▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IMDYLLTRA 1 mg prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok
IMDYLLTRA 10 mg prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

IMDYLLTRA 1 mg prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 1 mg tarlatamabu.

Rekonstitucí s vodou pro injekci se získá tarlatamab o výsledné koncentraci 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 10 mg tarlatamabu.

Rekonstitucí s vodou pro injekci se získá tarlatamab o výsledné koncentraci 2,4 mg/ml.

Tarlatamab se vyrábí rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách křečíka čínského.

Pomocná látka se známým účinkem

Přípravek IMDYLLTRA obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 v jedné 1 mg injekční lahvičce a 0,2 mg polysorbátu 80 v jedné 10 mg injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok.

Prášek tarlatamabu (prášek pro koncentrát): bílý až lehce nažloutlý prášek.

Roztok (stabilizátor): bezbarvý až lehce nažloutlý, čirý roztok s pH 7,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek IMDYLLTRA je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s extenzivním stadiem malobuněčného karcinomu plic (ES-SCLC), kteří vyžadují systémovou léčbu po progresi onemocnění během nebo po první linii léčby chemoterapií na bázi platiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem IMDYLLTRA má být zahájena pod vedením a dohledem lékařů se zkušenostmi s léčbou nádorových onemocnění. Má být podáván ve vhodném zdravotnickém zařízení. Viz tabulka 2, kde jsou uvedeny doporučené souběžně podávané léčivé přípravky.

Pacienti mají být sledováni od začátku infuze po dobu 6 až 8 hodin 1. a 8. den. Monitorování následných infuzí nebo další monitorování nad tento rámec je na uvážení lékaře.

1. a 8. den mají být pacienti poučeni, aby po dobu 24 hodin od podání každé infuze zůstali v blízkosti vhodného zdravotnického zařízení v doprovodu pečovatele.

Pacienti i pečovatelé mají být před propuštěním informováni o známkách a příznacích syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (ICANS).

Dávkování

Doporučený dávkovací režim přípravku IMDYLLTRA je počáteční dávka 1 mg 1. den následovaná dávkou 10 mg 8. a 15. den a poté každé 2 týdny, jak je uvedeno v tabulce 1.

Pacienti mají být léčeni až do progrese onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity.

Tabulka 1. Doporučené dávkovací schéma přípravku IMDYLLTRA

Dávka přípravku IMDYLLTRA	
1. den	1 mg
8. den	10 mg
15. den a poté každé 2 týdny	10 mg

Doporučené souběžně podávané léčivé přípravky

Léčivé přípravky podávané souběžně s přípravkem IMDYLLTRA mají být podávány podle tabulky 2, aby se snížilo riziko syndromu z uvolnění cytokinů (viz bod 4.4).

Tabulka 2. Souběžně podávané léčivé přípravky pro 1. a 8. den

Den léčby	**Léčivé přípravky**	**Podání**
1. den a 8. den	Podejte 8 mg dexamethasonu (nebo ekvivalent) intravenózně	Do 1 hodiny před infuzí přípravku IMDYLLTRA
	Podle pokynů pro standardní péči se doporučuje intravenózní podání 1 litru injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%)	Bezprostředně po ukončení infuze přípravku IMDYLLTRA

Opětovné zahájení podávání přípravku IMDYLLTRA po zpoždění dávky

Pokud dojde ke zpoždění dávky přípravku IMDYLLTRA, léčba má být znovu zahájena na základě doporučení uvedených v tabulce 3 a zároveň se má odpovídajícím způsobem pokračovat v dávkovacím schématu. Doporučené souběžně podávané léčivé přípravky mají být podávány podle pokynů v tabulce 2.

Tabulka 3. Doporučení pro znovuzahájení léčby přípravkem IMDYLLTRA po zpožděném podání dávky

