

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

IMDYLLTRA 1 mg prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje
IMDYLLTRA 10 mg prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

IMDYLLTRA 1 mg prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje

Ena viala s praškom vsebuje 1 mg tarlatamaba.

Po rekonstituciji z vodo za injekcije je končna koncentracija tarlatamaba 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje

Ena viala s praškom vsebuje 10 mg tarlatamaba.

Po rekonstituciji z vodo za injekcije je končna koncentracija tarlatamaba 2,4 mg/ml.

Tarlatamab je pridobljen iz celic ovarija kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom

Zdravilo IMDYLLTRA vsebuje 0,04 mg polisorbata 80 v eni 1-mg viali in 0,2 mg polisorbata 80 v eni 10-mg viali.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje

Prašek s tarlatamabom (prašek za koncentrat): bel do rahlo rumen prašek.

Raztopina (stabilizator): brezbarvna do rahlo rumena bistra raztopina s pH 7,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo IMDYLLTRA je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z razsejanim drobnoceličnim rakom pljuč (ES-SCLC – *extensive-stage small cell lung cancer*), ki potrebujejo sistemsko zdravljenje po napredovanju bolezni med zdravljenjem s kemoterapijo na osnovi platine v prvi liniji zdravljenja ali po njem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom IMDYLLTRA mora biti uvedeno pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. Zdravilo se mora uporabljati v ustrezni zdravstveni ustanovi. Za priporočena sočasna zdravila glejte preglednico 2.

Bolnike je treba na 1. in 8. dan spremljati 6 do 8 ur od začetka dajanja infuzije. Dodatno spremljanje in opazovanje pri naslednjih infundiranjih se uvede po presoji zdravnika.

Na 1. in 8. dan je treba bolnikom naročiti, naj 24 ur od začetka dajanja infuzije ostanejo v bližini ustrezne zdravstvene ustanove in da jih spremlja skrbnik.

Pred odpustom je treba bolnike in skrbnike seznaniti z znaki in simptomi sindroma sproščanja citokinov (CRS – *cytokine release syndrome*) in sindroma nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS – *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*).

Odmerjanje

Priporočeni režim odmerjanja zdravila IMDYLLTRA je začetni odmerek 1 mg na 1. dan, ki mu sledijo odmerki 10 mg na 8. in 15. dan ter nato vsaka 2 tedna, kot je prikazano v preglednici 1.

Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti.

Preglednica 1. Priporočeni razpored odmerjanja zdravila IMDYLLTRA

Odmerek zdravila IMDYLLTRA	
1. dan	1 mg
8. dan	10 mg
15. dan in nato vsaka 2 tedna	10 mg

Priporočena sočasna zdravila

Sočasna zdravila ob dajanju zdravila IMDYLLTRA je treba dati, kot je navedeno v preglednici 2, za zmanjšanje tveganja za sindrom sproščanja citokinov (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 2. Sočasna zdravila za 1. in 8. dan

Dan zdravljenja	Zdravila	Način dajanja
1. dan in 8. dan	intravensko dajanje 8 mg deksametozona (ali enakovrednega zdravila)	v roku 1 ure pred začetkom infundiranja zdravila IMDYLLTRA
	priporočeno je intravensko dajanje 1 litra raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, skladno s smernicami za standardno oskrbo	takoj po koncu infundiranja zdravila IMDYLLTRA

Ponovna uvedba zdravila IMDYLLTRA po odloženem odmerku

Če je odmerek zdravila IMDYLLTRA odložen, je treba zdravljenje ponovno uvesti glede na priporočila, navedena v preglednici 3, in nadaljevati z ustreznim režimom odmerjanja. Priporočena sočasna zdravila je treba dajati, kot je navedeno v preglednici 2.

Preglednica 3. Priporočila za ponovno uvedbo zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA po odloženem odmerku

Zadnji dani odmerki	Čas od zadnjega danega odmerka	Ukrepanje ^a
1 mg 1. dan	2 tedna ali manj (≤ 14 dni)	dajanje zdravila IMDYLLTRA 10 mg, nato nadaljevanje z načrtovanim režimom odmerjanja
	več kot 2 tedna (> 14 dni)	dajanje zdravila IMDYLLTRA 1 mg; če bolnik zdravilo dobro prenaša, se odmerek po 1 tednu poveča na 10 mg; nato nadaljevanje z načrtovanim režimom odmerjanja
10 mg 8. dan	3 tedne ali manj (≤ 21 dni)	dajanje zdravila IMDYLLTRA 10 mg, nato nadaljevanje z načrtovanim režimom odmerjanja
	več kot 3 tedne (> 21 dni)	dajanje zdravila IMDYLLTRA 1 mg; če bolnik zdravilo dobro prenaša, se odmerek po 1 tednu poveča na 10 mg; nato nadaljevanje z načrtovanim režimom odmerjanja
10 mg 15. dan in nato vsaka 2 tedna	4 tedne ali manj (≤ 28 dni)	dajanje zdravila IMDYLLTRA 10 mg, nato nadaljevanje z načrtovanim režimom odmerjanja
	več kot 4 tedne (> 28 dni)	dajanje zdravila IMDYLLTRA 1 mg; če bolnik zdravilo dobro prenaša, se odmerek po 1 tednu poveča na 10 mg; nato nadaljevanje z načrtovanim režimom odmerjanja

^a Dajanje priporočenih sočasnih zdravil pred in po infuzijah zdravila IMDYLLTRA 1. in 8. dan ter ustrezno spremljanje bolnikov (glejte preglednico 2).

Prilaganja odmerkov in obvladovanje neželenih učinkov

Zmanjšanje odmerka zdravila IMDYLLTRA se ne priporoča.

Glejte preglednico 4 za priporočena ukrepanja za obvladovanje CRS, preglednico 5 za priporočena ukrepanja za obvladovanje ICANS ter preglednico 6 za obvladovanje drugih neželenih učinkov.

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

CRS mora biti diagnosticiran na osnovi klinične slike (glejte poglavje 4.4). Bolnike je treba pregledati in zdraviti za druge vzroke zvišane telesne temperature, hipoksije in hipotenzije. V primeru suma na CRS je treba ravnati v skladu s priporočili v preglednici 4. Bolnike, pri katerih se pojavi CRS 2. stopnje ali višje (npr. hipotenzija, ki se ne odziva na tekočine, ali hipoksija, zaradi katere je potrebno dodajanje kisika), je treba spremljati glede znakov in simptomov CRS, vključno z zvišano telesno temperaturo, hipotenzijo in hipoksijo, z uporabo pulzne oksimetrije ali srčne telemetrije, kot je indicirano. Pri resnem ali življenjsko ogrožajočem CRS je priporočeno zdravljenje z zaviralci IL-6, na primer s tocilizumabom, in sprejem na oddelek za intenzivno nego zaradi podpornega zdravljenja.

Preglednica 4. Smernice za razvrščanje, prilagajanje odmerkov in obravnavo sindroma sproščanja citokinov^a

Stopnja CRS	Značilni simptomi	Prilagajanje odmerkov zdravila IMDYLLTRA	Obravnava
1. stopnja	simptomatsko zdravljenje simptomov (npr. zvišana telesna temperatura $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ brez hipotenzije ali hipoksije).	<ul style="list-style-type: none"> začasna prekinitev zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA, dokler dogodek ne izzveni, nato nadaljevanje zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA z naslednjim načrtovanim odmerkom^b 	<ul style="list-style-type: none"> uvedba simptomatskega zdravljenja z antipiretiki (npr. paracetamol) za znižanje telesne temperature, razmislek o uporabi deksametazona^c (ali enakovrednega zdravila) v odmerku od 4 mg do 10 mg peroralno ali intravensko
2. stopnja	<p>simptomi zahtevajo zmerno intenzivno zdravljenje in se nanj odzivajo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zvišana telesna temperatura $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, hipotenzija, odzivna na zdravljenje s tekočinami, tako da uporaba vazopresorjev ni potrebna, in/ali hipoksija, zaradi katere je potrebna nosna kanila z majhnim pretokom ali tehnika „blow-by“ (dovod kisika blizu ust ali nosu) 	<ul style="list-style-type: none"> začasna prekinitev zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA, dokler dogodek ne izzveni, nato nadaljevanje zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA z naslednjim načrtovanim odmerkom^b 	<ul style="list-style-type: none"> priporočena je hospitalizacija s spremljanjem zvišane telesne temperature, hipoksije in hipotenzije z uporabo pulzne oksimetrije ali srčne telemetrije, kot je indicirano, uvedba simptomatskega zdravljenja z antipiretiki (npr. paracetamol) za znižanje telesne temperature, po potrebi uvedba dodajanja kisika in intravenske tekočine, razmislek o uporabi deksametazona^c (ali enakovrednega zdravila) v odmerku 8 mg peroralno ali intravensko, razmislek o uporabi tocilizumaba (ali enakovrednega zdravila); <p>Ob nadaljevanju zdravljenja z naslednjim načrtovanim odmerkom je treba bolnike spremljati po presoji zdravnika v ustrezni zdravstveni ustanovi^b.</p>

