšená aspartátaminotransferáza)
- nízka hladina horčíka v krvi (hypomagnezémia)
- závrat
- vyrážka
- znížená hladina krvných doštičiek, zložiek, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi (trombocytopénia)
- nízky krvný tlak
- vysoký krvný tlak
- bolesť svalov (myalgia)
- znížený počet bielych krviniek
- znížené hladiny určitých bielych krviniek (leukopénia)
- zimnica
- zmätenosť (stav zmätenosti)
- triaška rúk a končatín (tremor)
- pocit dezorientovanosti (delírium)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zmena normálnej činnosti nervového systému (neurotoxická)
- záchvat
- strata rovnováhy alebo koordinácie (ataxia)
- ťažkosti s rečou, strata pamäti, zmeny osobnosti (encefalopatia)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať IMDYLLTRU

IMDYLLTRA bude uchovávaná zdravotníckym personálom v nemocnici alebo na klinike.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky

- Uchovávajúte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C).
- Neuchovávajúte v mrazničke.
- Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Pripravená IMDYLLTRA (infúzny vak)

- Po dosiahnutí izbovej teploty (20 °C až 25 °C) skladujte najviac 8 hodín.
- Pri uchovávaní v chlade (2 °C až 8 °C) sa infúzny vak musí použiť do 28 dní.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo IMDYLLTRA obsahuje

- Liečivo je tarlatamab.
- IMDYLLTRA 1 mg: jedna injekčná liekovka obsahuje 1 mg tarlatamabu. Výsledkom rekonštitúcie s vodou na injekcie je konečná koncentrácia tarlatamabu 0,9 mg/ml.
- IMDYLLTRA 10 mg: jedna injekčná liekovka obsahuje 10 mg tarlatamabu. Výsledkom rekonštitúcie s vodou na injekcie je konečná koncentrácia tarlatamabu 2,4 mg/ml.
- Ďalšie zložky prášku sú kyselina glutámová, sacharóza, polysorbát 80 a hydroxid sodný (pozri časť 2).
- Roztok (stabilizátor) obsahuje monohydrát kyseliny citrónovej, lyzínium-chlorid, polysorbát 80, hydroxid sodný a vodu na injekcie (pozri časť 2).

Ako vyzerá IMDYLLTRA a obsah balenia

IMDYLLTRA je prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku. Každé balenie obsahuje 1 sklenenú injekčnú liekovku s práškom a 2 injekčné liekovky so 7 ml roztoku (stabilizátor).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Odporúčaný plán dávkovania IMDYLLTRY je začiatková dávka 1 mg v 1. deň nasledovaná dávkou 10 mg v 8. deň, 15. deň a každé 2 týždne (pozri tabuľku 1). IMDYLLTRA sa má podávať infúziou počas 1 hodiny pri rýchlosti infúzie 250 ml/hodinu.

Tabuľka 1. Odporúčaný plán dávkovania IMDYLLTRY

Dávka IMDYLLTRY	
1. deň	1 mg
8. deň	10 mg
15. deň a potom každé 2 týždne	10 mg

IMDYLLTRA sa má pred podaním intravenóznou infúziou rekonštituovať a následne ďalej zriediť.

IMDYLLTRU rekonštituujte s vodou na injekcie. Injekčné liekovky s IMDYLLTROU nerekonštituujte roztokom (stabilizátorom).

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním nájdete nižšie.

Aseptická príprava

Pri príprave infúzneho roztoku prísne dodržiavajte aseptickú techniku, pretože injekčné liekovky s tarlatamabom neobsahujú antimikrobiálne konzervačné látky.

Ďalšie pokyny

- **IMDYLLTRA sa rekonštituuje s vodou na injekcie. Na rekonštitúciu IMDYLLTRY nepoužívajte roztok (stabilizátor).** Roztok (stabilizátor) sa používa na potiahnutie infúzneho vaku pred pridaním rekonštituovanej IMDYLLTRY, aby sa zabránilo adsorpcii IMDYLLTRY na infúzne vaky a infúznu súpravu.
- Infúzne vaky vyrobené z etylvinylacetátu (EVA), polyolefinu a polyvinylchloridu (PVC) sa ukázali ako kompatibilné s tarlatamabom za špecifikovaných podmienok podávania.
- Infúzna súprava a katétre vyrobené z polyolefinu, PVC a polyuretánu sa ukázali ako kompatibilné s tarlatamabom za špecifikovaných podmienok podávania.
- Používanie uzavretého systému na prenos tekutín (*closed system transfer device*, CSTD) sa neodporúča z dôvodu potenciálneho rizika chyby pri podávaní liekov. Testovanie kompatibility adaptéra CSTD pre injekčnú liekovku s IMDYLLTROU sa neuskutočnilo.