Poslední podaná dávka	Doba od poslední podané dávky	Postup[a]
1 mg 1. den	2 týdny nebo méně (≤ 14 dní)	Podejte 10 mg přípravku IMDYLLTRA a poté pokračujte podle stanoveného dávkovacího schématu.
	Více než 2 týdny (> 14 dní)	Podejte přípravek IMDYLLTRA v dávce 1 mg. Pokud je dobře tolerován, zvyšte dávku o 1 týden později na 10 mg. Následně pokračujte podle stanoveného dávkovacího schématu.
10 mg 8. den	3 týdny nebo méně (≤ 21 dní)	Podejte 10 mg přípravku IMDYLLTRA a poté pokračujte podle stanoveného dávkovacího schématu.
	Více než 3 týdny (> 21 dní)	Podejte přípravek IMDYLLTRA v dávce 1 mg. Pokud je dobře tolerován, zvyšte dávku o 1 týden později na 10 mg. Následně pokračujte podle stanoveného dávkovacího schématu.
10 mg 15. den a poté každé 2 týdny	4 týdny nebo méně (≤ 28 dní)	Podejte 10 mg přípravku IMDYLLTRA a poté pokračujte podle stanoveného dávkovacího schématu.
	Více než 4 týdny (> 28 dní)	Podejte přípravek IMDYLLTRA v dávce 1 mg. Pokud je dobřetolerován, zvyšte dávku o 1 týden později na 10 mg. Následně pokračujte podle stanoveného dávkovacího schématu.

[a] 1. a 8. den podejte před infuzemi přípravku IMDYLLTRA a po nich doporučené souběžně podávané léčivé přípravky a pacienty odpovídajícím způsobem monitorujte (viz tabulka 2).

Úprava dávky a postupy při zvládání nežádoucích účinků

U přípravku IMDYLLTRA se nedoporučuje snižování dávky.

Doporučené postupy pro léčbu CRS jsou uvedeny v tabulce 4, doporučené postupy pro léčbu ICANS v tabulce 5 a postupy pro léčbu dalších nežádoucích účinků v tabulce 6.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

CRS má být diagnostikován na základě klinického obrazu (viz bod 4.4). Pacienti mají být vyšetřeni a případně léčeni na jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze. Pokud existuje podezření na CRS, má se postupovat podle doporučení v tabulce 4. U pacientů, u kterých se vyskytne CRS stupně 2 nebo vyššího (např. hypotenze nereagující na podání tekutin nebo hypoxie vyžadující podání kyslíku), má být sledován výskyt známek a příznaků CRS, včetně horečky, hypotenze a hypoxie, pomocí pulzní oxymetrie nebo srdeční telemetrie, jak je indikováno. U závažného nebo život ohrožujícího CRS se doporučuje anti-IL-6 terapie, například tocilizumab, a příjem na jednotku intenzivní péče (JIP) za účelem podpůrné terapie.

Tabulka 4. Pokyny pro klasifikaci, úpravu dávky a léčbu syndromu z uvolnění cytokinů[a]

Stupeň CRS	Definující příznaky	Úprava dávky přípravku IMDYLLTRA	Léčba
Stupeň 1	Příznaky vyžadují pouze symptomatickou léčbu (např. horečka ≥ 38 °C bez hypotenze nebo hypoxie).	• Pozastavte podávání přípravku IMDYLLTRA, dokud potíže neodezní, a poté pokračujte v podávání přípravku IMDYLLTRA další plánovanou dávkou[b].	• Při horečce podávejte symptomatickou antipyretickou léčbu (např. paracetamol). • Zvažte podání 4 mg až 10 mg dexamethasonu[c] (nebo ekvivalentu) perorálně nebo intravenózně.
Stupeň 2	Příznaky vyžadují intervenci střední intenzity a reagují na ni. • Horečka ≥ 38 °C, • hypotenze reagující na podání tekutin a nevyžadující vazopresory a/nebo • hypoxie vyžadující nízkoprůtokovou nosní kanylu nebo volný přívod kyslíku k obličeji („*blow-by*“).	• Pozastavte podávání přípravku IMDYLLTRA, dokud potíže neodezní, a poté pokračujte v podávání přípravku IMDYLLTRA další plánovanou dávkou[b].	• Doporučuje se hospitalizace s monitorováním horečky, hypotenze a hypoxie pomocí pulzní oxymetrie nebo v indikovaných případech s použitím srdeční telemetrie. • Při horečce podávejte symptomatickou antipyretickou léčbu (např. paracetamol). • Pokud je to indikováno, podávejte kyslík a intravenózní tekutiny. • Zvažte perorální nebo intravenózní podání 8 mg dexamethasonu[c] (nebo ekvivalentu). • Zvažte použití tocilizumabu (nebo ekvivalentu). Při obnovení léčby podáním další plánované dávky sledujte pacienty podle uvážení lékaře v příslušném zdravotnickém zařízení[b].

