

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IMDYLLTRA 1 mg pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning
IMDYLLTRA 10 mg pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

IMDYLLTRA 1 mg pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med pulver innehåller 1 mg tarlatamab.

Rekonstituering med vatten för injektionsvätskor ger en slutlig tarlatamabkoncentration på 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med pulver innehåller 10 mg tarlatamab.

Rekonstituering med vatten för injektionsvätskor ger en slutlig tarlatamabkoncentration på 2,4 mg/ml.

Tarlatamab produceras i ovarialceller från kinesisk hamster med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

IMDYLLTRA innehåller 0,04 mg polysorbat 80 i varje 1 mg injektionsflaska och 0,2 mg polysorbat 80 i varje 10 mg injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning.

Tarlatamabpulver (pulver till koncentrat): vitt till svagt gult pulver.

Lösning (stabilisator): färglös till svagt gul, klar lösning med ett pH-värde på 7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

IMDYLLTRA är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med utbredd småcellig lungcancer (ES-SCLC) som behöver systemisk behandling efter sjukdomsprogress under eller efter första linjens behandling med platinumbaserad kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med IMDYLLTRA ska sättas in under ledning och översyn av läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Det ska administreras på en lämplig vårdinrättning. Se tabell 2 för rekommenderade samtidiga läkemedel.

Patienten ska övervakas från infusionsstarten i 6 till 8 timmar under dag 1 och dag 8. Ytterligare övervakning och övervakning vid efterföljande infusioner sker efter läkarens bedömning.

Dag 1 och dag 8 ska patienten instrueras att hålla sig i närheten av en lämplig vårdinrättning i 24 timmar med start efter varje infusion, tillsammans med en närstående.

Både patienten och närstående ska informeras om tecken och symtom på cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS) före utskrivningen.

Dosering

Det rekommenderade doseringsschemat för IMDYLLTRA är en initial dos på 1 mg under dag 1 följt av 10 mg under dag 8, dag 15 och därefter varannan vecka, som ses i tabell 1.

Patienten ska behandlas tills sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet.

Tabell 1. Rekommenderat doseringsschema för IMDYLLTRA

Dos av IMDYLLTRA	
Dag 1	1 mg
Dag 8	10 mg
Dag 15 och därefter varannan vecka	10 mg

Rekommenderade samtidiga läkemedel

Samtidiga läkemedel för IMDYLLTRA-administrering ska administreras enligt tabell 2 för att minska risken för cytokinfrisättningssyndrom (se avsnitt 4.4).

Tabell 2. Samtidiga läkemedel för dag 1 och dag 8

Behandlingsdag	Läkemedel	Administrering
Dag 1 och dag 8	Administrera 8 mg dexametason intravenöst (eller motsvarande)	Inom 1 timme före IMDYLLTRA-infusionen
	Intravenös administrering av 1 liter 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning rekommenderas enligt riktlinjerna för standardvård	Omedelbart efter avslutad IMDYLLTRA-infusion

Återuppta IMDYLLTRA efter uppskjuten dos

Om en dos av IMDYLLTRA skjuts upp ska behandlingen återupptas baserat på rekommendationerna i tabell 3 och doseringsschemat ska återupptas i enlighet därmed. Rekommenderade samtidiga läkemedel ska administreras enligt tabell 2.

Tabell 3. Rekommendationer för att återuppta behandlingen med IMDYLLTRA efter uppskjuten dos

Senast administrerad dos	Tid sedan den senaste administrerade dosen	Åtgärd ^a
1 mg under dag 1	2 veckor eller mindre (≤ 14 dagar)	Administrera 10 mg IMDYLLTRA och fortsätt sedan med det planerade doseringsschemat.
	Mer än 2 veckor (> 14 dagar)	Administrera 1 mg IMDYLLTRA. Om det tolereras, öka till 10 mg 1 vecka senare. Fortsätt sedan med det planerade doseringsschemat.
10 mg under dag 8	3 veckor eller mindre (≤ 21 dagar)	Administrera 10 mg IMDYLLTRA och fortsätt sedan med det planerade doseringsschemat.
	Mer än 3 veckor (> 21 dagar)	Administrera 1 mg IMDYLLTRA. Om det tolereras, öka till 10 mg 1 vecka senare. Fortsätt sedan med det planerade doseringsschemat.
10 mg under dag 15 och därefter varannan vecka	4 veckor eller mindre (≤ 28 dagar)	Administrera 10 mg IMDYLLTRA och fortsätt sedan med det planerade doseringsschemat.
	Mer än 4 veckor (> 28 dagar)	Administrera 1 mg IMDYLLTRA. Om det tolereras, öka till 10 mg 1 vecka senare. Fortsätt sedan med det planerade doseringsschemat.

^a Administrera rekommenderade samtidiga läkemedel före och efter IMDYLLTRA-infusionerna dag 1 och dag 8 och övervaka patienten efteråt (se tabell 2).

Dosjusteringar och behandling av biverkningar

Ingen dossänkning rekommenderas för IMDYLLTRA.

Se tabell 4 för rekommenderade åtgärder för behandling av CRS, tabell 5 för rekommenderade åtgärder för behandling av ICANS och tabell 6 för behandling av andra biverkningar.

Cytokinfrisättningsyndrom (CRS)

CRS ska diagnostiseras baserat på klinisk presentation (se avsnitt 4.4). Patienten ska utvärderas och behandlas för andra orsaker till feber, hypoxi och hypotoni. Om CRS misstänks ska det behandlas i enlighet med rekommendationerna i tabell 4. En patient som får CRS av grad 2 eller högre (t.ex. hypotoni som inte svarar på vätskor eller hypoxi som kräver extra syrgas) ska övervakas för CRS-tecken och -symtom inklusive feber, hypotoni och hypoxi med pulsoximetri eller hjärtelemetri enligt vad som är indicerat. Vid svår eller livshotande CRS rekommenderas anti-IL-6-behandling, t.ex. tocilizumab och inskrivning på en intensivvårdsavdelning (IVA) för stödjande behandling.

Tabell 4. Riktlinjer för gradering, dosjustering och behandling av cytokinfrisättningsyndrom^a

CRS-grad	Definierande symtom	IMDYLLTRA-dosjustering	Behandling
Grad 1	Symtomen kräver endast symtomatisk behandling (t.ex. feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ utan hypotoni eller hypoxi).	Gör uppehåll med IMDYLLTRA tills biverkningen har gått tillbaka och fortsätt sedan med IMDYLLTRA vid nästa schemalagda dos^b.	- Administrera symtomatisk antipyretisk behandling (t.ex. paracetamol) för feber. - Överväg 4 mg till 10 mg dexametason^c (eller motsvarande) peroralt eller intravenöst.

CRS-grad	Definierande symtom	IMDYLLTRA-dosjustering	Behandling
Grad 2	Symtomen kräver och svarar på måttlig intervention. • Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$, • Hypotoni som svarar på vätskor och inte kräver vasopressorer och/eller • Hypoxi som kräver lågflödesgrimma eller <i>blow-by</i>.	• Gör uppehåll med IMDYLLTRA tills biverkningen har gått tillbaka och fortsätt sedan med IMDYLLTRA vid nästa schemalagda dos^b.	• Sjukhusinläggning med övervakning av feber, hypotoni och hypoxi med pulsoximetri eller, som indicerat, hjärttelemetri rekommenderas. • Administrera symtomatisk antipyretisk behandling (t.ex. paracetamol) för feber. • Administrera extra syrgas och intravenös vätskebehandling när det är indicerat. • Överväg 8 mg dexametason^c (eller motsvarande) peroralt eller intravenöst. • Överväg tocilizumab (eller motsvarande). När behandlingen återupptas vid nästa planerade dos ska patienten övervakas efter läkarens bedömning på en lämplig vårdinrättning^b.

CRS-grad	Definierande symtom	IMDYLLTRA-dosjustering	Behandling
Grad 3	Allvarliga symtom definieras som temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ med - hemodynamisk instabilitet som kräver en vasopressor (med eller utan vasopressin) och/eller - förvärrad hypoxi eller andningspåverkan som kräver högflödesgranna ($> 6 \text{ l/min syrgas}$) eller ansiktsmask.	- Gör uppehåll med IMDYLLTRA tills biverkningen har gått tillbaka och fortsatt sedan med IMDYLLTRA vid nästa schemalagda dos^b. - Vid återkommande grad 3-biverkningar ska IMDYLLTRA sättas ut permanent.	Följande gäller i tillägg till grad 2-behandling: - Intensivövervakning, som IVA-vård, rekommenderas. - Administrera 8 mg dexametason^c (eller motsvarande) intravenöst var åttonde timme upp till 3 doser. - Vasopressorstöd vid behov. - Högflödessyrgas efter behov. - Tocilizumab (eller motsvarande) rekommenderas. - Före nästa dos ska samtliga läkemedel administreras enligt rekommendationen för dag 1 och dag 8 (se tabell 2). När behandlingen återupptas vid nästa planerade dos ska patienten övervakas efter läkarens bedömning på en lämplig vårdinrättning^b.
Grad 4	Livshotande symtom definieras som temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ med - hemodynamisk instabilitet som kräver flera vasopressorer (exklusive vasopressin) och/eller - förvärrad hypoxi eller andningspåverkan trots syrgasadministrering som kräver positivt tryck.	Sätt ut IMDYLLTRA permanent.	- IVA-vård. - Per grad 3-behandling.