Stopnja CRS	Značilni simptomi	Prilagajanje odmerkov zdravila IMDYLLTRA	Obravnava
3. stopnja	<p>resni simptomi, določeni kot telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ s:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemodinamično nestabilnostjo, pri kateri je potrebna uporaba vazopresorja (z vazopresinom ali brez njega), <p>in/ali</p> <ul style="list-style-type: none"> • poslabšanjem hipoksije ali dihalne stiske, zaradi česar je potrebna nosna kanila z visokim pretokom (kisik > 6 l/min) ali obrazna maska. 	<ul style="list-style-type: none"> • začasna prekinitev zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA, dokler dogodek ne izzveni, nato nadaljevanje zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA z naslednjim načrtovanim odmerkom^b. • če se dogodki stopnje 3 ponovijo, trajno prenehanje uporabe zdravila IMDYLLTRA 	<p>poleg zdravljenja za 2. stopnjo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • priporočeno je intenzivno spremljanje, npr. oskrba na oddelku za intenzivno nego, • intravensko dajanje do največ 3 odmerkov deksametozona^c (ali enakovrednega zdravila) v odmerku po 8 mg na vsakih 8 ur, • podpora z vazopresorji po potrebi, • podpora z visokopretočnim kisikom po potrebi, • priporočen je tocilizumab (ali enakovredno zdravilo), • pred naslednjim odmerkom dajanje sočasnih zdravil, kot je priporočeno za 1. in 8. dan (glejte preglednico 2); <p>Ob nadaljevanju zdravljenja z naslednjim načrtovanim odmerkom je treba bolnike spremljati po presoji zdravnika v ustrezni zdravstveni ustanovi^b.</p>
4. stopnja	<p>življenjsko ogrožajoči simptomi, določeni kot telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ s:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemodinamično nestabilnostjo, pri kateri je potrebna uporaba več vazopresorjev (brez vazopresina), <p>in/ali</p> <ul style="list-style-type: none"> • poslabšanjem hipoksije ali dihalne stiske kljub dajanju kisika s pozitivnim tlakom. 	<p>trajno prenehanje uporabe zdravila IMDYLLTRA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • oskrba na oddelku za intenzivno nego, • skladno z zdravljenjem za 3. stopnjo

^a CRS na podlagi enotnega razvrščanja po Ameriškem združenju za transplantacijsko in celično zdravljenje (ASTCT – *American Society for Transplant and Cellular Therapy*) (2019).

^b Glejte preglednico 3 za priporočila glede ponovne uvedbe zdravila IMDYLLTRA po odloženih odmerkih.

^c zniževanje odmerkov steroidov v skladu s smernicami za standardno oskrbo.

ICU = oddelek za intenzivno nego (angl. *Intensive Care Unit*)

Sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS)

Bolnike je treba spremljati za znake in simptome ICANS. Izključiti je treba druge vzroke nevroloških simptomov. V primeru resne ali življenjsko ogrožajoče nevrološke toksičnosti je treba pričeti z zdravljenjem na oddelku za intenzivno nego. V primeru suma na ICANS ukrepajte v skladu s priporočili v preglednici 5.

Preglednica 5. Smernice za razvrščanje, prilagajanje odmerkov in obravnavo sindroma nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami^a

Stopnja ICANS^a	Značilni simptomi	Prilagajanje odmerkov zdravila IMDYLLTRA	Obravnava
1. stopnja	ocena ICE 7–9 ^b brez zmanjšane stopnje zavesti.	<ul style="list-style-type: none">• začasna prekinitiv zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA, dokler ICANS ne izzveni, nato nadaljevanje zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA z naslednjim načrtovanim odmerkom^c	<ul style="list-style-type: none">• podporna oskrba
2. stopnja	ocena ICE 3–6 ^b in/ali blaga somnolenca, oseba se zbudi na glasen poziv	<ul style="list-style-type: none">• začasna prekinitiv zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA, dokler ICANS ne izzveni, nato nadaljevanje zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA z naslednjim načrtovanim odmerkom^c	<ul style="list-style-type: none">• podporna oskrba,• deksametazon^d (ali enakovredno zdravilo) v odmerku od 8 mg do 10 mg peroralno ali intravensko,• ob poslabšanju simptomov, ponavljanje dajanja deksametazona vsakih 12 ur ali dajanje metilprednizolona^d (ali enakovrednega zdravila) v odmerku 1 mg/kg intravensko vsakih 12 ur,• spremljanje nevroloških simptomov in razmislek o posvetu z nevrologom in drugimi specialisti glede nadaljnje ocene in zdravljenja,• spremljanje bolnikov po zdravnikovi presoji po naslednjem odmerku zdravila IMDYLLTRA^c

Stopnja ICANS ^a	Značilni simptomi	Prilagajanje odmerkov zdravila IMDYLLTRA	Obravnava
3. stopnja	<p>ocena ICE 0–2^b in/ali zmanjšana stopnja zavesti, oseba se zbudi samo na taktilni dražljaj, in/ali kakršen koli klinični epileptični napad, lokaliziran ali generaliziran, ki se hitro umiri,</p> <p>ali</p> <p>nekonvulzivni napadi, opaženi na EEG, ki izzvenijo po intervenciji, in/ali žariščni ali lokalni edem, zaznan s slikanjem možganov</p>	<ul style="list-style-type: none"> • začasna prekinitev zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA, dokler ICANS ne izzveni, nato nadaljevanje zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA z naslednjim načrtovanim odmerkom^c, • če ni izboljšanja na stopnjo ≤ 1 v roku 7 dneh, trajno prenehanje uporabe zdravila IMDYLLTRA, • trajno prenehanje uporabe, če se dogodki 3. stopnje ponovijo 	<ul style="list-style-type: none"> • priporočeno je intenzivno spremljanje, npr. oskrba na oddelku za intenzivno nego, • razmisliti je treba o mehanski ventilaciji za zaščito dihalnih poti. Deksametazon^d (ali enakovredno zdravilo) v odmerku 10 mg intravensko vsakih 6 ur ali metilprednizolon^d (ali enakovredno zdravilo) v odmerku 1 mg/kg intravensko vsakih 12 ur; • če ima bolnik vztrajno nevrotoksičnost stopnje ≥ 3, razmislek o ponavljajočem se slikanju možganov (CT ali MRI) vsake 2–3 dni, • spremljajte bolnikov po zdravnikovi presoji po naslednjem odmerku zdravila IMDYLLTRA^c
4. stopnja	<p>ocena ICE 0^b (bolnika ni mogoče zbuditi in ni sposoben za ocenjevanje ICE) in/ali gre za stupor ali komo in/ali življenjsko ogrožajoč dolgotrajen epileptični napad (> 5 minut), ali ponavljajoči se klinični napadi ali električni izbruhi brez vmesne umiritve na izhodiščno raven in/ali difuzni možganski edem, zaznan s slikanjem možganov, ali decerebracijski ali dekortikacijski položaj ali edem papile, paraliza VI. možganskega živca ali Cushingova triada.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • trajno prenehanje uporabe zdravila IMDYLLTRA 	<ul style="list-style-type: none"> • oskrba na oddelku za intenzivno nego, • razmislek o mehanski ventilaciji za zaščito dihalnih poti, • visoki odmerki kortikosteroidov, na primer metilprednizolona^d 1000 mg/dan, razdeljeni na več intravenskih odmerkov, v obdobju 3 dni, • če ima bolnik vztrajno nevrotoksičnost stopnje ≥ 3, razmislek o ponavljajočem se slikanju možganov (CT ali MRI) vsake 2–3 dni, • zdravljenje konvulzivnega epileptičnega statusa v skladu s smernicami ustanove

^a ICANS na podlagi enotnega razvrščanja po Ameriškem združenju za transplantacijsko in celično zdravljenje (ASTCT – *American Society for Transplant and Cellular Therapy*) (2019).

^b Če je bolnika mogoče zbuditi in je sposoben za ocenjevanje encefalopatije zaradi imunskih efektivnih celic (ICE – *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*), je treba oceniti: orientiranost (ali ve, katerega leta in meseca smo ter v katerem mestu in bolnišnici je = 4 točke); poimenovanje (poimenuje 3 predmete, npr. pokaže na uro, pisalo in gumb = 3 točke); izvajanje ukazov (npr. „pokaže dva prsta“ ali „zapre oči in iztegne jezik“ = 1 točka); pisanje (sposobnost pisanja in oblikovanja običajnega stavka = 1 točka); pozornost (odštevanje

po deset od 100 nazaj = 1 točka). Če bolnika ni mogoče zbuditi in ni sposoben za ocenjevanje ICE (stopnja 4 ICANS) = 0 točk.

^c Glejte preglednico 3 za priporočila glede ponovne uvedbe zdravila IMDYLLTRA po odloženih odmerkih.

^d Znižujte odmerjanje steroidov po smernicah za standardno oskrbo.

CT = računalniška tomografija (angl. *Computed Tomography*); EEG = elektroencefalogram (angl. *Electroencephalogram*); ICU = oddelek za intenzivno nego (angl. *Intensive Care Unit*); MRI = slikanje z magnetno resonanco (angl. *Magnetic resonance imaging*)

Nevtropenija in drugi neželeni učinki

Nevtropenijo in druge neželene učinke je treba obvladovati v skladu s preglednico 6.

Preglednica 6. Priporočenečasne prekinitev zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA za obvladovanje drugih neželenih učinkov^{a, b}

Neželeni učinki	Resnost^a	Prilagajanje odmerkov^b
Nevtropenija (glejte poglavje 4.4)	1. in 2. stopnja	začasna prekinitev zdravljenja ni potrebna
	3. stopnja	<ul style="list-style-type: none"> začasna prekinitev zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA za najmanj 3 dni in dokler se dogodek ne izboljša na stopnjo ≤ 2, nato nadaljevanje zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA Razmislek o uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja (G-CSF – <i>granulocyte colony stimulating factor</i>).
	4. stopnja	<ul style="list-style-type: none"> začasna prekinitev zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA za najmanj 3 dni in dokler se dogodek ne izboljša na stopnjo ≤ 2, nato nadaljevanje zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA, če dogodek traja > 7 dni ali se ponovi dogodek 4. stopnje, trajno prenehanje z uporabo zdravila IMDYLLTRA Razmislek o uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja (G-CSF – <i>granulocyte colony stimulating factor</i>).
Hepatotoksičnost (glejte poglavje 4.4) ^c	3. stopnja zvišana ALT ali AST ali bilirubin	<ul style="list-style-type: none"> začasna prekinitev zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA do izboljšanja na stopnjo ≤ 1
	4. stopnja zvišana ALT ali AST ali bilirubin	<ul style="list-style-type: none"> trajno prenehanje uporabe zdravila IMDYLLTRA
	AST ali ALT $> 3 \times$ ZMN s skupnim bilirubinom $> 2 \times$ ZMN, če ni drugih vzrokov	<ul style="list-style-type: none"> trajno prenehanje uporabe zdravila IMDYLLTRA

Neželeni učinki	Resnost ^a	Prilagajanje odmerkov ^b
Drugi neželeni učinki (glejte poglavje 4.8)	3. ali 4. stopnja	<p>začasna prekinitve zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA do izboljšanja na stopnjo ≤ 1 ali izhodišče</p> <p>če neželeni učinek ne izzveni v roku 28 dni, razmislite o trajnem prenehanju z uporabo zdravila,</p> <ul style="list-style-type: none"> • razmislite o trajnem prenehanju pri dogodkih 4. stopnje.