Stupeň CRS	Definující příznaky	Úprava dávky přípravku IMDYLLTRA	Léčba
Stupeň 3	Závažné příznaky definované jako teplota ≥ 38 °C doprovázená: • hemodynamickou instabilitou vyžadující podání vazopresoru (s vazopresinem nebo bez něj) a/nebo • zhoršující se hypoxií nebo respirační tísní vyžadující vysokoprůtokovou nosní kanylu (kyslík > 6 l/min) nebo obličejovou masku.	• Pozastavte podávání přípravku IMDYLLTRA, dokud potíže neodezní, a poté pokračujte v podávání přípravku IMDYLLTRA další plánovanou dávkou[b]. • Při opakovaném výskytu příhod stupně 3 podávání přípravku IMDYLLTRA trvale ukončete.	Nad rámec léčby příhod stupně 2: • Doporučuje se intenzivní monitorování, např. péče na JIP. • Podávejte intravenózně 8 mg dexamethasonu[c] (nebo ekvivalentu) každých 8 hodin do maxima 3 dávek. • Vazopresorická podpora dle potřeby. • Vysokoprůtoková kyslíková podpora dle potřeby. • Doporučuje se tocilizumab (nebo ekvivalent). • Před aplikací další dávky podávejte souběžné léčivé přípravky dle doporučení pro 1. den a 8. den (viz tabulka 2). Při obnovení léčby podáním další plánované dávky sledujte pacienty podle uvážení lékaře v příslušném zdravotnickém zařízení[b].
Stupeň 4	Život ohrožující příznaky definované jako teplota ≥ 38 °C doprovázená: • hemodynamickou instabilitou vyžadující podání více vazopresorů (s výjimkou vazopresinu) a/nebo • zhoršující se hypoxií nebo respirační tísní navzdory podávání kyslíku vyžadující podporu pozitivním tlakem.	Podávání přípravku IMDYLLTRA trvale ukončete.	• Péče na JIP. • Léčba jako u stupně 3.

[a] CRS podle klasifikace *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) z roku 2019.
[b] Doporučení pro znovuzahájení léčby přípravkem IMDYLLTRA po zpožděném podání naleznete v tabulce 3.
[c] Dávky kortikosteroidů snižujte podle standardních pokynů pro léčbu.
JIP = jednotka intenzivní péče

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

U pacientů se má sledovat výskyt známek a příznaků ICANS. Je třeba vyloučit jiné možné příčiny neurologických příznaků. Při výskytu závažné nebo život ohrožující neurologické toxicity je třeba poskytnout intenzivní péči. Pokud existuje podezření na ICANS, má se postupovat podle doporučení v tabulce 5.

Tabulka 5. Pokyny pro klasifikaci, úpravu dávky a léčbu syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami[a]

Stupeň ICANS[a]	Definující příznaky	Úprava dávky přípravku IMDYLLTRA	Léčba
Stupeň 1	ICE skóre 7–9[b] bez sníženého stupně vědomí.	• Pozastavte podávání přípravku IMDYLLTRA, dokud ICANS neodezní, a poté pokračujte v podávání přípravku IMDYLLTRA další plánovanou dávkou[c].	• Podpůrná péče.
Stupeň 2	ICE skóre 3–6[b] a/nebo mírná somnolence s probuzením na hlasový podnět.	• Pozastavte podávání přípravku IMDYLLTRA, dokud ICANS neodezní, a poté pokračujte v podávání přípravku IMDYLLTRA další plánovanou dávkou[c].	• Podpůrná péče. • 8 mg až 10 mg dexamethasonu[d] (nebo ekvivalent) perorálně nebo intravenózně. • Pokud se příznaky zhorší, opakujte podání dexamethasonu každých 12 hodin nebo methylprednisolonu[d] (nebo ekvivalentu) v dávce 1 mg/kg intravenózně každých 12 hodin. • Sledujte neurologické příznaky a zvažte konzultaci s neurologem nebo dalšími specialisty za účelem dalšího vyšetření a léčby. • Po další dávce přípravku IMDYLLTRA[c] pacienty sledujte podle uvážení lékaře.