^a CRS baserat på 2019 års konsensusgradering av ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*).

^b Se tabell 3 för rekommendationer om att återuppta IMDYLLTRA-behandlingen efter uppskjutna doser.

^c Trappa ned steroiderna enligt riktlinjerna för standardvård.

IVA = intensivvårdsavdelning

Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)

Patienten ska övervakas avseende tecken och symtom på ICANS. Andra orsaker till neurologiska symtom ska uteslutas. Intensivvård ska ges för allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter. Om ICANS misstänks ska det behandlas i enlighet med rekommendationerna i tabell 5.

Tabell 5. Riktlinjer för gradering, dosjustering och behandling av immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom^a

ICANS-grad ^a	Definierande symtom	IMDYLLTRA-dosjustering	Behandling
Grad 1	ICE-poäng 7–9 ^b utan nedsatt medvetandegrad.	Gör uppehåll med IMDYLLTRA tills ICANS har gått tillbaka och fortsatt sedan med IMDYLLTRA vid nästa schemalagda dos^c.	Stödjande vård.
Grad 2	ICE-poäng 3–6 ^b och/eller mild somnolens som vaknar av tal.	Gör uppehåll med IMDYLLTRA tills ICANS har gått tillbaka och fortsatt sedan med IMDYLLTRA vid nästa schemalagda dos^c.	- Stödjande vård. 8 mg till 10 mg dexametason^d (eller motsvarande) peroralt eller intravenöst. - Om symtomen förvärras upprepas dexametason var tolfte timme eller 1 mg/kg metylprednisolon^d (eller motsvarande) intravenöst var tolfte timme. - Övervaka neurologiska symtom och överväg att konsultera en neurolog och andra specialister för ytterligare utvärdering och behandling. - Övervaka patienten enligt läkarens bedömning efter nästa dos av IMDYLLTRA^c.

ICANS-grad ^a	Definierande symtom	IMDYLLTRA-dosjustering	Behandling
Grad 3	ICE-poäng 0–2 ^b och/eller nedsatt medvetandegrad som bara vaknar av beröring och/eller kliniskt krampanfall, fokalt eller generaliserat, som går över snabbt Eller Icke-konvulsiva anfall på EEG som försvinner med intervention och/eller fokalt eller lokalt ödem som ses på neuroavbildning.	- Gör uppehåll med IMDYLLTRA tills ICANS har gått tillbaka och fortsatt sedan med IMDYLLTRA vid nästa schemalagda dos^c. - Om ingen förbättring till grad ≤ 1 sker inom 7 dagar ska IMDYLLTRA sättas ut permanent. - Vid återkommande grad 3-biverkningar ska läkemedlet sättas ut permanent.	- Intensivövervakning, som IVA-vård, rekommenderas. - Överväg mekanisk ventilation för att skydda luftvägarna. 10 mg dexametason^d (eller motsvarande) intravenöst var sjätte timme eller 1 mg/kg metylprednisolon^d (eller motsvarande) intravenöst var tolfte timme. - Överväg att upprepa neuroavbildning (DT eller MR) varannan till var tredje dag om patienten har ihållande neurotoxicitet av grad ≥ 3. - Övervaka patienten enligt läkarens bedömning efter nästa dos av IMDYLLTRA^c.
Grad 4	ICE-poäng 0 ^b (patienten går inte att väcka och kan inte utföra ICE) och/eller stupor eller koma och/eller livshotande långvarigt krampanfall (> 5 minuter) eller upprepade kliniska eller elektriska krampanfall utan återgång till baslinjen däremellan och/eller diffust hjärnödem vid neuroavbildning, decerebrerad eller dekortikerad kroppshållning eller papillödem, kranialnerv VI-pares eller Cushings triad.	Sätt ut IMDYLLTRA permanent.	- IVA-vård. - Överväg mekanisk ventilation för att skydda luftvägarna. - Hög dos kortikosteroider såsom 1 000 mg/dag metylprednisolon^d i uppdelade doser intravenöst i 3 dagar. - Överväg att upprepa neuroavbildning (DT eller MR) varannan till var tredje dag om patienten har ihållande neurotoxicitet av grad ≥ 3. - Behandla konvulsivt status epilepticus enligt vårdinrättningens riktlinjer.

^a ICANS baserat på 2019 års konsensusgradering av ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*).

^b Om patienten går att väcka och kan utföra ICE-bedömningen bedöms: orienteringsförmåga (förmåga att uppge år, månad, stad och sjukhus = 4 poäng); förmåga att sätta namn på saker (kan namnge 3 föremål, t.ex. peka på en klocka, en penna och en knapp = 3 poäng); förmåga att följa instruktioner (t.ex. ”visa 2 fingrar” eller ”vinka” = 1 poäng); skrivförmåga (förmåga att skriva en standardmening = 1 poäng) och uppmärksamhet (räkna baklänges från 100 i tiotal = 1 poäng). Om patienten inte går att väcka och inte kan utföra ICE-bedömning (ICANS grad 4) = 0 poäng.

^c Se tabell 3 för rekommendationer om att återuppta IMDYLLTRA-behandlingen efter uppskjutna doser.

^d Trappa ned steroiderna enligt riktlinjerna för standardvård.

DT = datortomografi; EEG = elektroencefalogram; IVA = intensivvårdsavdelning;

MR = magnetresonanstomografi

Neutropeni och övriga biverkningar

Neutropeni och övriga biverkningar ska behandlas i enlighet med tabell 6.

Tabell 6. Rekommenderade IMDYLLTRA-avbrott för behandling av övriga biverkningar^{a, b}

Biverkningar	Svårighetsgrad ^a	Dosjustering ^b
Neutropeni (se avsnitt 4.4)	Grad 1 och 2	Inget behandlingsavbrott behövs.
	Grad 3	Avbryt IMDYLLTRA i minst 3 dagar och tills biverkningen har förbättrats till grad ≤ 2. Återuppta sedan IMDYLLTRA. Överväg att använda granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF).
	Grad 4	- Avbryt IMDYLLTRA i minst 3 dagar och tills biverkningen har förbättrats till grad ≤ 2. Återuppta sedan IMDYLLTRA. - Om biverkningen varar i > 7 dagar eller en grad 4-biverkning återkommer ska IMDYLLTRA sättas ut permanent. Överväg att använda granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF).
Levertoxicitet (se avsnitt 4.4) ^c	Grad 3 Förhöjt ALAT, ASAT eller bilirubin	Gör uppehåll med IMDYLLTRA tills förbättring till grad ≤ 1.
	Grad 4 Förhöjt ALAT, ASAT eller bilirubin	Sätt ut IMDYLLTRA permanent.
	ASAT eller ALAT $> 3 \times \text{ULN}$ med totalt bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ i frånvaro av alternativa orsaker	Sätt ut IMDYLLTRA permanent.
Övriga biverkningar (se avsnitt 4.8)	Grad 3 eller 4	Gör ett uppehåll med IMDYLLTRA tills biverkningen förbättras till grad ≤ 1 eller baslinjen. Överväg att sätta ut behandlingen permanent om biverkningen inte försvinner inom 28 dagar. Överväg permanent utsättning för grad 4-biverkningar.

^a Svårighetsgrad baserat på NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), version 5.0.

^b Se tabell 3 för rekommendationer om att återuppta IMDYLLTRA-behandlingen efter uppskjutna doser.

^c För patienter med förhöjda leverenzymmer vid baslinjen ska multiplar av baslinjevärdena användas för bedömning av levertoxicitet.

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; ULN = övre normalgränsen

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter (≥ 65 år).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Begränsade data finns tillgängliga om patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. IMDYLLTRA har inte studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer kan ges för patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). IMDYLLTRA har inte studerats på patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Inga dosrekommendationer kan ges för patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller som får dialys.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av IMDYLLTRA för en pediatrik population för behandling av småcellig lungcancer.

Administreringssätt

IMDYLLTRA är för intravenös användning.

IMDYLLTRA ska rekonstitueras och därefter spädas ytterligare före administrering genom intravenös infusion.