^a Resnost na podlagi terminološko poenotenih kriterijev za neželene učinke ameriškega Nacionalnega inštituta za raka (NCI CTCAE), različica 5.0.

^b Glejte preglednico 3 za priporočila glede ponovne uvedbe zdravila IMDYLLTRA po odloženih odmerkih.

^c Pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov v izhodišču je treba za oceno hepatotoksičnosti uporabiti večkratnike vrednosti v izhodišču.

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti

Posebne populacije

Starejši

Starejšim bolnikom (≥ 65 let) odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Na voljo je malo podatkov o bolnikih z zmerno okvaro jeter. Zdravila IMDYLLTRA niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Za bolnike z zmerno ali hudo okvaro jeter ni mogoče podati priporočil glede odmerjanja.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Zdravila IMDYLLTRA niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Za bolnike s hudo okvaro ledvic ni mogoče podati priporočil glede odmerjanja.

Pediatrična populacija

Zdravilo IMDYLLTRA ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje drobnoceličnega raka pljuč.

Način uporabe

Zdravilo IMDYLLTRA je za intravensko uporabo.

Zdravilo IMDYLLTRA je treba pred dajanjem v obliki intravenske infuzije rekonstituirati in nato dodatno še razredčiti.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Za zdravilo IMDYLLTRA se lahko uporabi sistem za infundiranje za premedikacijo. Med dajanjem sočasnih zdravil in dajanjem zdravila IMDYLLTRA je treba izvesti izpiranje sistema za infundiranje.

Celotna vsebina zdravila IMDYLLTRA se daje v 1-urni intravenski infuziji z infuzijsko črpalko in stalno hitrostjo dotoka (glejte preglednico 7). Črpalka mora omogočati prilagajanje programa, imeti mora možnost zaklepanja in alarm ter ne sme biti elastomerna.

Sistem za infundiranje se pripravi z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ALI s končnim pripravljnim zdravilom IMDYLLTRA.

Po končanem infundiranju zdravila IMDYLLTRA je treba sistem za intravensko infundiranje 3–5 minut spirati z uporabo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Preglednica 7. Informacije o dajanju tarlatamaba

Čas infundiranja za 250-ml intravenski pripravek	Hitrost infundiranja (ml/uro)
1 ura	250 ml/uro

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

Dajanje tarlatamaba je bilo povezano s sindromom CRS, vključno z življenjsko ogrožajočimi dogodki in dogodki s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). CRS je lahko povezan s simptomi, ki vključujejo pireksijo, hipotenzijo, hipoksijo, utrujenost, tahikardijo, glavobol, mrzlico, navzeo in bruhanje.

Bolnike in skrbnike je treba opozoriti na možno tveganje za pojav sindroma CRS po odpustu ter jim naročiti, da nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo kateri koli znaki ali simptomi.

Tarlatamab je treba dati v zdravstveni ustanovi, opremljeni za diagnosticiranje in zdravljenje sindroma CRS. Zagotoviti je treba, da so bolniki pred začetkom dajanja infuzij normovolemični. Bolnike je treba med uvedbo zdravljenja s tarlatamabom skrbno spremljati glede znakov in simptomov CRS. Za zmanjšanje tveganja za CRS je pomembno, da se tarlatamab uvede v priporočenem začetnem odmerku, navedenim v preglednici 1.

CRS je treba obvladovati v skladu s priporočili, navedenimi v preglednici 4.

Sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS)

Dajanje tarlatamaba je bilo povezano s sindromom ICANS, vključno z življenjsko ogrožajočimi dogodki in dogodki s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). ICANS se lahko pojavi do več tednov po dajanju tarlatamaba. Neželeni učinki, ki so lahko povezani s sindromom ICANS, vključujejo glavobol, encefalopatijo, zmedenost, delirij, napad krčev, ataksijo, nevrotoksičnost in tremor. Bolnike je treba med zdravljenjem s tarlatamabom skrbno spremljati glede znakov in simptomov ICANS.

Bolnike in skrbnike je treba opozoriti na možno tveganje za pojav sindroma ICANS po odpustu ter jim naročiti, da nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo kateri koli znaki ali simptomi.

ICANS je treba obvladovati v skladu s priporočili, navedenimi v preglednici 5.

Nevtropenija

Dajanje tarlatamaba je bilo povezano z nevtropenijo (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba med zdravljenjem s tarlatamabom skrbno spremljati glede znakov in simptomov nevtropenije.

Nevtropenijo je treba obvladovati v skladu s priporočili, navedenimi v preglednici 6.

Okužbe

Pri bolnikih, zdravljenih s tarlatamabom, so poročali o resnih okužbah, vključno z življenjsko ogrožajočimi in smrtnimi okužbami. Najpogostejše okužbe vključujejo pljučnico, okužbo sečil, COVID-19, okužbo zgornjih dihal, okužbo dihal, okužbo s kandido, oralno kandidiazo in nazofaringitis.

Bolnike je treba pred in med zdravljenjem s tarlatamabom spremljati glede znakov in simptomov okužb.

Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki so se zdravili s tarlatamabom, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z redkimi resnimi dogodki. Klinični znaki in simptomi preobčutljivosti lahko med drugim vključujejo izpuščaj in bronhospazem. Bolnike je treba med zdravljenjem s tarlatamabom spremljati za znake in simptome preobčutljivosti ter te obvladovati, kot je klinično indicirano. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi tarlatamaba glede na resnost (glejte preglednico 6 za obvladovanje drugih neželenih učinkov).

Hepatotoksičnost

Dajanje tarlatamaba je bilo povezano z zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov. Zvišanje vrednosti jetrnih encimov se lahko pojavi z ali brez sočasnega sindroma CRS.

Jetrne encime in bilirubin je treba spremljati pred začetkom zdravljenja s tarlatamabom ter nato glede na klinično potrebo. Morebitno toksičnost je treba obvladovati v skladu s priporočili, navedenimi v preglednici 6.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Pri ženskah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja s tarlatamabom preveriti status nosečnosti. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 2 meseca po zadnjem odmerku tarlatamaba (glejte poglavje 4.6).

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

To zdravilo vsebuje 0,04 mg polisorbata 80 v eni 1-mg viali in 0,2 mg polisorbata 80 v eni 10-mg viali. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja niso bile izvedene. Uvedba zdravljenja s tarlatamabom povzroči prehodno sproščanje citokinov, ki lahko zavirajo encime CYP450, ter lahko privede do povečanih izpostavljenosti sočasno prejetih substratov CYP. Bolnike, ki sočasno prejemajo substrate CYP450, zlasti tiste z ozkim terapevtskim indeksom, je treba spremljati glede znanih neželenih učinkov. Po potrebi je treba prilagoditi odmerek sočasnih zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem s tarlatamabom in do 2 meseca po njem.

Nosečnost

Podatkov o uporabi tarlatamaba pri nosečnicah ni.

Študija o škodljivem vplivu na razmnoževanje, izvedena pri miših z uporabo mišje nadomestne molekule muS757, je pokazala prehajanje molekule muS757 preko posteljice (glejte poglavje 5.3). Tarlatamab lahko glede na mehanizem delovanja in potencialni razvoj neželenih učinkov (kot je CRS) po izpostavljenosti tarlatamabu škodljivo vpliva na plod, če ga prejme nosečnica (glejte poglavje 5.1).

Tarlatamaba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja s tarlatamabom preveriti, ali so noseče.

Dojenje

Ni znano, ali se tarlatamab izloča v materino mleko. Ker se številna zdravila, vključno s protitelesi, lahko izločajo v materino mleko, tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem s tarlatamabom in še vsaj 2 meseca po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Ni kliničnih preskušanj, ki bi ocenjevala vpliv tarlatamaba na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zaradi možnosti nevroloških dogodkov, povezanih z ICANS, po infundiranju tarlatamaba ima tarlatamab pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V primeru kakršnih koli nevroloških simptomov je treba bolnikom naročiti, naj ne vozijo in ne izvajajo tveganih opravil oziroma dejavnosti, kot je upravljanje težkih ali potencialno nevarnih strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila IMDYLLTRA je bila ocenjena pri 473 bolnikih z drobnoceličnim rakom pljuč (SCLC – *small cell lung cancer*), ki so v kliničnih preskušanjih prejeli ciljni odmerek tarlatamaba 10 mg kot monoterapijo.

Najpogostejši neželeni učinki so: CRS (56,7 %), zmanjšan apetit (36,4 %), pireksija (31,9 %), disgevizija (31,3 %), zaprtje (30,4 %), anemija (30,0 %), utrujenost (29,8 %), navzea (24,9 %), astenija (19,0 %), nevtropenija (16,9 %), hiponatriemija (16,7 %), glavobol (16,3 %), limfopenija (15,6 %).