Stupeň ICANS[a]	Definující příznaky	Úprava dávky přípravku IMDYLLTRA	Léčba
Stupeň 3	ICE skóre 0–2[b] a/nebo snížená úroveň vědomí s probuzením pouze na taktilní podnět a/nebo jakýkoli klinický fokální nebo generalizovaný epileptický záchvat, který rychle odezní nebo Nekonvulzivní epileptické záchvaty na EEG, které odezní po intervenci a/nebo fokální nebo lokální edém patrný při neurozobrazovacím vyšetření.	• Pozastavte podávání přípravku IMDYLLTRA, dokud ICANS neodezní, a poté pokračujte v podávání přípravku IMDYLLTRA další plánovanou dávkou[c]. • Pokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1 do 7 dnů, přípravek IMDYLLTRA trvale vysaďte. • Při opakovaném výskytu příhod stupně 3 podávání trvale ukončete.	• Doporučuje se intenzivní monitorování, např. péče na JIP. • Zvažte mechanickou ventilaci pro zajištění průchodnosti dýchacích cest. Podávejte 10 mg dexamethasonu[d] (nebo ekvivalent) intravenózně každých 6 hodin nebo methylprednisolon[d] (nebo ekvivalent) v dávce 1 mg/kg intravenózně každých 12 hodin. • Zvažte opakování neurozobrazovacích vyšetření (CT nebo MR) každé 2–3 dny, pokud má pacient přetrvávající neurotoxicitu stupně ≥ 3. • Po další dávce přípravku IMDYLLTRA[c] pacienty sledujte podle uvážení lékaře.
Stupeň 4	ICE skóre 0[b] (pacient je neprobuditelný a není schopen podstoupit testování ICE) a/nebo stupor či kóma a/nebo život ohrožující prodloužený epileptický záchvat (> 5 minut) nebo opakované klinické nebo elektrografické epileptické záchvaty bez návratu k výchozímu stavu mezi nimi a/nebo difúzní edém mozku patrný při neurozobrazovacím vyšetření, decerebrační nebo dekortikační rigidita nebo papilární edém, paréza VI. hlavového nervu nebo Cushingova trias.	• Podávání přípravku IMDYLLTRA trvale ukončete.	• Péče na JIP. • Zvažte mechanickou ventilaci pro zajištění průchodnosti dýchacích cest. • Vysoké dávky kortikosteroidů, např. methylprednisolon[d] v dávce 1 000 mg/den intravenózně v rozdělených dávkách po dobu 3 dnů. • Zvažte opakování neurozobrazovacích vyšetření (CT nebo MR) každé 2–3 dny, pokud má pacient přetrvávající neurotoxicitu stupně ≥ 3. • Léčbu konvulzivního status epilepticus provádějte podle postupů daného pracoviště.

[a] ICANS podle klasifikace *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) z roku 2019.
[b] Pokud je pacient probuditelný a schopný podstoupit testování encefalopatie související s imunitními efektorovými buňkami (ICE), hodnotí se: orientace (orientace v roce, měsíci, městě, nemocnici = 4 body); pojmenování (pojmenuje 3 předměty, např. ukažte na hodiny, pero, knoflík = 3 body); plnění pokynů (např.

„ukažte 2 prsty“ nebo „zavřete oči a vyplázněte jazyk“ = 1 bod); psaní (schopnost napsat standardní větu = 1 bod); a pozornost (sestupné odečítání po deseti od 100 = 1 bod). Pokud je pacient neprobuditelný a není schopen podstoupit testování ICE (ICANS stupně 4) = 0 bodů.
[c] Doporučení pro znovuzahájení léčby přípravkem IMDYLLTRA po zpožděném podání naleznete v tabulce 3.
[d] Dávky kortikosteroidů snižujte podle standardních klinických postupů.
CT = počítačová tomografie; EEG = elektroencefalogram; JIP = jednotka intenzivní péče; MR = magnetická rezonance

Neutropenie a další nežádoucí účinky

Neutropenie a další nežádoucí účinky mají být léčeny v souladu s tabulkou 6.

Tabulka 6. Doporučená přerušení léčby přípravkem IMDYLLTRA pro léčbu dalších nežádoucích účinků[a,b]

Nežádoucí účinky	Závažnost[a]	Úprava dávky[b]
Neutropenie (viz bod 4.4)	Stupně 1 a 2	Není třeba přerušení léčby.
	Stupeň 3	• Přerušte podávání přípravku IMDYLLTRA na minimálně 3 dny, dokud se příhoda nezlepší na stupeň ≤ 2, a poté pokračujte v podávání přípravku IMDYLLTRA. Zvažte použití faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF).
	Stupeň 4	• Přerušte podávání přípravku IMDYLLTRA na minimálně 3 dny, dokud se příhoda nezlepší na stupeň ≤ 2, a poté pokračujte v podávání přípravku IMDYLLTRA. • Pokud příhoda trvá déle než 7 dní nebo se příhoda stupně 4 opakuje, podávání přípravku IMDYLLTRA trvale ukončete. Zvažte použití faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF).
Hepatotoxicita (viz bod 4.4)[c]	Stupeň 3 Zvýšená hladina ALT nebo AST nebo bilirubinu	• Pozastavte podávání přípravku IMDYLLTRA, dokud se nezlepší na stupeň ≤ 1.
	Stupeň 4 Zvýšená hladina ALT nebo AST nebo bilirubinu	• Podávání přípravku IMDYLLTRA trvale ukončete.
	Hladina AST nebo ALT > 3 × ULN s hodnotou celkového bilirubinu > 2 × ULN bez alternativních příčin	• Podávání přípravku IMDYLLTRA trvale ukončete.