Anvisningar om rekonstituering och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Infusionsslangen för premedicinering kan användas för IMDYLLTRA. En spolning av infusionsslangen ska utföras mellan administrering av samtidiga läkemedel och administrering av IMDYLLTRA.

Administrera hela IMDYLLTRA-innehållet som en intravenös infusion under 1 timme med konstant flödeshastighet med en infusionspump, se tabell 7. Pumpen ska vara programmerbar, låsbar, icke-elastomer och ha ett larm.

Förbehandla infusionsslangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning ELLER slutligt berett IMDYLLTRA.

Efter IMDYLLTRA-infusionen ska den intravenösa infusionsslangen spolas under 3–5 minuter med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning.

Tabell 7. Information om tarlatamabadministrering

Infusionstid för 250 ml intravenös beredning	Infusionshastighet (ml/timme)
1 timme	250 ml/timme

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

Administrering av tarlatamab har associerats med CRS, inklusive livshotande eller dödliga händelser, se avsnitt 4.8. CRS kan associeras med symtom som feber, hypotoni, hypoxi, utmattning, takykardi, huvudvärk, frossa, illamående och kräkningar.

Patienten och närstående ska informeras om risken för CRS-debut efter utskrivning och instrueras att omedelbart söka läkarvård om några tecken eller symtom uppträder.

Tarlatamab ska administreras på en vårdinrättning som är utrustad för övervakning och behandling av CRS. Det ska säkerställas att patienten är euvolemisk innan infusioner påbörjas. Patienten ska övervakas noga avseende tecken och symtom på CRS under inledningen av tarlatamabbehandling. För att minska risken för CRS är det viktigt att sätta in tarlatamab vid den rekommenderade startdosen i tabell 1.

CRS ska behandlas i enlighet med rekommendationerna i tabell 4.

Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)

Administrering av tarlatamab har associerats med ICANS, inklusive livshotande eller dödliga händelser, se avsnitt 4.8. ICANS kan uppträda upp till flera veckor efter administrering av tarlatamab. Biverkningar som kan vara associerade med ICANS är huvudvärk, encefalopati, förvirringstillstånd, delirium, anfall, ataxi, neurotoxicitet och tremor. Patienten ska övervakas noga avseende tecken och symtom på ICANS under tarlatamabbehandling.

Patienten och närstående ska informeras om risken för ICANS-debut efter utskrivning och instrueras att omedelbart söka läkarvård om några tecken eller symtom uppträder.

ICANS ska behandlas i enlighet med rekommendationerna i tabell 5.

Neutropeni

Administrering av tarlatamab har associerats med neutropeni, se avsnitt 4.8. Patienten ska övervakas noga avseende tecken och symtom på neutropeni under tarlatamabbehandling.

Neutropeni ska behandlas i enlighet med rekommendationerna i tabell 6.

Infektioner

Allvarliga infektioner, däribland livshotande och dödliga infektioner, har rapporterats hos patienter som behandlats med tarlatamab. De vanligaste infektionerna är lunginflammation, urinvägsinfektion, covid-19, övre luftvägsinfektion, luftvägsinfektion, candidainfektion, oral candida och nasofaryngit.

Patienten ska övervakas avseende tecken och symtom på infektioner före och under behandlingen med tarlatamab.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som behandlats med tarlatamab, inklusive sällsynta allvarliga biverkningar. Kliniska tecken och symtom på överkänslighet kan utan begränsning

vara hudutslag och bronkospasm. Patienten ska övervakas avseende tecken och symtom på överkänslighet under behandlingen med tarlatamab, och behandlas enligt vad som är kliniskt indicerat. Överväg att göra ett uppehåll med tarlatamab eller att sätta ut det permanent baserat på svårighetsgraden, se tabell 6 för behandling av övriga biverkningar.

Levertoxicitet

Administrering av tarlatamab har associerats med förhöjda leverenzymmer. Förhöjda leverenzymmer kan förekomma med eller utan samtidigt CRS.

Leverenzymmer och bilirubin ska övervakas före behandling med tarlatamab och när det är kliniskt indicerat. Potentiella toxiciteter ska behandlas i enlighet med rekommendationerna i tabell 6.

Fertila kvinnor/preventivmedel

Graviditetsstatusen för fertila kvinnor ska kontrolleras innan behandling med tarlatamab påbörjas. Kvinnor som kan bli gravida måste använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i 2 månader efter den sista dosen av tarlatamab (se avsnitt 4.6).

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel innehåller 0,04 mg polysorbat 80 i varje 1 mg injektionsflaska och 0,2 mg i varje 10 mg injektionsflaska. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Insättning av tarlatamabbehandling orsakar övergående frisättning av cytokiner som kan hämma CYP450-enzymerna och resultera i ökad exponering för samtidigt administrerade CYP-substrat. Patienter som samtidigt får CYP450-substrat, särskilt sådana med ett snävt terapeutiskt index, ska övervakas avseende kända biverkningar. Dosen av det samtidigt administrerade läkemedlet ska justeras efter behov.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor skall använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i 2 månader efter avslutad behandling med tarlatamab.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av tarlatamab hos gravida kvinnor.

En fortplantningstoxicitetsstudie utförd på möss med den murina surrogatmolekylen muS757 visade på transplacental transport av muS757 (se avsnitt 5.3). Baserat på verkningsmekanismen och den potentiella utvecklingen av biverkningar (som CRS) efter exponering för tarlatamab kan tarlatamab orsaka fosterskador om det administreras till en gravid kvinna (se avsnitt 5.1).

Tarlatamab rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Graviditetsstatusen för fertila kvinnor ska kontrolleras innan behandling med tarlatamab påbörjas.

Amning

Det är okänt om tarlatamab utsöndras i bröstmjölks. Eftersom många läkemedel, inklusive antikroppar, kan utsöndras i bröstmjölks kan en risk för det nyfödda barnet/spädbarnet inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med tarlatamab och i minst 2 månader efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga kliniska prövningar där man utvärderar tarlatamabs påverkan på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av risken för ICANS-associerade neurologiska händelser efter tarlatamabinfusion kan tarlatamab ha stor inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid neurologiska symtom ska patienten avrådas från att köra bil och delta i farliga yrken eller aktiviteter, såsom att använda tunga eller potentiellt farliga maskiner, tills symtomen har gått tillbaka.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

IMDYLLTRA:s säkerhet har utvärderats hos 473 patienter med småcellig lungcancer (SCLC) som fick tarlatamab i en måldos på 10 mg som monoterapi i kliniska prövningar.

De vanligaste biverkningarna är CRS (56,7 %), minskad aptit (36,4 %), feber (31,9 %), dysgeusi (31,3 %), förstoppning (30,4 %), anemi (30,0 %), utmattning (29,8 %), illamående (24,9 %), asteni (19,0 %), neutropeni (16,9 %), hyponatremi (16,7 %), huvudvärk (16,3 %) och lymfopeni (15,6 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna är CRS (19,7 %) och feber (4,7 %).

Biverkningstabell

Biverkningarna som har rapporterats i kliniska prövningar anges efter organsystemklass och frekvens. Frekvensen av biverkningarna baseras på sammanslagna data från en fas 1-, en fas 2- och en fas 3-prövning med 473 patienter. Medianexponeringstiden var 18,0 veckor (intervall: 0,1–175,1 veckor).

Biverkningarna anges enligt MedDRA-klassificeringen för organsystem och efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande ordning efter allvarlighetsgrad.

Tabell 8. Biverkningar

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Alla grader	Grad ≥ 3
Blodet och lymfsystemet	Anemi	Mycket vanlig	Vanlig
	Neutropeni ^{a, c}	Mycket vanlig	Vanlig
	Lymfopeni ^b	Mycket vanlig	Mycket vanlig
	Trombocytopeni	Vanlig	Mindre vanlig
	Leukopeni	Vanlig	Mindre vanlig

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Alla grader	Grad ≥ 3
Magtarmkanalen	Förstoppning	Mycket vanlig	Mindre vanlig
	Illamående	Mycket vanlig	Mindre vanlig
	Kräkningar	Mycket vanlig	Mindre vanlig
	Diarré	Mycket vanlig	Mindre vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber	Mycket vanlig	Mindre vanlig
	Utmattning	Mycket vanlig	Vanlig
	Asteni	Mycket vanlig	Vanlig
	Frossa	Vanlig	Ej rapporterat
Immunsystemet	Cytokinfrisättningssyndrom ^c	Mycket vanlig	Vanlig
Undersökningar och provtagningar	Minskad vikt	Mycket vanlig	Vanlig
	Förhöjt alaninaminotransferas	Mycket vanlig	Vanlig
	Förhöjt aspartataminotransferas	Vanlig	Vanlig
	Minskat antal vita blodkroppar	Vanlig	Vanlig
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Mycket vanlig	Vanlig
	Hyponatremi	Mycket vanlig	Vanlig
	Hypokalemi	Mycket vanlig	Vanlig
	Hypomagnesemi	Vanlig	Mindre vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Vanlig	Ej rapporterat
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi	Mycket vanlig	Ej rapporterat
	Huvudvärk	Mycket vanlig	Ej rapporterat
	Yrsel	Vanlig	Ej rapporterat
	Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom ^c	Vanlig	Mindre vanlig
	Tremor	Vanlig	Ej rapporterat
	Neurotoxicitet	Mindre vanlig	Ej rapporterat
	Krampanfall	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Ataxi	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Encefalopati	Mindre vanlig	Mindre vanlig
Psykiatriska tillstånd	Förvirringstillstånd	Vanlig	Mindre vanlig
	Delirium	Vanlig	Mindre vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Mycket vanlig	Vanlig
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Mycket vanlig	Mindre vanlig
	Hudutslag	Vanlig	Mindre vanlig
Blodkärl	Hypotoni	Vanlig	Vanlig
	Hypertoni	Vanlig	Vanlig

^a Inkluderar minskat antal neutrofiler.