Najpogostejša resna neželena učinka sta CRS (19,7 %) in pireksija (4,7 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na združenih podatkih iz enega kliničnega preskušanja 1. faze, enega kliničnega preskušanja 2. faze in enega kliničnega preskušanja 3. faze s 473 bolniki. Mediano časa izpostavljenosti je bilo 18,0 tedna (razpon: od 0,1 do 175,1 tedna).

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih skladno s klasifikacijo MedDRA in po pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 8. Neželeni učinki

Organski sistem MedDRA	Neželeni učinek	Vse stopnje	Stopnja ≥ 3
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	zelo pogosti	pogosti
	nevtropenija ^{a, c}	zelo pogosti	pogosti
	limfopenija ^b	zelo pogosti	zelo pogosti
	trombocitopenija	pogosti	občasni
	levkopenija	pogosti	občasni
Bolezni prebavil	zaprtje	zelo pogosti	občasni
	navzea	zelo pogosti	občasni
	bruhanje	zelo pogosti	občasni
	driska	zelo pogosti	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	zelo pogosti	občasni
	utrujenost	zelo pogosti	pogosti
	astenija	zelo pogosti	pogosti
	mrzlica	pogosti	ni poročil
Bolezni imunskega sistema	sindrom sproščanja citokinov ^c	zelo pogosti	pogosti
Preiskave	zmanjšanje telesne mase	zelo pogosti	pogosti
	zvišana alanin aminotransferaza	zelo pogosti	pogosti
	zvišana aspartat aminotransferaza	pogosti	pogosti
	zmanjšano število belih krvnih celic	pogosti	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	zelo pogosti	pogosti
	hiponatriemija	zelo pogosti	pogosti
	hipokaliemija	zelo pogosti	pogosti
	hipomagneziemija	pogosti	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	pogosti	ni poročil

Organski sistem MedDRA	Neželeni učinek	Vse stopnje	Stopnja ≥ 3
Bolezni živčevja	disgevizija	zelo pogosti	ni poročil
	glavobol	zelo pogosti	ni poročil
	omotica	pogosti	ni poročil
	sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami ^c	pogosti	občasni
	tremor	pogosti	ni poročil
	nevrotoksičnost	občasni	ni poročil
	epileptični napad	občasni	občasni
	ataksija	občasni	občasni
	encefalopatija	občasni	občasni
Psihiatrične motnje	stanje zmedenosti	pogosti	občasni
	delirij	pogosti	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	zelo pogosti	pogosti
Bolezni kože in podkožja	pruritus	zelo pogosti	občasni
	izpuščaj	pogosti	občasni
žilne bolezni	hipotenzija	pogosti	pogosti
	hipertenzija	pogosti	pogosti

^a Vključuje zmanjšano število nevtrofilcev.

^b Vključuje zmanjšano število limfocitov.

^c Dodatne informacije navaja „Opis izbranih neželenih učinkov“.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

V kliničnih preskušanjih z združenimi podatki o varnosti za 473 bolnikov s SCLC, ki so prejeli 1 mg zdravila IMDYLLTRA kot prvi odmerek ter 10 mg kot drugi in poznejši odmerek, se je CRS pojavil pri 56,7 % bolnikov, in sicer so se dogodki 1. stopnje pojavili pri 39,3 % bolnikov, 2 stopnje pri 15,4 % bolnikov, 3 stopnje pri 1,7 % bolnikov in 4 stopnje pri 0,2 % bolnikov. O resnih dogodkih CRS so poročali pri 19,7 % bolnikov. Po prvem odmerku zdravila IMDYLLTRA je pri 41,4 % bolnikov prišlo do CRS katere koli stopnje, po drugem odmerku pa je do CRS katere koli stopnje prišlo pri 34,0 % bolnikov. Večina dogodkov CRS se je pojavila po prvih dveh odmerkih, pri 8,5 % bolnikov pa je do CRS prišlo po tretjem odmerku ali pozneje. Po infundiranju zdravila na 1. dan je pri 13,7 % bolnikov prišlo do CRS ≥ 2 . stopnje. Po infundiranju zdravila na 8. dan je pri 4,4 % bolnikov prišlo do CRS ≥ 2 . stopnje. Mediani čas od zadnjega odmerka zdravila IMDYLLTRA do prvega pojava CRS je bil 15,9 ure (razpon: od 9,0 do 26,5 ure). Za tiste dogodke 1. stopnje, ki so napredovali na 2. stopnjo ali višjo, je bil mediani čas od dogodka 1. stopnje do dogodkov 2. stopnje ali višje enak 22,1 ure (interkvartilni razpon: 8,5–31,6 ure). Sindrom sproščanja citokinov je privedel do začasne prekinitve zdravljenja in/ali prilagajanja odmerkov pri 2,1 % bolnikov ter do trajne ukinitve tarlatamaba pri 0,6 % bolnikov.

Po dajanju zdravila na trg so poročali o primerih s smrtnim izidom s sindromom CRS.

Za klinično obvladovanje CRS glejte poglavje 4.4.

Sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS)

Tarlatamab lahko povzroči sindrom ICANS, vključno z življenjsko ogrožajočimi dogodki ali dogodki s smrtnim izidom.

V kliničnih preskušanjih z združenimi podatki o varnosti za 473 bolnikov s SCLC, ki so prejeli 10 mg zdravila IMDYLLTRA, so o ICANS poročali pri 4,7 % bolnikov. Mediani čas od prvega odmerka zdravila IMDYLLTRA do prvega pojava ICANS je bil 9,0 dneva (interkvartilni razpon: od 2 do 13 dni). Mediani čas do izzvenitve ICANS je bil 4 dni (interkvartilni razpon: od 2 do 8 dni).

Za klinično obvladovanje ICANS glejte poglavje 4.4.

Nevtropenija

V kliničnih preskušanjih z združenimi podatki o varnosti za 473 bolnikov s SCLC, ki so prejeli 10 mg zdravila IMDYLLTRA, se je nevtropenija pojavila pri 16,9 % bolnikov, vključno z 8,2 % bolnikov, pri katerih je prišlo do dogodkov 3. ali 4. stopnje. Mediani čas od prvega odmerka zdravila IMDYLLTRA do prvega pojava nevtropenije je bil 43 dni (razpon: od 29 do 109 dni). Do nevtropenije, ki je privedla do začasne prekinitve odmerjanja, je prišlo pri 3,2 % bolnikov, pri nobenem pa ni privedla do ukinitve zdravljenja. Pri 6 % bolnikov je bilo potrebno zdravljenje z G-CSF.

Za klinično obvladovanje nevtropenije glejte poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so ocenili odmerke do 100 mg vsaka 2 tedna in 200 mg vsake 3 tedne. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov ter ustrezno simptomatsko zdraviti in po potrebi uvesti podpirne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, oznaka ATC: L01FX33

Mehanizem delovanja

Tarlatamab je bispecifični CD3 T-celični povezovalc, usmerjen proti delti podobnemu ligandu 3 (angl. *delta-like ligand 3*, DLL3), ki se veže na DLL3, izražen na površini tumorskih celic, in na CD3, izražen na površini celic T. Bispecifična vezava tarlatamaba na celice T in tumorske celice, pozitivne na DLL3, sproži aktivacijo celic T, nastajanje vnetnih citokinov in sproščanje citotoksičnih proteinov, zaradi česar pride do posredovane lize tumorskih celic.

Farmakodinamični učinki

Za farmakodinamični odziv po enkratnem infundiranju tarlatamaba so značilni redistribucija in aktivacija celic T ter prehodno zvišanje citokinov. Redistribucija perifernih celic T (tj. adhezija celic T na žilni endotelij in/ali transmigracija v tkiva) se je pojavila v roku 24 ur po začetnem odmerku tarlatamaba 1 mg na 1. dan. Število celic T se je v 6 urah po infundiranju zmanjšalo, nato pa se je pri večini bolnikov pred naslednjim infundiranjem na 8. dan vrnilo na izhodiščne ravni.

Citokini IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ in TNF- α v serumu so se prehodno zvišali po začetnem odmerku tarlatamaba 1 mg na 1. dan. V prvih 2 dneh po začetku infundiranja tarlatamaba so bile ravni citokinov najvišje in so se na splošno vrstile na izhodiščne ravni pred naslednjim infundiranjem na 8. dan. Med nadaljnjim zdravljenjem je do zvišanja citokinov prišlo pri manj bolnikih in manj intenzivno v primerjavi z začetnim infundiranjem na 1. dan.

Imunogenost

Protitelesa proti zdravilu (ADA – *anti-drug antibodies*) so bila pogosto opažena. Opazili niso nobenega dokaza o vplivu ADA na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost, vendar je podatkov še vedno malo.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija DeLLphi-304

Učinkovitost zdravila IMDYLLTRA so proučevali v multicentričnem, randomiziranem odprtem preskušanju 3. faze (študija DeLLphi-304). Za študijo primerni bolniki so morali imeti SCLC z napredovanjem bolezni po 1 shemi na osnovi platine. V regijah, v katerih sistemsko zdravljenje v prvi liniji po standardni oskrbi za bolnike z diagnosticirano boleznijo v obsežnem stadiju vključuje kemoterapijo na osnovi platine v kombinaciji z zaviralcem PD-(L)1, je moral biti pri bolnikih zaviralec PD-(L)1 v okviru sistema zdravljenja v prvi liniji neuspešen ali pa so morali biti bolniki neprimerni kandidati za prejemanje zdravljenja z zaviralcem PD-(L)1. Dodatno so bolniki morali imeti stanje zmogljivosti po ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0–1 in najmanj eno merljivo lezijo, kot je določeno z uporabo meril za oceno odziva pri zdravljenju solidnih tumorjev različice 1.1 (RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* v1.1). Iz preskušanja so bili izključeni bolniki s simptomatskimi metastazami v možganih ali aktivno imunsko pomanjkljivostjo.