Nežádoucí účinky	Závažnost[a]	Úprava dávky[b]
Další nežádoucí účinky (viz bod 4.8)	Stupeň 3 nebo 4	Pozastavte podávání přípravku IMDYLLTRA až do zotavení na stupeň ≤ 1 nebo do výchozího stavu. Pokud nežádoucí účinek neodezní do 28 dnů, zvažte trvalé vysazení přípravku. • Při výskytu příhod stupně 4 zvažte trvalé vysazení přípravku.

[a] Hodnocení závažnosti podle kritérií NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), verze 5.0.
[b] Doporučení pro znovuzahájení léčby přípravkem IMDYLLTRA po zpožděném podání naleznete v tabulce 3.
[c] U pacientů s elevací jaterních enzymů ve výchozím stavu se pro hodnocení hepatotoxicity mají použít násobky výchozích hodnot.
ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normálních hodnot

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávky.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje. Přípravek IMDYLLTRA nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Pro pacienty se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nelze stanovit doporučené dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). Přípravek IMDYLLTRA nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin až po konečné stadium renálního onemocnění nelze stanovit doporučené dávkování.

Pediatrická populace

Použití přípravku IMDYLLTRA u pediatrické populace při léčbě malobuněčného karcinomu plic není relevantní.

Způsob podání

Přípravek IMDYLLTRA je určen k intravenóznímu podání.

Přípravek IMDYLLTRA se před podáním intravenózní infuzí musí rekonstituovat a dále naředit.

Návod k rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku před podáním je uveden v bodě 6.6.

Infuzní set pro premedikaci může být použit i pro přípravek IMDYLLTRA. Mezi podáním souběžných léčivých přípravků a přípravku IMDYLLTRA je třeba infuzní set propláchnout.

Celý obsah přípravku IMDYLLTRA podávejte jako intravenózní infuzi po dobu 1 hodiny konstantní rychlostí pomocí infuzní pumpy, viz tabulka 7. Pumpa musí být programovatelná, uzamykatelná, neelastomerová a musí být opatřena alarmem.

Infuzní set se naplní injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) NEBO finálně připraveným přípravkem IMDYLLTRA.

Po dokončení infuze přípravku IMDYLLTRA se intravenózní infuzní set musí po dobu 3–5 minut proplachovat injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Tabulka 7. Informace o podávání tarlatamabu

Doba trvání infuze pro 250 ml intravenózního přípravku	Rychlost infuze (ml/h)
1 hodina	250 ml/h

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

Podávání tarlatamabu bylo spojeno s CRS včetně život ohrožujících nebo fatálních příhod, viz bod 4.8. CRS může být spojen s příznaky, jako je pyrexie, hypotenze, hypoxie, únava, tachykardie, bolest hlavy, zimnice, nauzea a zvracení.

Pacienti a pečovatelé mají být informováni o potenciálu pro vznik CRS po propuštění z nemocnice a instruováni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se nějaké známky nebo příznaky objeví.

Tarlatamab musí být podáván ve zdravotnickém zařízení, které disponuje vybavením umožňujícím monitorování pacientů s CRS a péči o ně. Před zahájením infuzí je nutné zajistit, aby byli pacienti euvolemičtí. Při zahajování léčby tarlatamabem mají být pacienti pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytnou známky a příznaky CRS. Ke zmírnění rizika CRS je důležité zahájit léčbu tarlatamabem v doporučené počáteční dávce uvedené v tabulce 1.

Při zvládání CRS se má postupovat podle doporučení v tabulce 4.

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

Podávání tarlatamabu bylo spojeno s ICANS včetně život ohrožujících nebo fatálních příhod, viz bod 4.8. ICANS se může objevit až několik týdnů po podání tarlatamabu. Mezi nežádoucí účinky, které mohou s ICANS souviset, patří bolest hlavy, encefalopatie, zmatenost, delirium, záchvaty, ataxie, neurotoxicita a třes. U pacientů se má během léčby tarlatamabem sledovat výskyt známek a příznaků ICANS.