^b Inkluderar minskat antal lymfocyter.

^c Ytterligare information finns i ”Beskrivning av utvalda biverkningar”.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

I kliniska prövningar med sammanslagna säkerhetsdata från 473 patienter med SCLC som fick 1 mg IMDYLLTRA som första dos och 10 mg som andra dos och efterföljande doser förekom CRS hos 56,7 % av patienterna: CRS av grad 1 förekom hos 39,3 %, av grad 2 hos 15,4 %, av grad 3 hos 1,7 % och av grad 4 hos 0,2 % av patienterna. Allvarliga fall av CRS rapporterades hos 19,7 % av patienterna. Efter den första dosen av IMDYLLTRA fick 41,4 % av patienterna någon grad av CRS, och 34,0 % av patienterna fick någon grad av CRS efter den andra dosen. Majoriteten av CRS-händelserna inträffade efter de två första doserna och 8,5 % av patienterna fick CRS efter den tredje dosen eller senare. Efter infusionen dag 1 fick 13,7 % av patienterna CRS av $\geq$ grad 2. Efter infusionen dag 8 fick 4,4 % av patienterna CRS av $\geq$ grad 2. Mediantiden från den senaste dosen av IMDYLLTRA till debuten av CRS var 15,9 timmar (intervall: 9,0–26,5 timmar). För de grad 1-händelser som progredierade till grad 2 eller högre var mediantiden från grad 1 till grad 2 eller högre 22,1 timmar (interkvartilintervall: 8,5–31,6 timmar). Cytokinfrisättningssyndrom ledde till behandlingsavbrott och/eller dosjustering hos 2,1 % av patienterna och till utsättning av tarlatamab hos 0,6 % av patienterna.

Dödliga fall av CRS har rapporterats efter utsläppandet på marknaden.

Information om klinisk behandling av CRS finns i avsnitt 4.4.

Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)

Tarlatamab kan orsaka ICANS, inklusive livshotande eller dödliga händelser.

I kliniska prövningar med sammanslagna säkerhetsdata från 473 patienter med SCLC som fick 10 mg IMDYLLTRA rapporterades ICANS hos 4,7 % av patienterna. Mediantiden från den första dosen av IMDYLLTRA till debuten av ICANS var 9,0 dagar (interkvartilintervall: 2–13 dagar). Mediantiden till tillbakagång av ICANS var 4 dagar (interkvartilintervall: 2–8 dagar).

Information om klinisk behandling av ICANS finns i avsnitt 4.4.

Neutropeni

I kliniska prövningar med sammanslagna säkerhetsdata från 473 patienter med SCLC som fick 10 mg IMDYLLTRA förekom neutropeni hos 16,9 % av patienterna, varav 8,2 % av patienterna fick neutropeni av grad 3 eller grad 4. Mediantiden från den första dosen av IMDYLLTRA till debuten av neutropeni var 43 dagar (intervall: 29–109 dagar). Neutropeni som ledde till dosavbrott förekom hos 3,2 % av patienterna. För ingen av dem ledde det till att behandlingen sattes ut. Behandling med G-CSF krävdes för 6 % av patienterna.

Information om klinisk behandling av neutropeni finns i avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Doser upp till 100 mg varannan vecka och 200 mg var tredje vecka har utvärderats i kliniska prövningar. Vid en överdosering måste patienten övervakas noga avseende tecken eller symtom på biverkningar. Patienten ska behandlas symtomatiskt och stödjande åtgärder ska sättas in efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, Övriga monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, ATC-kod: L01FX33

Verkningsmekanism

Tarlatamab är en bispecifik CD3 T-cellsengagerare riktad mot DLL3 (*delta-like ligand 3*) som binder till DLL3 uttryckt på ytan av tumörceller och till CD3 uttryckt på ytan av T-celler. Den bispecifika bindningen av tarlatamab till T-celler och DLL3-positiva tumörceller utlöser T-cellsaktivering, produktion av inflammatoriska cytokiner och frisättning av cytotoxiska proteiner, vilket resulterar i lyses av tumörceller.

Farmakodynamisk effekt

Det farmakodynamiska svaret efter en enda infusion av tarlatamab kännetecknades av T-cellsomdistribution och -aktivering samt övergående cytokinhöjning. Perifer T-cellsomdistribution (dvs. T-cellsadhesion till blodkärlens endotel och/eller transmigration in i vävnaden) inträffade inom 24 timmar efter den initiala 1 mg dosen av tarlatamab dag 1. Antalet T-celler minskade inom 6 timmar efter infusionen och återgick till baslinjenivåerna hos majoriteten av patienterna före nästa infusion på dag 8.

Serumcytokinerna IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ och TNF- α var övergående förhöjda efter den initiala 1 mg dosen av tarlatamab på dag 1. Cytokinnivåerna nådde sin topp inom de första 2 dagarna efter starten av tarlatamabinfusionen och återgick generellt till baslinjenivåerna före nästa infusion dag 8. I efterföljande behandlingar förekom cytokinhöjning hos färre patienter och med lägre intensitet jämfört med den initiala infusionen på dag 1.

Immunogenicitet

Det var vanligt att antiläkemedelsantikroppar (ADA) påvisades. Inga bevis för ADA:s påverkan på farmakokinetik, effekt eller säkerhet observerades, men data är fortfarande begränsade.

Klinisk effekt och säkerhet

DeLLphi-304-studien

Den kliniska effekten och säkerheten av IMDYLLTRA har studerats i en randomiserad, öppen fas 3-multicenterstudie (DeLLphi-304-studien). Inkluderbara patienter skulle ha SCLC med sjukdomsprogress efter 1 platinumbaserad regim. I regioner där standardbehandling (SOC) i första linjen för patienter med utbredd sjukdom inkluderade platinumbaserad kemoterapi i kombination med PD-(L)1-hämmare, skulle patienterna antingen haft en sjukdomsprogress under behandling med PD-(L)1-hämmare som en del av sin första linjens systemiska behandling, eller ha bedömts vara olämpliga för behandling med PD-(L)1-hämmare. Dessutom krävdes det att patienterna hade en ECOG-funktionsstatus (*Eastern Cooperative Oncology Group*) på 0–1, och minst en mätbar lesion enligt responsutvärderingskriterierna för solida tumörer (RECIST v. 1.1). I studien exkluderades patienter med symtomatiska hjärnmetastaser eller aktiv immunbrist.

Totalt 509 patienter rekryterades och randomiserades 1:1 att få antingen IMDYLLTRA eller SOC-kemoterapi. 254 patienter randomiserades till att få IMDYLLTRA med en initial dos på 1 mg på dag 1 av cykel 1 följt av 10 mg på dag 8 och 15 och därefter varannan vecka i en 28-dagarscykel tills sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. SOC-kemoterapin var topotekan (n = 185), lurbinectedin (n = 47) eller amrubicin (n = 23). Randomiseringen stratifierades efter tidigare anti-PD-(L)1-exponering (ja kontra nej), platinumkänslighetsstatus (kemoterapifritt intervall

≥ 180 dagar, < 180 till ≥ 90 dagar eller < 90 dagar), förekomst (tidigare eller nuvarande) av hjärnmetastaser (ja kontra nej) och standardbehandling (topotekan/amrubicin kontra lurbinectedin). Behandlingen fortsatte tills sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Tumörbedömningar utfördes var sjätte vecka under de första 48 veckorna och därefter var tolfte vecka.