Skupno 509 bolnikov je bilo vključenih in v razmerju 1 : 1 naključno razporejenih za prejemanje bodisi zdravila IMDYLLTRA bodisi kemoterapije po standardni oskrbi. 254 bolnikov je bilo naključno razporejenih za prejemanje zdravila IMDYLLTRA v začetnem odmerku 1 mg na 1. dan 1. cikla, ki so mu sledili odmerki 10 mg na 8. in 15. dan ter nato vsaka 2 tedna v 28-dnevnem ciklu do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Kemoterapije po standardni oskrbi so vključevale topotekan (n = 185), lurbinektedin (n = 47) ali amrubicin (n = 23). Naključna razporeditev je bila stratificirana s predhodno izpostavljenostjo zaviralcem PD-(L)1 (da ali ne), stanjem občutljivosti na platino (interval brez kemoterapije \geq 180 dni, od $<$ 180 do \geq 90 dni ali $<$ 90 dni), prisotnostjo (predhodno ali trenutno) metastaz v možganih (da ali ne) in standardno oskrbo (topotekan/amrubicin ali lurbinektedin). Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Ocenjevanja tumorjev so se izvajala vsakih 6 tednov v prvih 48 tednih in nato vsakih 12 tednov.

Izhodiščni demografski podatki in značilnosti bolezni v študijski populaciji so bili: mediana starost 65 let (razpon: od 20 do 86 let); 41,3 % starih od 65 do 74; 10,8 % starih 75 ali starejših; 69 % moških; 57,2 % belcev in 40,1 % bolnikov azijskega porekla; 32 % s stanjem zmogljivosti po ECOG 0 in 67,2 % s stanjem zmogljivosti po ECOG 1; 91 % bolnikov je imelo metastatsko bolezen v izhodišču; 44,8 % jih je imelo metastaze v možganih v izhodišču; 35,2 % jih je imelo metastaze v jetrih v izhodišču. 68,8 % bolnikov je bilo nekdanjih kadilcev; 20,6 % je bilo trenutnih kadilcev, 10,6 % jih ni nikoli kadilo. Vsi bolniki so prejeli najmanj 1 linijo predhodne kemoterapije na osnovi platine (razpon: od 1 do 3 linije); 97,6 % bolnikov je prejelo 1 predhodno linijo zdravljenja; 70,7 % jih je prejelo predhodno zdravljenje z zaviralci PD-(L)1; 223 bolnikov (43,8 %) je imelo interval brez kemoterapije $<$ 90 dni po koncu prve linije zdravljenja s platino, medtem ko je 286 bolnikov (56,2 %) imelo interval brez kemoterapije \geq 90 dni.

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS – *overall survival*). Ključni sekundarni izidi učinkovitosti so bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – *progression-free survival*) glede na raziskovalčevo oceno po merilih za oceno odziva pri zdravljenju solidnih tumorjev (RECIST razl. 1.1) in izbrani izidi, o katerih so poročali bolniki. Dodatni opazovani dogodki so

vključevali delež celokupnega odgovora (ORR – *overall response rate*) glede na raziskovalčevo oceno po merilnih RECIST razl. 1.1.

Bolniki so prejeli mediano 5 ciklov zdravljenja z zdravilom IMDYLLTRA (razpon: od 1 do 19 ciklov) in mediano 4 cikle standardne zdravstvene oskrbe (razpon: od 1 do 21 ciklov).

Rezultati v zvezi z učinkovitostjo so povzeti v preglednici 9 in na sliki 1. Mediani (95-odstotni IZ) čas spremljanja za OS je bil 11,2 meseca (10,4; 12,1) v skupini s tarlatamabom in 11,7 meseca (10,6; 12,3) v skupini s kemoterapijo po standardni oskrbi. Mediani (95-odstotni IZ) čas spremljanja za PFS je bil 11,0 (8,5; 11,2) meseca za tarlatamab in 9,7 (8,4; 11,1) meseca za kemoterapijo po standardni oskrbi.

Preglednica 9. Rezultati v zvezi z učinkovitostjo za bolnike s SCLC v študiji DeLLphi-304

Parameter učinkovitosti	Zdravilo IMDYLLTRA (N = 254)	Standardna oskrba (N = 255)
Celokupno preživetje (OS)		
Smrti (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Mediana ^a v mesecih (95-odstotni IZ)	13,6 (11,1; NE)	8,3 (7,0; 10,2)
Razmerje ogroženosti ^b (95-odstotni IZ)	0,60 (0,47; 0,77)	
p-vrednost (stratificirani test log-rank)	< 0,001	
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)^c		
Dogodki (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Mediana ^a v mesecih (95-odstotni IZ)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
Razmerje ogroženosti ^b (95-odstotni IZ)	0,72 (0,59; 0,88)	
p-vrednost (stratificirani test log-rank)	< 0,001	
Delež celokupnega odgovora (ORR)^c		
ORR, %	35,0	20,4

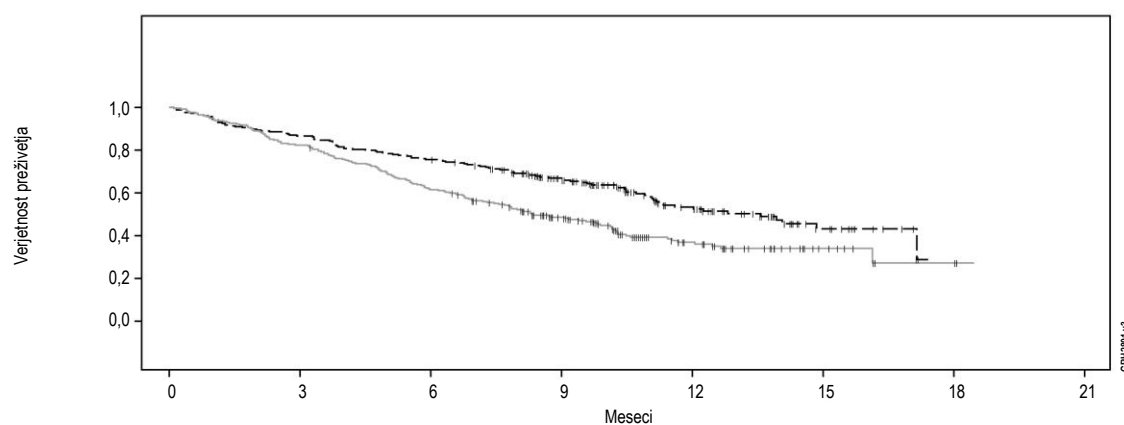
^a Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen.

^b Razmerje ogroženosti glede na stratificirani Coxov model sorazmernega tveganja.

^c PFS, ORR glede na raziskovalčevo oceno po merilih RECIST razl. 1.1.

IZ = interval zaupanja; N = številka; NE = ni mogoče oceniti

Slika 1. Kaplan-Meierjev graf celokupnega preživetja (nabor za analizo skupine z namenom zdravljenja [ITT – *Intent To Treat*])



Število preiskovancev, izpostavljenih tveganju:

Tarlatamab	254	220	192	131	60	17	0	
Standardna oskrba	255	210	156	97	42	9	2	0

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s tarlatamabom za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje drobnoceličnega raka pljuč (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Izvedene so bile populacijske farmakokinetične analize (PK) tarlatamaba pri odraslih preiskovancih ($n = 702$) s predhodno zdravljenim napredujočim SCLC z namenom opredelitve časovnega poteka koncentracij tarlatamaba v serumu po intravenskem dajanju, za kvantificiranje interindividualne variabilnosti in za ocenjevanje vplivov s preiskovancem specifičnih sopsremenjivk na PK parametre tarlatamaba.

Najvišja serumska koncentracija (C_{max}), najnižja serumska koncentracija (C_{trough}) in površina pod krivuljo odvisnosti koncentracije od časa v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{tau}) tarlatamaba so se povečevale sorazmerno z odmerkom v ocenjevanem razponu odmerkov od 1 mg do 100 mg vsak drugi teden (Q2W) (10-kratnik priporočenega odmerka). Približne izpostavljenosti tarlatamaba v serumu za stanje dinamičnega ravnovesja so bile dosežene do 15. dne v 2. ciklu.

Porazdelitev

Tipična vrednost (CV% med preiskovanci) za centralni porazdelitveni volumen je 3,23 l (38 %), za porazdelitveni volumen dinamičnega ravnovesja pa 8,19 l, kot je bilo ocenjeno s populacijsko farmakokinetično analizo.

Biotransformacija

Presnovne poti tarlatamaba niso opredelili. Tako kot za druga beljakovinska zdravila se pričakuje, da se bo tudi tarlatamab po katabolnih poteh razgradil na majhne peptide in aminokisliline.

Izločanje

Pri preiskovancih s SCLC je bil sistemski očistek (CV% med preiskovanci) enak 0,728 l/dan (34 %), končni razpolovni čas izločanja pa je bil približno 10,6 dneva, kot je bilo ocenjeno s populacijsko farmakokinetično analizo.

Posebne populacije

Klinično pomembnih razlik v očistku tarlatamaba glede na starost (razpon: 20–86 let), telesno maso (razpon: 35–149 kg), spol, raso, blago ali zmerno okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerulne filtracije ≥ 30 ml/min) ali blago okvaro jeter (skupni bilirubin \leq ZMN in AST $>$ ZMN) ni bilo opaziti. Na voljo je malo podatkov o bolnikih z zmerno okvaro jeter, o bolnikih s hudo okvaro jeter ali hudo okvaro ledvic pa podatkov ni na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Genotoksičnost in kancerogenost

Študij genotoksičnosti ali kancerogenosti s tarlatamabom ni bilo izvedenih.

Škodljiv vpliv na plodnost

Študij za ocenjevanje vpliva tarlatamaba na plodnost ni bilo izvedenih.