Pacienti a pečovatelé mají být informováni o potenciálu pro vznik ICANS po propuštění z nemocnice a instruováni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se nějaké známky nebo příznaky objeví.

Při zvládání ICANS se má postupovat podle doporučení v tabulce 5.

Neutropenie

Podávání tarlatamabu bylo spojeno s neutropenií, viz bod 4.8. Během léčby tarlatamabem mají být pacienti pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytnou známky a příznaky neutropenie.

Při zvládání neutropenie se má postupovat podle doporučení v tabulce 6.

Infekce

U pacientů léčených tarlatamabem byly hlášeny závažné infekce, včetně život ohrožujících a fatálních infekcí. Mezi nejčastější infekce patří pneumonie, infekce močových cest, onemocnění covid-19, infekce horních cest dýchacích, infekce dýchacích cest, kandidová infekce, orální kandidóza a nazofaryngitida.

U pacientů se má sledovat výskyt známek a příznaků infekcí před léčbou tarlatamabem a v jejím průběhu.

Hypersenzitivita

U pacientů léčených tarlatamabem byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně vzácných závažných příhod. Klinické známky a příznaky hypersenzitivity mohou mimo jiné zahrnovat vyrážku a bronchospazmus. U pacientů se má během léčby tarlatamabem sledovat výskyt známek a příznaků hypersenzitivity a řešit je, jak je klinicky indikováno. Podle závažnosti se má zvážit pozastavení nebo permanentní ukončení podávání tarlatamabu, viz tabulka 6 o řešení dalších nežádoucích účinků.

Hepatotoxicita

Podávání tarlatamabu je spojeno se zvýšenou hladinou jaterních enzymů. Ke zvýšení hladiny jaterních enzymů může dojít souběžně s CRS nebo bez něj.

Hladiny jaterních enzymů a bilirubinu je třeba monitorovat před zahájením léčby tarlatamabem a podle klinické indikace. Při řešení potenciálních toxicit se má postupovat podle doporučení v tabulce 6.

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

U žen ve fertilním věku je třeba ověřit status těhotenství před zahájením léčby tarlatamabem. Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a 2 měsíce po poslední dávce tarlatamabu (viz bod 4.6).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 v jedné 1 mg injekční lahvičce a 0,2 mg polysorbátu 80 v jedné 10 mg injekční lahvičce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Zahájení léčby tarlatamabem způsobuje přechodné uvolnění cytokinů, které mohou potlačit enzymy CYP450, což může vést ke zvýšené expozici souběžně podávaných substrátů CYP. Pacienti, kteří jsou souběžně léčeni substráty CYP450, zejména těmi s úzkým terapeutickým indexem, mají být sledováni kvůli výskytu známých nežádoucích účinků. Dávka souběžně podávaného léčivého přípravku má být podle potřeby upravena.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby tarlatamabem a ještě 2 měsíce po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání tarlatamabu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity provedená na myších za použití surogátní myší molekuly muS757 ukázala přenos muS757 přes placentu (viz bod 5.3). Na základě mechanismu účinku a potenciálního rozvoje nežádoucích účinků (jako CRS) po expozici tarlatamabu se předpokládá, že tarlatamab může způsobovat poškození plodu při podávání těhotným ženám (viz bod 5.1).

Tarlatamab se nedoporučuje v průběhu těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

U žen ve fertilním věku je třeba ověřit status těhotenství před zahájením léčby tarlatamabem.

Kojení

Není známo, zda se tarlatamab vylučuje do lidského mateřského mléka. Protože mnoho léčivých přípravků, včetně protilátek, se vylučuje do mateřského mléka, riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení je třeba přerušit během léčby tarlatamabem a po dobu nejméně 2 měsíců po poslední dávce.

Fertilita

Neexistují žádná klinická hodnocení hodnotící účinek tarlatamabu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kvůli možným neurologickým příhodám souvisejícím s ICANS po infuzi tarlatamabu může mít tarlatamab výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. V případě jakýchkoli neurologických příznaků je třeba pacienta poučit, aby se zdržel řízení a účasti na rizikových povoláních nebo aktivitách, jako je obsluha těžkých a potenciálně nebezpečných strojů, dokud příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku IMDYLLTRA byla hodnocena u 473 pacientů s malobuněčným karcinomem plic (SCLC), kteří v klinických hodnoceních dostávali cílovou dávku 10 mg tarlatamabu jako monoterapii.