Studiepopulationens demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen var följande: medianåldern var 65 år (intervall: 20–86 år); 41,3 % var 65–74 år; 10,8 % var 75 år eller äldre; 69 % var män; 57,2 % var vita och 40,1 % var asiatiska; 32 % hade en ECOG-funktionsstatus på 0 och 67,2 % hade en ECOG-funktionsstatus på 1 och 91 % av patienterna hade metastaserande sjukdom vid baslinjen; 44,8 % hade hjärnmetastaser vid baslinjen och 35,2 % hade levermetastaser vid baslinjen. 68,8 % av patienterna var före detta rökare, 20,6 % var aktiva rökare och 10,6 % hade aldrig varit rökare. Alla patienter hade fått minst en tidigare behandlingslinje med platinumbaserad kemoterapi (intervall: 1-3 linjer); 97,6 % av patienterna hade fått en tidigare behandlingslinje; 70,7 % hade fått tidigare anti-PD-(L)1-behandling; 223 patienter (43,8 %) hade ett kemoterapifritt intervall < 90 dagar efter slutet av den platinabaserade behandlingen i första linjen och 286 patienter (56,2 %) hade ett kemoterapifritt intervall ≥ 90 dagar.

Det primära effektmåttet var totalöverlevnad (OS). Viktiga sekundära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) baserat på prövarens bedömning enligt responsutvärderingskriterierna för solida tumörer (RECIST v. 1.1) och utvalda patientrapporterade utfall (*patient-reported outcomes*, PRO). Ytterligare effektmått var total responsfrekvens (ORR) baserat på prövarens bedömning enligt RECIST v. 1.1.

Patienterna fick i median 5 cykler av IMDYLLTRA-behandling (intervall: 1–19 cykler) och i median 4 cykler av SOC-behandling (intervall: 1–21 cykler).

Effektresultaten sammanfattas i tabell 9 och figur 1. Medianuppföljningstiden (95 % KI) för OS var 11,2 månader (10,4; 12,1) i tarlatamabgruppen och 11,7 månader (10,6; 12,3) i SOC-kemoterapigruppen. Medianuppföljningstiden (95 % KI) för PFS var 11,0 månader (8,5; 11,2) i tarlatamabgruppen och 9,7 månader (8,4; 11,1) i SOC-kemoterapigruppen.

Tabell 9. Effektresultat för patienter med SCLC i DeLLphi-304-studien

Effektparameter	IMDYLLTRA (N = 254)	Standardbehandling (N = 255)
Totalöverlevnad (OS)		
Dödsfall (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Median ^a i månader (95 % KI)	13,6 (11,1; icke uppskattningsbar)	8,3 (7,0; 10,2)
Hasardkvot ^b (95 % KI)	0,60 (0,47; 0,77)	
p-värde (stratifierat log-rank)	< 0,001	
Progressionsfri överlevnad (PFS) ^c		
Händelser (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Median ^a i månader (95 % KI)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
Hasardkvot ^b (95 % KI)	0,72 (0,59; 0,88)	
p-värde (stratifierat log-rank)	< 0,001	
Total responsfrekvens (ORR) ^c		
ORR, %	35,0	20,4

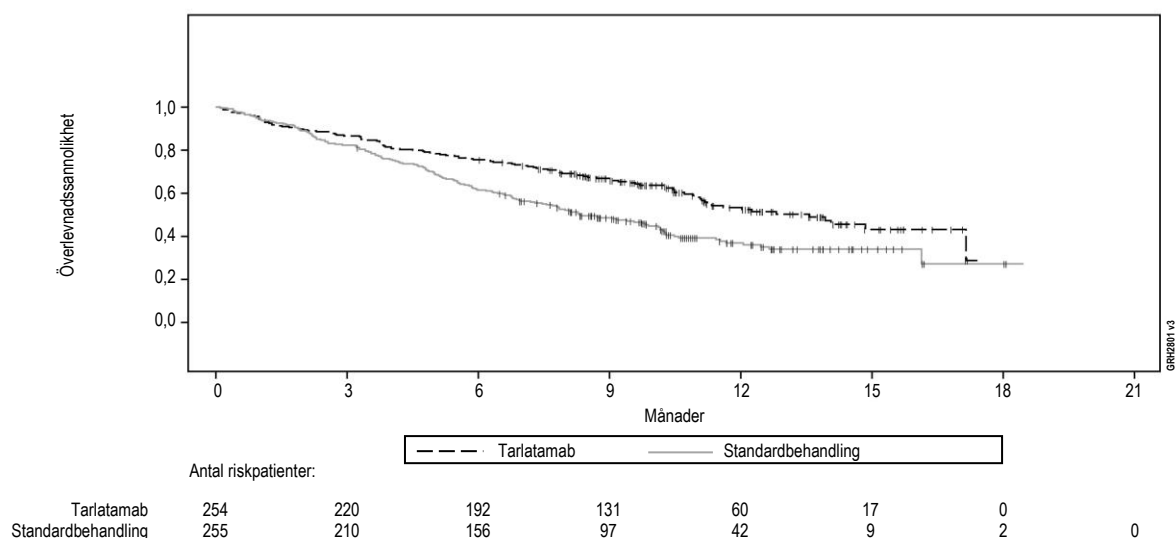
^a Enligt Kaplan-Meier-uppskattningar.

^b Hasardkvot baserad på den stratifierade proportionella Cox-hasardmodellen.

^c PFS, ORR baserat på prövarens bedömning enligt RECIST v. 1.1.

KI = konfidensintervall; N = antal

Figur 1. Kaplan-Meier-diagram för totalöverlevnad (ITT-analysen)



Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för tarlatamab för alla grupper av den pediatrika populationen för småcellig lungcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Populationsfarmakokinetiska (PK) analyser av tarlatamab för vuxna försökspersoner ($n = 702$) med tidigare behandlad avancerad SCLC har utförts för att karakterisera tidsförloppet för serumkoncentrationerna av tarlatamab efter intravenös administrering, för att kvantifiera den interindividuella variationen och för att utvärdera effekterna av försökspersonsspecifika kovariater på tarlatamabs PK-parametrar.

Toppserumkoncentrationen (C_{max}), dalserumkoncentrationen (C_{dal}) och arean under serumkoncentration- kontra tidskurvan vid steady state (AUC_{tau}) för tarlatamab ökade dosproportionerligt i det utvärderade dosintervallet 1 mg till 100 mg Q2W (10 gånger den rekommenderade dosen). Ungefärligt steady state för serumtarlatamabexponeringar uppnåddes dag 15 av cykel 2.

Distribution

Det typiska värdet (CV % mellan försökspersoner) för den centrala distributionsvolymen är 3,23 l (38 %) och distributionsvolymen vid steady state är 8,19 l enligt uppskattningen från den populationsfarmakokinetiska analysen.

Metabolism

Tarlatamabs metabolismväg har inte karakteriserats. Liksom andra proteinterapi förväntas tarlatamab brytas ned till små peptider och aminosyror via katabola vägar.

Eliminering

Systemisk clearance (CV% mellan försökspersoner) var 0,728 l/dag (34 %) och den terminala elimineringshalveringstiden var cirka 10,6 dagar hos försökspersoner med SCLC enligt den populationsfarmakokinetiska analysen.

Särskilda populationer

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i clearance av tarlatamab observerades baserat på ålder (intervall: 20–86 år), kroppsvikt (intervall: 35–149 kg), kön, etnicitet, lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR $\geq$ 30 ml/min) eller lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $\leq$ övre normalgränsen (ULN) och ASAT > ULN). Begränsade data finns tillgängliga för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och inga data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt lever- eller njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Gentoxicitet och karcinogenicitet

Inga gentoxicitets- eller karcinogenicitetsstudier har utförts med tarlatamab.

Nedsatt fertilitet

Inga studier har utförts för att utvärdera effekterna av tarlatamab på fertilitet.

Fortplantningstoxicitet och utvecklingstoxicitet

En fortplantningstoxicitetsstudie utförd på möss med den murina surrogatmolekylen muS757 visade på transplacent transport av muS757 och inducerade inte embryofetal toxicitet eller teratogenicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Glutaminsyra

Sackaros

Polysorbat 80 (E433)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Lösning (stabilisator)

Citronsyramonohydrat (E330)

Lysinhydroklorid

Polysorbat 80 (E433)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända inkompatibiliteter.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år.

Spädd lösning för intravenös infusion (infusionspåse)

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats i 28 dagar i 2–8 °C och 8 timmar i 20–25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om inte läkemedlet används omedelbart är förvaringstiderna och -förhållandena användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar i 2–8 °C, såvida inte rekonstitueringen och spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

IMDYLLTRA består av två förpackningskonfigurationer. Varje IMDYLLTRA-förpackning innehåller 1 injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning och 2 injektionsflaskor med lösning (stabilisator).