Škodljiv vpliv na razmnoževanje in razvoj

Študija o škodljivem vplivu na razmnoževanje, izvedena pri miših z uporabo mišje nadomestne molekule muS757, je pokazala, da molekula muS757 prehaja preko posteljice in ne inducira embriofetalne toksičnosti ali teratogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

glutaminska kislina

saharoza

polisorb 80 (E433)

natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)

Raztopina (stabilizator)

citronska kislina monohidrat (E330)

lizinijev klorid

polisorb 80 (E433)

natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ni znanih inkompatibilnosti.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Razredčena raztopina za intravensko infundiranje (infuzijska vrečka)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 28 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in 8 ur pri temperaturi od 20 °C do 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik, običajno pa shranjevanje ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če sta bila rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo IMDYLLTRA ima dve konfiguraciji pakiranj. Vsako pakiranje zdravila IMDYLLTRA vsebuje 1 vialo s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje in 2 viali z raztopino (stabilizatorjem).

IMDYLLTRA 1 mg prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje

- 1 mg praška s tarlatamabom v stekleni viali tipa 1 z elastomernim zamaškom, aluminijastim tesnilom in sivo odstranljivo zaporko
- 7 ml raztopine v stekleni viali tipa 1 z elastomernim zamaškom, aluminijastim tesnilom in belo odstranljivo zaporko

IMDYLLTRA 10 mg prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje

- 10 mg praška s tarlatamabom v stekleni viali tipa 1 z elastomernim zamaškom, aluminijastim tesnilom in oranžno odstranljivo zaporko
- 7 ml raztopine v stekleni viali tipa 1 z elastomernim zamaškom, aluminijastim tesnilom in belo odstranljivo zaporko

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Aseptična priprava

Med pripravo raztopine za infundiranje je treba striktno upoštevati pravila aseptične tehnike, ker viale s tarlatamabom ne vsebujejo antimikrobnih konzervansov.

Druga navodila

- **Zdravilo IMDYLLTRA je treba rekonstituirati z vodo za injekcije. Za rekonstitucijo zdravila IMDYLLTRA se ne uporablja raztopine (stabilizatorja).** Raztopina (stabilizator) se uporabi za oblogo infuzijske vrečke pred dodajanjem rekonstituiranega zdravila IMDYLLTRA, da se prepreči adsorpcija zdravila IMDYLLTRA na infuzijske vrečke in sistem za infundiranje.
- Infuzijske vrečke, sestavljene iz etilen vinil acetata (EVA), poliolefina in polivinil klorida (PVC), so dokazano združljive s tarlatamabom pod navedenimi pogoji dajanja.
- Materiali za sistem za infundiranje in kateter, sestavljeni iz poliolefina, PVC in poliuretana, so dokazano združljivi s tarlatamabom pod navedenimi pogoji dajanja.
- Uporaba pripomočkov za prenos zaprtega sistema (CSTD – *Closed System Transfer Device*) ni priporočena zaradi potencialnega tveganja za napako pri uporabi zdravila. Pripomočkov za prenos zaprtega sistema z adapterjem za vialo niso bili testirali glede združljivosti z zdravilom IMDYLLTRA.

Priprava raztopine za infundiranje

Rekonstitucija tarlatamaba

Preglednica 10. Potrebna količina vode za injekcije za rekonstitucijo zdravila IMDYLLTRA^a

Jakost vial z zdravilom IMDYLLTRA	Količina vode za injekcije, potrebna za rekonstitucijo zdravila IMDYLLTRA	Končna koncentracija
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Vsaka viala vsebuje prepolnitev, ki omogoča odvzem 1,1 ml (1-mg viala) oziroma 4,2 ml (10-mg viala) po rekonstituciji, da se zagotovi dovajanje v koncentraciji, navedeni na označevanju jakosti viale.

1. Prenesite potrebno količino vode za injekcije (glejte preglednico 10) v vialo s tarlatamabom, da zagotovite končno koncentracijo tarlatamaba 0,9 mg/ml (1-mg viala) oziroma 2,4 mg/ml (10-mg viala). Vodo je treba usmeriti ob stene viala zdravila IMDYLLTRA in ne neposredno na liofiliziran prašek.
 - **Za rekonstitucijo zdravila IMDYLLTRA se ne sme uporabiti raztopine (stabilizatorja).**
2. Vsebino nežno zavrtite. Ne stresajte.
3. Raztopino vizualno preglejte: mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena. Ne uporabite, če je raztopina motna ali vsebuje delce.

Priprava infuzijske vrečke z zdravilom IMDYLLTRA

Preglednica 11. Navodila za pripravo za 1-urno infuzijo

Jakost vial z zdravilom IMDYLLTRA	Odmerek zdravila IMDYLLTRA	Volumen raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje za odvzem iz infuzijske vrečke	Volumen raztopine (stabilizatorja) za dodajanje v infuzijsko vrečko	Volumen rekonstituiranega zdravila IMDYLLTRA za dodajanje v infuzijsko vrečko
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Opomba: končne koncentracije za viala z različno jakostjo po rekonstituciji NISO enake.

1. Uporabite infuzijsko vrečko, predhodno napolnjeno z 250 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
2. Odvzemite potreben volumen raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje iz predhodno napolnjene infuzijske vrečke in ga zavrtite (glejte preglednico 11). Zanimarite morebitno prepolnitev v infuzijski vrečki.
3. Dodajte raztopino (stabilizator).
 - Za oblogo infuzijske vrečke prenesite 13 ml raztopine (stabilizatorja) v infuzijsko vrečko, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
 - Previdno premešajte vsebino vrečke, da boste preprečili penjenje. **Ne stresajte.**
4. Dodajte rekonstituirano zdravilo IMDYLLTRA.
 - Prenesite potreben volumen rekonstituiranega zdravila IMDYLLTRA v stabilizirano infuzijsko vrečko, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in raztopino (stabilizator). Glejte preglednico 11.
 - Previdno premešajte vsebino vrečke, da boste preprečili penjenje. **Ne stresajte.**
5. Odstranite zrak iz infuzijske vrečke z uporabo prazne brizge, da boste preprečili penjenje.
6. Pripravite sistem za infundiranje z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali s končnim pripravljnim zdravilom iz infuzijske vrečke.

Čas shranjevanja v skladu s poglavjem 6.3 vključuje skupni dovoljeni čas od točke rekonstitucije prve viala do konca dajanja. Po odstranitvi iz hladilnika poskrbite, da infuzijska vrečka doseže sobno temperaturo in dokončajte dajanje razredčene raztopine za infundiranje z zdravilom IMDYLLTRA v roku dovoljenega časa shranjevanja na sobni temperaturi (vključno s časom infundiranja). Če pripravljena infuzijska vrečka s tarlatamabom ni dana v navedenih časovnih rokih in temperaturah, jo je treba zavreči; ne sme se je več vrniti v hladilnik.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrtite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila IMDYLLTRA na trg, v vsaki od držav članic, se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, s pristojnim nacionalnim organom, dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen svetovanju bolnikom/skrbnikom o pomembnih prepoznanih tveganjih sindroma sproščanja citokinov (CRS – *cytokine release syndrome*) in sindroma nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS – *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), povezanih z zdravilom IMDYLLTRA.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, v katerih je zdravilo IMDYLLTRA na trgu, vsi bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo IMDYLLTRA, imeli dostop oziroma prejeli kartico za bolnika. Kartica za bolnika bo vsebovala naslednja ključna sporočila:

- Opis ključnih znakov in simptomov sindromov CRS in ICANS
- Opis, kdaj je treba urgentno poiskati zdravniško oskrbo pri zdravstvenem delavcu ali poiskati nujno pomoč, če bi se pojavili znaki in simptomi sindromov CRS in ICANS
- Opomnik, da morajo bolniki 1. dan in 8. dan v spremstvu skrbnika ostati v bližini zdravstvene ustanove 24 ur od začetka infundiranja zdravila IMDYLLTRA
- Kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravilo

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

IMDYLLTRA 1 mg prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje
tarlatamab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s praškom vsebuje 1 mg tarlatamaba.
Po rekonstituciji z vodo za injekcije ena viala vsebuje 0,9 mg/ml tarlatamaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: saharoza, polisorbit 80 (E433), glutaminska kislina in natrijev hidroksid.
Raztopina (stabilizator): citronska kislina monohidrat (E330), lizinijev klorid, polisorbit 80 (E433), natrijev hidroksid in voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje
1 viala s praškom
2 viali z raztopino (stabilizatorjem). Dodati le k vrečki z natrijevim kloridom.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba po rekonstituciji in razredčitvi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Rekonstituirane raztopine ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/26/2033/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA S PRAŠKOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

IMDYLLTRA 1 mg prašek za koncentrat
tarlatamab
i.v. uporaba po rekonstituciji in redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

IMDYLLTRA 10 mg prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje
tarlatamab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s praškom vsebuje 10 mg tarlatamaba.
Po rekonstituciji z vodo za injekcije ena viala vsebuje 2,4 mg/ml tarlatamaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: saharoza, polisorbit 80 (E433), glutaminska kislina in natrijev hidroksid.
Raztopina (stabilizator): citronska kislina monohidrat (E330), lizinijev klorid, polisorbit 80 (E433),
natrijev hidroksid in voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje
1 viala s praškom
2 viali z raztopino (stabilizatorjem). Dodati le k vrečki z natrijevim kloridom.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba po rekonstituciji in razredčitvi.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Rekonstituirane raztopine ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/26/2033/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA S PRAŠKOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

IMDYLLTRA 10 mg prašek za koncentrat
tarlatamab
i.v. uporaba po rekonstituciji in redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA Z RAZTOPINO (STABILIZATORJEM)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Raztopina (stabilizator)
IMDYLLTRA

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

7 ml

6. DRUGI PODATKI

Dodati le k vrečki z natrijevim kloridom.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

IMDYLLTRA 1 mg prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje IMDYLLTRA 10 mg prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje tarlatamab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo IMDYLLTRA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IMDYLLTRA
3. Kako uporabljati zdravilo IMDYLLTRA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila IMDYLLTRA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo IMDYLLTRA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo IMDYLLTRA vsebuje učinkovino tarlatamab. Tarlatamab spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antineoplastična zdravila, ki delujejo proti rakavim celicam.