Nejčastější nežádoucí účinky jsou: CRS (56,7 %), snížení chuti k jídlu (36,4 %), pyrexie (31,9 %), dysgeuzie (31,3 %), zácpa (30,4 %), anémie (30,0 %), únava (29,8 %), nauzea (24,9 %), astenie (19,0 %), neutropenie (16,9 %), hyponatremie (16,7 %), bolest hlavy (16,3 %), lymfopenie (15,6 %).

Nejčastější závažné nežádoucí účinky jsou CRS (19,7 %) a pyrexie (4,7 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence nežádoucích účinků je založena na souboru sloučených údajů z jedné fáze 1, jedné fáze 2 a jedné fáze 3 klinických hodnocení se 473 pacienty. Medián trvání expozice byl 18,0 týdne (rozpětí: 0,1 až 175,1 týdne).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA a podle frekvence. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány jako: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině podle frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 8. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	**Nežádoucí účinky**	**Všechny stupně**	**Stupeň ≥ 3**
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie	Velmi časté	Časté
	Neutropenie[a, c]	Velmi časté	Časté
	Lymfopenie[b]	Velmi časté	Velmi časté
	Trombocytopenie	Časté	Méně časté
	Leukopenie	Časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Zácpa	Velmi časté	Méně časté
	Nauzea	Velmi časté	Méně časté
	Zvracení	Velmi časté	Méně časté
	Průjem	Velmi časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Velmi časté	Méně časté
	Únava	Velmi časté	Časté
	Astenie	Velmi časté	Časté
	Zimnice	Časté	Nehlášeno
Poruchy imunitního systému	Syndrom z uvolnění cytokinů[c]	Velmi časté	Časté
Vyšetření	Snížení tělesné hmotnosti	Velmi časté	Časté
	Zvýšení alaninaminotransferázy	Velmi časté	Časté
	Zvýšení aspartátaminotransferázy	Časté	Časté
	Snížení počtu bílých krvinek	Časté	Časté
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení chuti k jídlu	Velmi časté	Časté
	Hyponatremie	Velmi časté	Časté
	Hypokalemie	Velmi časté	Časté
	Hypomagnezemie	Časté	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	Časté	Nehlášeno

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Všechny stupně	Stupeň ≥ 3
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie	Velmi časté	Nehlášeno
	Bolest hlavy	Velmi časté	Nehlášeno
	Závrať	Časté	Nehlášeno
	Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami[c]	Časté	Méně časté
	Třes	Časté	Nehlášeno
	Neurotoxicita	Méně časté	Nehlášeno
	Epileptický záchvat	Méně časté	Méně časté
	Ataxie	Méně časté	Méně časté
	Encefalopatie	Méně časté	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Stav zmatenosti	Časté	Méně časté
	Delirium	Časté	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost	Velmi časté	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pruritus	Velmi časté	Méně časté
	Vyrážka	Časté	Méně časté
Cévní poruchy	Hypotenze	Časté	Časté
	Hypertenze	Časté	Časté

[a] Zahrnuje snížení počtu neutrofilů.
[b] Zahrnuje snížení počtu lymfocytů.
[c] Další informace viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

V klinickém hodnocení se souborem sloučených údajů o bezpečnosti od 473 pacientů s SCLC, kteří dostávali přípravek IMDYLLTRA 1 mg jako první dávku a 10 mg jako druhou a pozdější dávku, se CRS projevil u 56,7 % pacientů, příhody stupně 1 u 39,3 % pacientů, stupně 2 u 15,4 % pacientů, stupně 3 u 1,7 % pacientů a stupně 4 u 0,2 % pacientů. Závažné příhody CRS byly hlášeny u 19,7 % pacientů. Po první dávce přípravku IMDYLLTRA se kterýkoli stupeň CRS vyskytl u 41,4 % pacientů, přičemž 34,0 % pacientů prodělalo kterýkoli stupeň CRS po druhé dávce. Většina příhod CRS nastala po prvních dvou dávkách, přičemž 8,5 % pacientů prodělalo CRS po třetí dávce nebo později. Po infuzi 1. den prodělalo 13,7 % pacientů CRS stupně ≥ 2. Po infuzi 8. den prodělalo 4,4 % pacientů CRS stupně ≥ 2. Medián doby od poslední dávky přípravku IMDYLLTRA do prvního nástupu CRS byl 15,9 hodin (rozpětí: 9,0 až 26,5 hodin). U příhod stupně 1, které progredovaly do stupně 2 nebo vyššího, byl medián doby od příhody stupně 1 do příhody stupně 2 nebo vyššího 22,1 hodin (mezikvartilové rozpětí: 8,5–31,6 hodin). Syndrom z uvolnění cytokinů vedl k přerušení léčby a/nebo úpravě dávky u 2,1 % pacientů a k ukončení podávání tarlatamabu u 0,6 % pacientů.