Príprava infúzneho roztoku

Rekonštitúcia tarlatamabu

Tabuľka 2. Potrebné množstvo vody na injekcie na rekonštitúciu IMDYLLTRY^a

Sila injekčnej liekovky IMDYLLTRY	Množstvo vody na injekcie potrebné na rekonštitúciu IMDYLLTRY	Konečná koncentrácia
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Každá injekčná liekovka obsahuje nadbytok, aby bolo možné po rekonštitúcii odobrať 1,1 ml (1 mg injekčná liekovka) alebo 4,2 ml (10 mg injekčná liekovka) a zabezpečiť podanie v uvedenej koncentrácii vyznačenej na injekčnej liekovke.

- Požadované množstvo vody na injekcie (pozri tabuľku 2) preneste do injekčnej liekovky s tarlatamabom, aby ste dosiahli konečnú koncentráciu tarlatamabu 0,9 mg/ml (1 mg injekčná liekovka) alebo 2,4 mg/ml (10 mg injekčná liekovka). Vodu smerujte pozdĺž stien injekčnej liekovky IMDYLLTRY a nie priamo na lyofilizovaný prášok.
 - Na rekonštitúciu IMDYLLTRY **nepoužívajte roztok (stabilizátor)**.
- Obsah jemne premiešajte. **Nepretrepávajte**.
- Vizuálne skontrolujte, či je roztok číry až mierne opalescenný, bezfarebný až slabožltý. Ak pozorujete zakalenie alebo pevné častice, roztok **nepoužívajte**.

Príprava infúzneho vaku IMDYLLTRY

Tabuľka 3. Usmernenia na prípravu 1-hodinovej infúzie

Sila injekčnej liekovky IMDYLLTRY	Dávka IMDYLLTRY	Objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktorý sa má odobrať z infúzneho vaku	Objem roztoku (stabilizátora), ktorý sa má pridať do infúzneho vaku	Objem rekonštituovanéh o tarlatamabu, ktorý sa má pridať do infúzneho vaku
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Poznámka: Konečné koncentrácie pre injekčné liekovky s rôznou silou NIE sú po rekonštitúcii rovnaké.

- Použite infúzny vak naplnený 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
- Z naplneného infúzneho vaku odoberte požadovaný objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a zlikvidujte ho (pozri tabuľku 3). Ignorujte akékoľvek preplnenie infúzneho vaku.
- Pridajte roztok (stabilizátor).
 - Na potiahnutie infúzneho vaku preneste 13 ml roztoku (stabilizátora) do infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
 - Obsah vaku jemne premiešajte, aby sa nevytvorila pena. **Nepretrepávajte**.
- Pridajte rekonštituovanú IMDYLLTRY.
 - Požadovaný objem rekonštituovanej IMDYLLTRY preneste do stabilizovaného infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a roztok (stabilizátor). Pozri tabuľku 3.
 - Obsah vaku jemne premiešajte, aby sa nevytvorila pena. **Nepretrepávajte**.
- Vzduch z infúzneho vaku odstráňte pomocou prázdnej injekčnej striekačky, aby sa zabránilo peneniu.
- Naplňte infúznu súpravu s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo finálne pripraveným liekom.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Spôsob podávania

Infúzna súprava pre premedikáciu sa môže použiť aj pre IMDYLLTRU. Medzi podaním súbežne používaných liekov a IMDYLLTROU je potrebné infúznu súpravu prepláchnuť.

Celý obsah tarlatamabu podajte ako intravenóznou infúziou počas 1 hodiny pri konštantnej rýchlosti prietoku pomocou infúznej pumpy. Pumpa má byť programovateľná, uzamykateľná, neelastoména a vybavená alarmom.

Infúzna súprava je naplnená injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) ALEBO finálne pripraveným tarlatamabom.

IMDYLLTRA sa má podávať infúziou počas 1 hodiny pri rýchlosti infúzie 250 ml/hodinu.

Po ukončení infúzie IMDYLLTRY je potrebné intravenóznou infúznu súpravu preplachovať po dobu 3 – 5 minút injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Podmienky uchovávania a čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky.

Zriedený roztok na intravenóznou infúziou (infúzny vak)

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 28 dní pri teplote 2 °C až 8 °C a 8 hodín pri teplote 20 °C až 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za dobu a podmienky skladovania počas používania zodpovedá používateľ a zvyčajne nemá presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia a riedenie neuskutočnili v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Doba uchovávania zahŕňa celkový povolený čas od rekonštitúcie prvej injekčnej liekovky do ukončenia podávania. Po vybratí z chladu nechajte infúzny vak dosiahnuť izbovú teplotu a dokončite podávanie zriedeného infúzneho roztoku IMDYLLTRY v rámci povoleného času skladovania pri izbovej teplote (vrátane času infúzie). Ak sa pripravený infúzny vak s tarlatamabom nepodá v uvedených časových intervaloch a pri uvedených teplotách, musí sa zlikvidovať; nesmie sa opätovne uchovávať v chlade.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.