Zdravilo IMDYLLTRA se uporablja pri odraslih za zdravljenje drobnoceličnega raka pljuč (SCLC – *small cell lung cancer*), ki se je razširil po celotnih pljučih in/ali v druge dele telesa (razsejani drobnocelični rak pljuč). Uporablja se pri odraslih, pri katerih se rak ni odzval ali se je prenehal odzivati na zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje platino.

Zdravilo IMDYLLTRA se razlikuje od kemoterapije. Učinkovina v zdravilu IMDYLLTRA, tarlatamab, sodeluje z vašim imunskim sistemom pri iskanju in uničevanju celic drobnoceličnega raka pljuč. Deluje tako, da poveže beljakovino DLL3 na rakavih celicah in beljakovino CD3 na celicah T, tj. na vrsti belih krvnih celic. S povezovanjem teh dveh beljakovin tarlatamab aktivira celice T, ki nato izločajo snovi, ki uničujejo rakave celice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IMDYLLTRA

Ne uporabljajte zdravila IMDYLLTRA

- če ste alergični na tarlatamab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden vam dajo zdravilo IMDYLLTRA.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Tarlatamab lahko povzroči resne neželene učinke, kot so prikazani spodaj. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, preden vam dajo zdravilo IMDYLLTRA.

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če se pri vas pojavi kaj od naslednjega, medtem ko prejimate zdravilo IMDYLLTRA, ker bo morda potrebno simptomatsko zdravljenje:

- **Sindrom sproščanja citokinov (CRS – cytokine release syndrome) pomeni, da vaše telo v kri sprošča snovi, imenovane citokini. CRS je zelo pogost in je lahko življenjsko ogrožajoč ali smrten. Nemudoma obvestite zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč, če se pri vas pojavijo kateri koli znaki in simptomi CRS, vključno z naslednjimi:**
 - zvišana telesna temperatura
 - kratka sapa, težave z dihanjem
 - hiter ali nereden srčni utrip: palpitacije
 - omotica
 - glavobol
 - mrzlica
 - navzea
 - bruhanje
- **Sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS – immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), je življenjsko ogrožajoče, potencialno smrtno stanje, ki vpliva na možgane in živčni sistem. Do teh težav lahko pride več dni ali tednov po prejemu zdravila IMDYLLTRA. Nemudoma obvestite zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč, če se pri vas pojavijo kateri koli znaki ali simptomi sindroma ICANS, vključno z naslednjimi:**
 - težave z govorjenjem
 - izguba spomina
 - spremenjena ali zmanjšana stopnja zavesti
 - zmedenost
 - občutek dezorientiranosti ali nezmožnost jasnega razmišljanja (delirij)
 - napad krčev
 - izguba ravnotežja ali koordinacije (ataksija)
 - šibkost ali otopelost v rokah in nogah
 - tresenje rok ali okončin (tremor)
 - glavobol
- **Zmanjšana raven nevtrofilcev, vrste belih krvnih celic, ki se borijo proti vnetju (nevtropenija). Nemudoma obvestite zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč, če se pri vas pojavijo kateri koli znaki in simptomi CRS, vključno z naslednjimi:**
 - mrzlica ali drgetanje
 - občutek toplote
 - visoka telesna temperatura
- **Alergijske reakcije (preobčutljivost), ki vključujejo prekomerno in podaljšano krčenje mišic dihalnih poti, kar povzroča težave z dihanjem (bronhospazem). Nemudoma obvestite zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč, če se pri vas pojavijo znaki alergijskih reakcij, vključno z naslednjimi:**
 - izpuščaj
 - oteženo dihanje

Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta spremljala glede znakov in simptomov teh reakcij med infundiranjem in po njem ter bosta vas in vašega skrbnika obvestila o znakih in simptomih CRS in ICANS.

Otroci in mladostniki

Zdravila IMDYLLTRA niso proučevali pri otrocih in mladostnikih. Zdravljenje z zdravilom IMDYLLTRA ni priporočljivo pri bolnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo IMDYLLTRA

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Zdravila IMDYLLTRA ne smete uporabljati med nosečnostjo. To je zato, ker vpliv zdravila IMDYLLTRA na nosečnice ni znan. Če ste ženska, ki lahko zanosi, bosta zdravnik ali medicinska sestra preverila, ali ste noseči, preden začnete zdravljenje z zdravilom IMDYLLTRA.

Obvestite zdravnika, če zanosite med zdravljenjem z zdravilom IMDYLLTRA. Zdravnik se bo morda moral z vami pogovoriti o potencialnih tveganjih.

Če lahko zanosite, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo (sredstvo za preprečevanje zanositve) med zdravljenjem z zdravilom IMDYLLTRA in do 2 meseca po zadnjem odmerku. Posvetujte se z zdravnikom o primernih kontracepcijskih metodah.

Med zdravljenjem z zdravilom IMDYLLTRA in še vsaj 2 meseca po zadnjem odmerku ne smete dojiti. Ni znano, ali se sestavine v zdravilu IMDYLLTRA izločajo v materino mleko. Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če dojite ali načrtujete dojenje.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo IMDYLLTRA ima lahko pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. To je posledica simptomov, ki jih lahko povzroča sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS). Če se pri vas po infundiranju zdravila IMDYLLTRA pojavijo neželeni učinki, ki vplivajo na živčni sistem, kot so omotica, napadi krčev in zmedenost, ne smete voziti, upravljati težkih ali potencialno nevarnih strojev in izvajati nevarnih poklicev ali dejavnosti, dokler simptomi ne izzvenijo.

Zdravilo IMDYLLTRA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

Zdravilo IMDYLLTRA vsebuje polisorbat

To zdravilo vsebuje 0,04 mg polisorbata 80 v eni 1-mg viali in 0,2 mg polisorbata 80 v eni 10-mg viali. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo IMDYLLTRA

Kako boste prejeli zdravilo IMDYLLTRA

Zdravilo IMDYLLTRA vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra z infuzijo (kapljično) v veno, ki bo trajala najmanj 1 uro.

1. dan boste prejeli odmerek 1 mg zdravila IMDYLLTRA. 8. in 15. dan ter nato vsaka 2 tedna boste prejeli polni terapevtski odmerek 10 mg zdravila IMDYLLTRA.

V roku ene ure pred prejemom prvih dveh odmerkov zdravila IMDYLLTRA vam bodo dali zdravila iz skupine, imenovane kortikosteroidi, ki bodo pomagala zmanjšati tveganje za CRS. Prejeli jih boste z infuzijo (kapljično) v veno. Po prvih dveh odmerkih zdravila IMDYLLTRA boste morda prejeli tudi infuzijo tekočine v veno.

Zdravnik bo določil, kako dolgo boste morali prejemati zdravljenje z zdravilom IMDYLLTRA.

Zdravnik lahko odloži ali prekine zdravljenje z zdravilom IMDYLLTRA, če se pri vas pojavijo CRS, nevrološki simptomi ali kateri drugi neželeni učinki, ki so resni.

Spremljanje po infundiranju zdravila IMDYLLTRA

Zdravnik vas bo 1. dan in 8. dan v zdravstveni ustanovi opazoval 6–8 ur od začetka infundiranja zdravila IMDYLLTRA. Zdravnik vas bo obvestil, če bo pri vas potrebno daljše spremljanje. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta med zdravljenjem z zdravilom IMDYLLTRA spremljala glede znakov in simptomov CRS in neželenih učinkov, ki vplivajo na živčni sistem, ter drugih neželenih učinkov ter poskrbela za njihovo potrebno zdravljenje. Če se med zdravljenjem z zdravilom IMDYLLTRA pri vas pojavijo znaki in simptomi CRS in nevroloških težav, bo morda potrebna hospitalizacija.

Načrtovati morate, da boste 1. dan in 8. dan ostali v bližini zdravstvene ustanove za 24 ur od začetka infundiranja zdravila IMDYLLTRA ter da bo z vami skrbnik.

Za vsa prihodnja infundiranja vas bo zdravnik obvestil, kako dolgo bo potrebno spremljanje po infundiranju zdravila IMDYLLTRA.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Nemudoma obvestite zdravnika, če se pri vas pojavijo kateri od naslednjih neželenih učinkov:

- **zelo pogosti:** nenaden in resen vnetni sindrom s simptomi, ki vključujejo zvišano telesno temperaturo, mrzlico, nizko raven kisika v krvi, glavobol, znižan krvni tlak, slabost ali bruhanje – to so lahko znaki sindroma sproščanja citokinov (CRS – *cytokine release syndrome*).
- **pogosti:** tresenje (ali tremor), zmedenost, moteno delovanje možganov (encefalopatija), težave s sporazumevanjem (afazija), napadi krčev (epileptični napadi) – to so lahko znaki sindroma nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS – *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*).