IMDYLLTRA 1 mg pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning

- 1 mg tarlatamabpulver i en typ 1-glasinjektionsflaska med en elastomerpropp, aluminiumförsegling och ett grått snäpplock
- 7 ml lösning i en typ 1-glasinjektionsflaska med en elastomerpropp, aluminiumförsegling och ett vitt snäpplock

IMDYLLTRA 10 mg pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning

- 10 mg tarlatamabpulver i en typ 1-glasinjektionsflaska med en elastomerpropp, aluminiumförsegling och ett orange snäpplock
- 7 ml lösning i en typ 1-glasinjektionsflaska med en elastomerpropp, aluminiumförsegling och ett vitt snäpplock

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Aseptisk beredning

Följ strikt aseptisk teknik vid beredning av infusionsvätska, lösning eftersom injektionsflaskorna med tarlatamab inte innehåller antimikrobiella konserveringsmedel.

Övriga instruktioner

- **Rekonstituering av IMDYLLTRA sker med vatten för injektionsvätskor. Använd inte lösningen (stabilisatorn) för att rekonstituera IMDYLLTRA.** Lösningen (stabilisatorn) används för att belägga infusionspåsen innan rekonstituerat IMDYLLTRA tillsätts för att förhindra adsorption av IMDYLLTRA till infusionspåsar och infusions slang.
- Infusionspåsar som består av etylvinylacetat (EVA), polyolefin och polyvinylklorid (PVC) har visat sig vara kompatibla med tarlatamab vid de angivna administreringsförhållandena.

- Infusionsslangar och katetermaterial som består av polyolefin, PVC och polyuretan har visat sig vara kompatibla med tarlatamab vid de angivna administreringsförhållandena.
- Användning av ett slutet överföringssystem (CSTD) rekommenderas inte på grund av den potentiella risken för medicineringsfel. Kompatibilitetstest av injektionsflaskadapter-CSTD med IMDYLLTRA har inte utförts.

Beredning av infusionsvätska, lösning

Rekonstituering av tarlatamab

Tabell 10. Mängd vatten för injektionsvätskor som krävs för att rekonstituera IMDYLLTRA^a

IMDYLLTRA-injektionsflaskans styrka	Mängd vatten för injektionsvätskor som behövs för att rekonstituera IMDYLLTRA	Slutlig koncentration
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Varje injektionsflaska innehåller ett överskott för att möjliggöra uppdragning av 1,1 ml (1 mg injektionsflaska) eller 4,2 ml (10 mg injektionsflaska) efter rekonstituering för att säkerställa tillförsel vid den angivna koncentrationen av injektionsflaskans angivna styrka.

1. Överför erforderlig mängd vatten för injektionsvätskor (se tabell 10) till tarlatamab-injektionsflaskan för att få en slutlig tarlatamabkoncentration på 0,9 mg/ml (1 mg injektionsflaska) eller 2,4 mg/ml (10 mg injektionsflaska). Rikta vattnet längs väggarna i IMDYLLTRA-injektionsflaskan och inte direkt på det frystorkade pulvret.
 - Använd inte lösningen (stabilisatorn) för att rekonstituera IMDYLLTRA.
2. Snurra innehållet försiktigt. **Skaka inte.**
3. Kontrollera att lösningen är klar till lätt opaliserande och färglös till svagt gul. Använd inte lösningen om den är grumlig eller innehåller partiklar.

Beredning av IMDYLLTRA-infusionspåsen

Tabell 11. Beredningsguide för 1-timmesinfusion

IMDYLLTRA-injektionsflaskans styrka	IMDYLLTRA-dos	Volym 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning som ska dras upp från infusionspåsen	Volym lösning (stabilisator) som ska tillsättas i infusionspåsen	Volym rekonstituerat IMDYLLTRA som ska tillsättas i infusionspåsen
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Obs! De slutliga koncentrationerna för injektionsflaskorna med olika styrkor är INTE samma efter rekonstituering.

1. Använd en infusionspåse som är förfylld med 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridinjektionsvätska, lösning.
2. Dra upp erforderlig volym 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridinjektionsvätska, lösning från den förfyllda infusionspåsen och kassera (se tabell 11). Bortse från eventuellt överskott i infusionspåsen.
3. Tillsätt lösning (stabilisator).
 - För att belägga infusionspåsen överför du 13 ml av lösningen (stabilisatorn) till infusionspåsen som innehåller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning.
 - Blanda försiktigt innehållet i påsen för att undvika skumbildning. **Skaka inte.**

4. Tillsätt rekonstituerat IMDYLLTRA.
 - Överför erforderlig volym av rekonstituerat IMDYLLTRA i den stabiliserade infusionspåsen som innehåller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning och lösningen (stabilisatorn). Se tabell 11.
 - Blanda försiktigt innehållet i påsen för att undvika skumbildning. **Skaka inte.**
5. Avlägsna luften från infusionspåsen med en tom spruta för att undvika skumbildning.
6. Förbehandla infusionsslangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning eller den slutliga beredda produkten från infusionspåsen.

Förvaringstiden enligt avsnitt 6.3 omfattar den totala tillåtna tiden från rekonstitueringen av den första injektionsflaskan till administreringens slut. När infusionspåsen har tagits ut ur kylskåpet ska den nå rumstemperatur, och den spädda IMDYLLTRA-infusionslösningen ska administreras inom den tillåtna förvaringstiden i rumstemperatur (inklusive infusionstiden). Om inte den beredda tarlatamab-infusionspåsen administreras inom de angivna tidsramarna och temperaturerna måste den kasseras. Den ska inte kylas igen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan,

RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före utsläppandet av IMDYLLTRA i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om utbildningsprogrammets innehåll och format, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och alla andra aspekter av programmet, med den behöriga nationella myndigheten.

Utbildningsprogrammet syftar till att instruera patienter/närstående om de viktiga identifierade riskerna med cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS) som är associerade med IMDYLLTRA.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att alla patienter/närstående som förväntas använda IMDYLLTRA i varje medlemsstat där IMDYLLTRA marknadsförs ges tillgång till/förses med ett patientkort. Patientkortet ska innehålla följande viktiga information:

- En beskrivning av viktiga tecken och symtom på CRS och ICANS.
- En beskrivning av när man ska uppsöka vård akut från vårdgivaren, eller uppsöka en akutmottagning, om tecken och symtom på CRS eller ICANS uppträder.
- En påminnelse om att stanna i närheten av en vårdinrättning i 24 timmar från starten av varje IMDYLLTRA-infusion på dag 1 och på dag 8 i sällskap av en närstående.
- Den förskrivande läkarens kontaktuppgifter.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

IMDYLLTRA 1 mg pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning
tarlatamab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 1 mg tarlatamab.
Efter rekonstituering med vatten för injektionsvätskor innehåller en injektionsflaska 0,9 mg/ml
tarlatamab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: sackaros, polysorbat 80 (E433), glutaminsyra och natriumhydroxid.
Lösning (stabilisator): citronsyramonohydrat (E330), lysinhydroklorid, polysorbat 80 (E433),
natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska med pulver
2 injektionsflaskor med lösning (stabilisator). Tillsatt endast i natriumklorid-påsen.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter rekonstituering och spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Skaka inte den rekonstituerade lösningen.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt.
Får ej frysas.
Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2033/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED PULVER

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

IMDYLLTRA 1 mg pulver till koncentrat
tarlatamab
i.v. efter rekonstituering och spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

IMDYLLTRA 10 mg pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning
tarlatamab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 10 mg tarlatamab.
Efter rekonstituering med vatten för injektionsvätskor innehåller en injektionsflaska 2,4 mg/ml
tarlatamab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: sackaros, polysorbat 80 (E433), glutaminsyra och natriumhydroxid.
Lösning (stabilisator): citronsyramonohydrat (E330), lysinhydroklorid, polysorbat 80 (E433),
natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska med pulver
2 injektionsflaskor med lösning (stabilisator). Tillsätt endast i natriumkloridpåsen.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter rekonstituering och spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Skaka inte den rekonstituerade lösningen.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt.
Får ej frysas.
Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2033/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED PULVER

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

IMDYLLTRA 10 mg pulver till koncentrat
tarlatamab
i.v. efter rekonstituering och spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA MED LÖSNING (STABILISATOR)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Lösning (stabilisator)
IMDYLLTRA

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

7 ml

6. ÖVRIGT

Tillsätt endast i natriumklorid-påsen.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

IMDYLLTRA 1 mg pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning IMDYLLTRA 10 mg pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning tarlatamab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad IMDYLLTRA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder IMDYLLTRA
3. Hur du använder IMDYLLTRA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur IMDYLLTRA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad IMDYLLTRA är och vad det används för

IMDYLLTRA innehåller den aktiva substansen tarlatamab. Tarlatamab tillhör en grupp läkemedel som kallas antineoplastiska medel som riktar in sig på cancerceller.

IMDYLLTRA används hos vuxna för att behandla småcellig lungcancer (SCLC) som har spridit sig i lungorna och/eller till andra delar av kroppen (utbredd SCLC-sjukdom). Det används hos vuxna vars cancer inte har svarat på, eller har slutat att svara på, behandling med platinumbaserad kemoterapi.

IMDYLLTRA skiljer sig från kemoterapi. Den aktiva substansen i IMDYLLTRA, tarlatamab, arbetar med immunsystemet för att hitta och förstöra den småcelliga lungcancers celler. Läkemedlet verkar genom att koppla samman ett protein som heter DLL3 och finns på cancercellerna med ett protein som heter CD3 och finns på T-cellerna, en typ av vita blodkroppar. Genom att länka samman dessa aktiverar tarlatamab T-cellerna, vilket får dem att frisätta substanser som dödar cancercellerna.

2. Vad du behöver veta innan du använder IMDYLLTRA

Använd inte IMDYLLTRA

- om du är allergisk mot tarlatamab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker, tala med läkare eller sjuksköterska innan du får IMDYLLTRA.

Varningar och försiktighet

Tarlatamab kan orsaka allvarliga biverkningar enligt nedan. Tala med läkare innan du får IMDYLLTRA om du har frågor.

Tala omedelbart med läkare eller sjuksköterska om du får något av följande symtom när du ges IMDYLLTRA eftersom symtomen kan behöva behandlas:

- **Cytokinfri sättningsyndrom (CRS)** är när kroppen släpper ut substanser som kallas cytokiner i blodet. CRS är mycket vanligt och kan vara livshotande eller dödligt. Tala om för läkare eller uppsök vård omedelbart om du får tecken eller symtom på CRS, som:
 - feber
 - andnöd, andningssvårigheter
 - snabb eller oregelbunden hjärtrytm: hjärklappning
 - yrsel
 - huvudvärk
 - frossa
 - illamående
 - kräkningar
- **Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)** är ett livshotande, potentiellt dödligt, tillstånd som drabbar hjärnan och nervsystemet. Dessa problem kan inträffa dagar eller veckor efter att du har fått IMDYLLTRA. Tala om för läkare eller uppsök vård omedelbart om du får tecken eller symtom på ICANS, som:
 - talsvårigheter
 - minnesförlust
 - förändrat eller sänkt medvetande
 - förvirringstillstånd
 - försämrad orienteringsförmåga eller oförmåga att tänka klart (delirium)
 - krampanfall
 - försämrad balans eller koordination (ataxi)
 - svaghet eller domningar i armar och ben
 - skakningar i händer eller lemmar (tremor)
 - huvudvärk
- **Lågt antal neutrofiler**, en typ av vita blodkroppar som bekämpar infektion (neutropeni). Tala om för läkare eller uppsök vård omedelbart om du får tecken eller symtom på infektion, som:
 - frossbrytningar
 - värmekänsla
 - hög kroppstemperatur
- **Allergiska reaktioner (överkänslighet)** inklusive krampaktig och långvarig sammandragning av luftrörens muskulatur som orsakar andningssvårigheter (bronkospasm). Tala om för läkare eller uppsök vård omedelbart om du får tecken eller symtom på en allergisk reaktion, som:
 - hudutslag
 - andnöd

Läkaren eller sjuksköterskan kommer att övervaka dig avseende tecken och symtom på dessa reaktioner under och efter infusionen, och kommer att informera dig och din närstående om tecken och symtom på CRS och ICANS.

Barn och ungdomar

IMDYLLTRA har inte studerats på barn eller ungdomar. Behandling med IMDYLLTRA rekommenderas inte till patienter under 18 år.

Andra läkemedel och IMDYLLTRA

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet, amning och preventivmedel

Tala med läkare eller sjuksköterska om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. IMDYLLTRA ska inte användas under graviditet eftersom effekterna av IMDYLLTRA på gravida kvinnor inte är kända. Om du är en kvinna som kan bli gravid kommer läkaren eller sjuksköterska att kontrollera om du är gravid innan du påbörjar behandlingen med IMDYLLTRA.

Tala om för läkare om du blir gravid under behandlingen med IMDYLLTRA. Läkaren kan behöva prata med dig om de potentiella riskerna.

Om du kan bli gravid måste du använda ett effektivt preventivmedel (födelsekontroll) under behandlingen med IMDYLLTRA och i 2 månader efter den sista dosen. Tala med läkaren om lämpliga preventivmedel.

Du ska inte amma under behandlingen med IMDYLLTRA eller i 2 månader efter den sista dosen. Det är okänt om IMDYLLTRA utsöndras i bröstmjölk. Tala om för läkare eller sjuksköterska om du ammar eller planerar att amma.

Körförmåga och användning av maskiner

IMDYLLTRA kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detta beror på symtom som kan orsakas av immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS). Om du får biverkningar som drabbar nervsystemet, som yrsel, anfall eller förvirringstillstånd efter att ha fått en IMDYLLTRA-infusion, ska du undvika att köra bil, använda tunga eller potentiellt farliga maskiner och delta i farliga yrken eller aktiviteter tills de går tillbaka.

IMDYLLTRA innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

IMDYLLTRA innehåller polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,04 mg polysorbat 80 i en 1 mg injektionsflaska och 0,2 mg i en 10 mg injektionsflaska. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du använder IMDYLLTRA

Hur IMDYLLTRA ges

Du får IMDYLLTRA av en läkare eller sjuksköterska genom en infusion (dropp) i en ven under 1 timme.

Du får en dos på 1 mg IMDYLLTRA på dag 1. Du får hela behandlingsdosen på 10 mg IMDYLLTRA på dag 8, på dag 15 och därefter varannan vecka.

Inom en timme innan du får de första två doserna av IMDYLLTRA får du läkemedel ur en läkemedelsklass som heter kortikosteroider för att minska risken för CRS. Du får det genom infusion (dropp) i en ven. Du kan också få en infusion med vätskebehandling i en ven efter de första två doserna av IMDYLLTRA.

Läkaren avgör hur länge du ska behandlas med IMDYLLTRA.

Läkaren kan skjuta upp eller helt avbryta behandlingen med IMDYLLTRA om du utvecklar CRS, neurologiska problem eller andra biverkningar som är allvarliga.

Övervakning efter IMDYLLTRA-infusion

Läkaren övervakar dig i 6–8 timmar från starten på IMDYLLTRA-infusionen på dag 1 och på dag 8 på en vårdinrättning. Läkaren informerar dig om du behöver övervakas längre. Läkare eller sjuksköterska övervakar dig avseende tecken och symtom på CRS och biverkningar som drabbar nervsystemet under behandlingen med IMDYLLTRA, liksom andra biverkningar, och behandlar dig vid behov. Du kan bli inlagd på sjukhus om du får tecken eller symtom på CRS eller neurologiska problem under behandlingen med IMDYLLTRA.

Du bör planera att stanna i närheten av en vårdinrättning i 24 timmar från starten av varje IMDYLLTRA-infusion på dag 1 och på dag 8 och ha en närstående med dig.

För alla framtida infusioner informeras du av läkaren om hur länge du kan behöva övervakas efter infusionen av IMDYLLTRA.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala med läkare omedelbart om du får någon av följande biverkningar:

- **mycket vanliga:** plötsligt och svårt inflammatoriskt syndrom med symtom som feber, frossa, låg syrenivå i blodet, huvudvärk, sänkt blodtryck, illamående eller kräkningar – dessa kan vara tecken på cytokinfrisättningssyndrom (CRS).
- **vanliga:** skakningar (eller tremor), förvirringstillstånd, störningar i hjärnans funktion (encefalopati), svårigheter att kommunicera (afasi) eller anfall (konvulsion) – dessa kan vara tecken på immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS).