Ostali možni neželeni učinki

Pri uporabi zdravila IMDYLLTRA so poročali o naslednjih ostalih neželenih učinkih:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšan apetit
- zvišana telesna temperatura (pireksija)
- slab okus v ustih (disgevzija)
- zaprtje
- zmanjšane ravni rdečih krvnih celic (anemija)
- izčrpanost (utrujenost)
- slabost (navzea)
- telesna šibkost ali pomanjkanje energije (astenija)
- glavobol

- zmanjšane ravni nevtrofilcev, vrste belih krvnih celic, ki se borijo proti vnetju (nevtropenija)
- zmanjšana raven limfocitov, vrste belih krvnih celic (limfopenija)
- zmanjšanje telesne mase
- bruhanje
- suh ali moker kašelj, kratka sapa (dispneja)
- driska
- zvišane vrednosti jetrnih encimov (zvišana alanin aminotransferaza)
- srbenje (pruritus)
- nizke ravni natrija v krvi (hiponatriemija)
- nizke ravni kalija v krvi (hipokaliemija)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zvišane vrednosti jetrnih encimov (zvišana aspartat aminotransferaza)
- nizka raven magnezija v krvi (hipomagneziemija)
- omotica
- izpuščaji
- zmanjšane ravni trombocitov, komponent, ki pomagajo pri strjevanju krvi (trombocitopenija)
- nizek krvni tlak
- visok krvni tlak
- bolečine v mišicah (mialgija)
- zmanjšano število belih krvnih celic
- zmanjšane ravni določenih belih krvnih celic (levkopenija)
- mrzlica
- zmedenost (stanje zmedenosti)
- tresenje rok in okončin (tremor)
- občutek dezorientiranosti (delirij)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- sprememba normalnega delovanja živčnega sistema (nevrotoksičnost)
- napad krčev
- izguba ravnotežja ali koordinacije (ataksija)
- težave z govorjenjem, izguba spomina, spremembe osebnosti (encefalopatija)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila IMDYLLTRA

Zdravilo IMDYLLTRA bodo shranili zdravstveni delavci v bolnišnici ali zdravstveni ustanovi.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte vial

- Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C).
- Ne zamrzujte.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripravljeno zdravilo IMDYLLTRA (infuzijska vrečka)

- Ko je zdravilo na sobni temperaturi (od 20 °C do 25 °C), se ga sme shranjevati največ 8 ur.
- Če je infuzijska vrečka na hladnem (od 2 °C do 8 °C), jo je treba uporabiti v 28 dneh.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo IMDYLLTRA

- Učinkovina je tarlatamab.
- Zdravilo IMDYLLTRA 1 mg: ena viala vsebuje 1 mg tarlatamaba. Po rekonstituciji z vodo za injekcije je končna koncentracija tarlatamaba 0,9 mg/ml.
- Zdravilo IMDYLLTRA 10 mg: ena viala vsebuje 10 mg tarlatamaba. Po rekonstituciji z vodo za injekcije je končna koncentracija tarlatamaba 2,4 mg/ml.
- Druge sestavine v prašku so glutaminska kislina, saharoza, polisorbitat 80 in natrijev hidroksid (glejte poglavje 2).
- Raztopina (stabilizator) vsebuje citronska kislina monohidrat, lizinijev klorid, polisorbitat 80, natrijev hidroksid in vodo za injekcije (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila IMDYLLTRA in vsebina pakiranja

Zdravilo IMDYLLTRA je prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje. Vsako pakiranje vsebuje 1 stekleno vialo s praškom in 2 viali s 7 ml raztopine (stabilizatorjem).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priporočeni razpored odmerjanja zdravila IMDYLLTRA je začetni odmerek 1 mg 1. dan, ki mu sledijo odmerki 10 mg 8. in 15. dan ter vsaka 2 tedna (glejte preglednico 1). Zdravilo IMDYLLTRA je treba infundirati v 1 uri s hitrostjo infundiranja 250 ml/uro.

Preglednica 1. Priporočeni razpored odmerjanja zdravila IMDYLLTRA

Odmerek zdravila IMDYLLTRA	
1. dan	1 mg
8. dan	10 mg
15. dan in nato vsaka 2 tedna	10 mg

Zdravilo IMDYLLTRA je treba pred dajanjem v obliki intravenske infuzije rekonstituirati in nato dodatno še razredčiti.

Zdravilo IMDYLLTRA rekonstituirajte z vodo za injekcije. Ne rekonstituirajte zdravila IMDYLLTRA z raztopino (stabilizatorjem).

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte spodaj.

Aseptična priprava

Med pripravo raztopine za infundiranje morate striktno upoštevati pravila aseptične tehnike, ker viala s tarlatamabom ne vsebujejo antimikrobnih konzervansov.

Druga navodila

- **Zdravilo IMDYLLTRA rekonstituirajte z vodo za injekcije. Za rekonstitucijo zdravila IMDYLLTRA ne uporabljajte raztopine (stabilizatorja).** Raztopina (stabilizator) se uporabi za oblogo infuzijske vrečke pred dodajanjem rekonstituiranega zdravila IMDYLLTRA, da se prepreči adsorpcija zdravila IMDYLLTRA na infuzijske vrečke in sistem za infundiranje.
- Infuzijske vrečke, sestavljene iz etilen vinil acetata (EVA), poliolefina in polivinil klorida (PVC), so dokazano združljive s tarlatamabom pod navedenimi pogoji dajanja.
- Materiali za sistem za infundiranje in kateter, sestavljeni iz poliolefina, PVC in poliuretana, so dokazano združljivi s tarlatamabom pod navedenimi pogoji dajanja.
- Uporaba pripomočkov za prenos zaprtega sistema (CSTD – *Closed System Transfer Device*) ni priporočena zaradi potencialnega tveganja za napako pri uporabi zdravila. Pripomočkov za prenos zaprtega sistema z adapterjem za vialo niso testirali glede združljivosti z zdravilom IMDYLLTRA.

Priprava raztopine za infundiranje

Rekonstitucija tarlatamaba

Preglednica 2. Potrebna količina vode za injekcije za rekonstitucijo zdravila IMDYLLTRA^a

Jakost vial z zdravilom IMDYLLTRA	Količina vode za injekcije, potrebna za rekonstitucijo zdravila IMDYLLTRA	Končna koncentracija
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Vsaka viala vsebuje prepolnitev, ki omogoča odvzem 1,1 ml (1-mg viala) oziroma 4,2 ml (10-mg viala) po rekonstituciji, da se zagotovi dovajanje v koncentraciji, navedeni na označevanju jakosti viala.

1. Prenesite potrebno količino vode za injekcije (glejte preglednico 2) v vialo s tarlatamabom, da zagotovite končno koncentracijo tarlatamaba 0,9 mg/ml (1-mg viala) oziroma 2,4 mg/ml (10-mg viala). Vodo usmerite ob stene viala zdravila IMDYLLTRA in ne neposredno na liofiliziran prašek.
 - **Za rekonstitucijo zdravila IMDYLLTRA ne uporabljajte raztopine (stabilizatorja).**
2. Vsebino nežno zavrtite. **Ne stresajte.**
3. Raztopino vizualno preglejte: mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena. **Ne** uporabite, če je raztopina motna ali vsebuje delce.

Priprava infuzijske vrečke z zdravilom IMDYLLTRA

Preglednica 3. Navodila za pripravo za 1-urno infuzijo

Jakost vial z zdravilom IMDYLLTRA	Odmerek zdravila IMDYLLTRA	Volumen raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje za odvzem iz infuzijske vrečke	Volumen raztopine (stabilizatorja) za dodajanje v infuzijsko vrečko	Volumen rekonstituiranega zdravila IMDYLLTRA za dodajanje v infuzijsko vrečko
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Opomba: končne koncentracije za viala z različno jakostjo po rekonstituciji NISO enake.

1. Uporabite infuzijsko vrečko, predhodno napolnjeno z 250 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
2. Odvzemite potreben volumen raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje iz predhodno napolnjene infuzijske vrečke in ga zavrzite (glejte preglednico 3). Zanimarite morebitno prepolnitev v infuzijski vrečki.
3. Dodajte raztopino (stabilizator).
 - Za oblogo infuzijske vrečke prenesite 13 ml raztopine (stabilizatorja) v infuzijsko vrečko, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
 - Previdno premešajte vsebino vrečke, da boste preprečili penjenje. **Ne stresajte.**
4. Dodajte rekonstituirano zdravilo IMDYLLTRA.
 - Prenesite potreben volumen rekonstituiranega zdravila IMDYLLTRA v stabilizirano infuzijsko vrečko, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in raztopino (stabilizator). Glejte preglednico 3.
 - Previdno premešajte vsebino vrečke, da boste preprečili penjenje. **Ne stresajte.**
5. Odstranite zrak iz infuzijske vrečke z uporabo prazne brizge, da boste preprečili penjenje.
6. Sistem za infundiranje pripravite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali s končnim pripravljanim zdravilom.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Način uporabe

Za zdravilo IMDYLLTRA se lahko uporabi sistem za infundiranje za premedikacijo. Med dajanjem sočasnih zdravil in dajanjem zdravila IMDYLLTRA je treba izvesti izpiranje sistema za infundiranje.

Dajte celotno vsebino tarlatamaba v 1-urni intravenski infuziji z infuzijsko črpalko in stalno hitrostjo dotoka. Črpalka mora omogočati prilagajanje programa, imeti mora možnost zaklepanja in alarm ter ne sme biti elastomerna.

Sistem za infundiranje pripravite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ALI s končnim pripravljenim tarlatamabom.

Zdravilo IMDYLLTRA je treba infundirati v 1 uri s hitrostjo infundiranja 250 ml/uro.

Po končanem infundiranju zdravila IMDYLLTRA je treba sistem za intravensko infundiranje 3–5 minut spirati z uporabo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Pogoji shranjevanja in rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Razredčena raztopina za intravensko infundiranje (infuzijska vrečka)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 28 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in 8 ur pri temperaturi od 20 °C do 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik, običajno pa shranjevanje ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če sta bila rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Čas shranjevanja vključuje skupni dovoljeni čas od točke rekonstitucije prve viala do konca dajanja. Po odstranitvi iz hladilnika poskrbite, da infuzijska vrečka doseže sobno temperaturo in dokončajte dajanje razredčene raztopine za infundiranje z zdravilom IMDYLLTRA v roku dovoljenega časa shranjevanja na sobni temperaturi (vključno s časom infundiranja). Če pripravljena infuzijska vrečka s tarlatamabom ni dana v navedenih časovnih rokih in temperaturah, jo je treba zavreči; ne sme se je več vrniti v hladilnik.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.