Andra eventuella biverkningar

Följande övriga biverkningar har rapporterats med IMDYLLTRA:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- minskad aptit
- feber (pyrexia)
- dålig smak i munnen (dysgeusi)
- förstoppning
- minskade nivåer av röda blodkroppar (anemi)
- trötthet (utmattning)
- illamående
- fysisk svaghet eller brist på energi (asteni)
- huvudvärk
- minskade nivåer av neutrofiler, en typ av vita blodkroppar som bekämpar infektion (neutropeni)
- låga nivåer av lymfocyter, en typ av vita blodkroppar (lymfopeni)
- minskad vikt
- kräkningar
- torrhosta eller slemhosta, andnöd (dyspné)
- diarré
- förhöjda nivåer av leverenzymmer (förhöjt alaninaminotransferas)
- klåda (pruritus)
- låga nivåer av natrium i blodet (hyponatremi)
- låga nivåer av kalium i blodet (hypokalemi)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- förhöjda nivåer av leverenzymerna (förhöjt aspartataminotransferas)
- låg nivå av magnesium i blodet (hypomagnesemi)
- yrsel
- hudutslag
- minskade nivåer av blodplättar, komponenter som hjälper blodet att koagulera (trombocytopeni)
- lågt blodtryck
- högt blodtryck
- muskelsmärta (myalgi)
- minskat antal vita blodkroppar
- minskade nivåer av vissa vita blodkroppar (leukopeni)
- frossa
- förvirringstillstånd
- skakande händer och lemmar (tremor)
- desorientering (delirium)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- förändring i nervsystemets normala aktivitet (neurotoxicitet)
- krampanfall
- försämrad balans eller koordination (ataxi)
- talsvårigheter, minnesförlust, personlighetsförändring (encefalopati)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur IMDYLLTRA ska förvaras

IMDYLLTRA förvaras av vårdpersonal på sjukhuset eller kliniken.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnade injektionsflaskor

- Förvaras och transporteras kallt (2–8 °C).
- Får ej frysas.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Berett IMDYLLTRA (infusionspåse)

- När den väl är i rumstemperatur (20–25 °C) får den inte förvaras längre än 8 timmar.
- När infusionspåsen är kyld (2–8 °C) måste den användas inom 28 dagar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tarlatamab.
- IMDYLLTRA 1 mg: en injektionsflaska innehåller 1 mg tarlatamab. Rekonstitueringsmedel med vatten för injektionsvätskor ger en slutlig tarlatamabkoncentration på 0,9 mg/ml.

- IMDYLLTRA 10 mg: en injektionsflaska innehåller 10 mg tarlatamab. Rekonstituering med vatten för injektionsvätskor ger en slutlig tarlatamabkoncentration på 2,4 mg/ml.
- Övriga innehållsämnen i pulvret är glutaminsyra, sackaros, polysorbat 80 och natriumhydroxid (se avsnitt 2).
- Lösningen (stabilisatorn) innehåller citronsyramonohydrat, lysinhydroklorid, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

IMDYLLTRA är ett pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning. En förpackning innehåller 1 glasinjektionsflaska med pulver och 2 injektionsflaskor med 7 ml lösning (stabilisator).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Det rekommenderade doseringsschemat för IMDYLLTRA är en initial dos på 1 mg på dag 1 följt av 10 mg på dag 8, 15 och varannan vecka (se tabell 1). IMDYLLTRA ska infunderas under 1 timme med en infusionshastighet på 250 ml/timme.

Tabell 1. Rekommenderat doseringsschema för IMDYLLTRA

Dos av IMDYLLTRA	
Dag 1	1 mg
Dag 8	10 mg
Dag 15 och därefter varannan vecka	10 mg

IMDYLLTRA ska rekonstitueras och därefter spädas ytterligare före administrering genom intravenös infusion.

Rekonstituera IMDYLLTRA med vatten för injektionsvätskor. Rekonstituera inte IMDYLLTRA-injektionsflaskor med lösningen (stabilisatorn).

Anvisningar om rekonstituering och spädning av läkemedlet före administrering finns nedan.

Aseptisk beredning

Följ strikt aseptisk teknik vid beredning av infusionsvätska, lösning eftersom injektionsflaskorna med tarlatamab inte innehåller antimikrobiella konserveringsmedel.

Övriga instruktioner

- **Rekonstituering av IMDYLLTRA sker med vatten för injektionsvätskor. Använd inte lösningen (stabilisatorn) för att rekonstituera IMDYLLTRA.** Lösningen (stabilisatorn) används för att belägga infusionspåsen innan rekonstituerat IMDYLLTRA tillsätts för att förhindra adsorption av IMDYLLTRA till infusionspåsar och infusions slang.
- Infusionspåsar som består av etylvinylacetat (EVA), polyolefin och polyvinylklorid (PVC) har visat sig vara kompatibla med tarlatamab vid de angivna administreringsförhållandena.
- Infusions slangar och katetermaterial som består av polyolefin, PVC och polyuretan har visat sig vara kompatibla med tarlatamab vid de angivna administreringsförhållandena.
- Användning av ett slutet överföringssystem (CSTD) rekommenderas inte på grund av den potentiella risken för medicineringsfel. Kompatibilitetstest av injektionsflaskadapter-CSTD med IMDYLLTRA har inte utförts.

Beredning av infusionvätska, lösning

Rekonstituering av tarlatamab

Tabell 2. Mängd vatten för injektionsvätskor som krävs för att rekonstituera IMDYLLTRA^a

IMDYLLTRA-injektionsflaskans styrka	Mängd vatten för injektionsvätskor som behövs för att rekonstituera IMDYLLTRA	Slutlig koncentration
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Varje injektionsflaska innehåller ett överskott för att möjliggöra uppdragning av 1,1 ml (1 mg injektionsflaska) eller 4,2 ml (10 mg injektionsflaska) efter rekonstituering för att säkerställa tillförsel vid den angivna koncentrationen av injektionsflaskans angivna styrka.

1. Överför erforderlig mängd vatten för injektionsvätskor (se tabell 2) till tarlatamab-injektionsflaskan för att få en slutlig tarlatamabkoncentration på 0,9 mg/ml (1 mg injektionsflaska) eller 2,4 mg/ml (10 mg injektionsflaska). Rikta vattnet längs väggarna i IMDYLLTRA-injektionsflaskan och inte direkt på det frystorkade pulvret.
 - Använd inte lösningen (stabilisatorn) för att rekonstituera IMDYLLTRA.
2. Snurra innehållet försiktigt. **Skaka inte.**
3. Kontrollera att lösningen är klar till lätt opaliserande och färglös till svagt gul. Använd inte lösningen om den är grumlig eller innehåller partiklar.

Beredning av IMDYLLTRA-infusionspåsen

Tabell 3. Beredningsguide för 1-timmesinfusion

IMDYLLTRA-injektionsflaskans styrka	IMDYLLTRA-dos	Volym 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning som ska dras upp från infusionspåsen	Volym lösning (stabilisator) som ska tillsättas i infusionspåsen	Volym rekonstituerat tarlatamab som ska tillsättas i infusionspåsen
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Obs! De slutliga koncentrationerna för injektionsflaskorna med olika styrkor är INTE samma efter rekonstituering.

1. Använd en infusionspåse som är förfylld med 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning.
2. Dra upp erforderlig volym 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning från den förfyllda infusionspåsen och kassera (se tabell 3). Bortse från eventuellt överskott i infusionspåsen.
3. Tillsätt lösning (stabilisator).
 - För att belägga infusionspåsen överför du 13 ml av lösningen (stabilisatorn) till infusionspåsen som innehåller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning.
 - Blanda försiktigt innehållet i påsen för att undvika skumbildning. **Skaka inte.**
4. Tillsätt rekonstituerat IMDYLLTRA.
 - Överför erforderlig volym av rekonstituerat IMDYLLTRA i den stabiliserade infusionspåsen som innehåller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning och lösningen (stabilisatorn). Se tabell 3.
 - Blanda försiktigt innehållet i påsen för att undvika skumbildning. **Skaka inte.**
5. Avlägsna luften från infusionspåsen med en tom spruta för att undvika skumbildning.
6. Förbehandla infusionsslangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning eller den slutliga beredda produkten.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Administreringssätt

Infusionsslangen för premedicinering kan användas för IMDYLLTRA. En spolning av infusionsslangen ska utföras mellan administrering av samtidiga läkemedel och administrering av IMDYLLTRA.

Administrera hela tarlatamabinnehållet som en intravenös infusion under 1 timme med konstant flödeshastighet med en infusionspump. Pumpen ska vara programmerbar, läsbar, icke-elastomer och ha ett larm.

Förbehandla infusionsslangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning ELLER slutligt berett tarlatamab.

IMDYLLTRA ska infunderas under 1 timme med en infusionshastighet på 250 ml/timme.

Efter IMDYLLTRA-infusionen ska den intravenösa infusionslangen spolas under 3–5 minuter med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridinjektionsvätska, lösning.

Förvaringsförhållanden och hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år.

Spädd lösning för intravenös infusion (infusionspåse)

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats i 28 dagar i 2–8 °C och 8 timmar i 20–25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om inte läkemedlet används omedelbart är förvaringstiderna och -förhållandena användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar i 2–8 °C, såvida inte rekonstitueringen och spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Förvaringstiden omfattar den totala tillåtna tiden från rekonstitueringen av den första injektionsflaskan till administreringens slut. När infusionspåsen har tagits ut ur kylskåpet ska den nå rumstemperatur, och den spädda IMDYLLTRA-infusionslösningen ska administreras inom den tillåtna förvaringstiden i rumstemperatur (inklusive infusionstiden). Om inte den beredda tarlatamabinfusionspåsen administreras inom de angivna tidsramarna och temperaturerna måste den kasseras. Den ska inte kylas igen.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.