Po uvedení na trh byly hlášeny fatální případy CRS.

Klinické řešení CRS viz bod 4.4.

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

Tarlatamab může způsobit ICANS včetně život ohrožujících nebo fatálních příhod.

V klinickém hodnocení se souborem sloučených údajů o bezpečnosti od 473 pacientů s SCLC, kteří dostávali přípravek IMDYLLTRA v dávce 10 mg, byl ICANS hlášen u 4,7 % pacientů. Medián doby

od první dávky přípravku IMDYLLTRA do prvního nástupu ICANS byl 9,0 dní (mezikvartilové rozpětí: 2 až 13 dní). Medián doby k vyřešení ICANS byl 4 dny (mezikvartilové rozpětí: 2 až 8 dní).

Klinické řešení ICANS viz bod 4.4.

Neutropenie

V klinickém hodnocení se souborem sloučených údajů o bezpečnosti od 473 pacientů s SCLC, kteří dostávali přípravek IMDYLLTRA v dávce 10 mg, nastala neutropenie u 16,9 % pacientů včetně 8,2 % pacientů, kteří prodělali příhody stupně 3 nebo stupně 4. Medián doby od první dávky přípravku IMDYLLTRA do prvního nástupu neutropenie byl 43 dní (rozpětí: 29 až 109 dní). Neutropenie, která vedla k přerušení dávky, nastala u 3,2 % pacientů, ale u žádného nedošlo k ukončení léčby. Léčba G-CSF byla požadována u 6 % pacientů.

Klinické řešení neutropenie viz bod 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly hodnoceny dávky až 100 mg každé 2 týdny a 200 mg každé 3 týdny. V případě předávkování musí být pacient pečlivě sledován na známky nebo příznaky nežádoucích účinků, léčba má být symptomatická a podle potřeby mají být zahájena podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka–léčivo, ATC kód: L01FX33

Mechanismus účinku

Tarlatamab je bispecifický aktivátor CD3 T-lymfocytů zaměřený na delta-like ligand 3 (DLL3), který se váže na DLL3 exprimovaný na povrchu nádorových buněk a CD3 exprimovaný na povrchu T-lymfocytů. Bispecifická vazba tarlatamabu na T-lymfocyty a nádorové buňky pozitivní na DLL3 spustí aktivaci T-lymfocytů, produkci zánětlivých cytokinů a uvolnění cytotoxických proteinů, což má za následek přesměrovanou lýzu nádorových buněk.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamická odpověď po jedné infuzi tarlatamabu byla charakterizována redistribucí a aktivací T-lymfocytů a přechodným zvýšením cytokinů. Periferní redistribuce T-lymfocytů (tj. adheze T-lymfocytů na endotel krevních cév a/nebo transmigrace do tkáně) nastala do 24 hodin po počáteční dávce 1 mg tarlatamabu 1. den. Počet T-lymfocytů klesl do 6 hodin po infuzi a na výchozí úroveň se vrátil u většiny pacientů před další infuzí 8. den.

Sérové cytokiny IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ a TNF-α byly přechodně zvýšené po počáteční dávce tarlatamabu 1 mg 1. den. Hladiny cytokinů dosáhly vrcholu v prvních 2 dnech po zahájení infuze tarlatamabu a obecně se vrátily na výchozí hladiny před další infuzí 8. den. Při následných léčbách nastalo zvýšení cytokinů u méně pacientů s menší intenzitou ve srovnání s počáteční dávkou 1. den.

Imunogenita

Často byly detekovány protilátky proti léku (ADA). Nebyly pozorovány žádné důkazy dopadu ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost, ale údaje jsou stále omezené.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie DeLLphi-304

Účinnost přípravku IMDYLLTRA byla hodnocena v multicentrickém randomizovaném otevřeném hodnocení fáze 3 (studie DeLLphi-304). Způsobilí pacienti museli mít SCLC s progresí onemocnění po 1 režimu na bázi platiny. V oblastech, kde standard péče (SOC) systémové léčby první linie pro pacienty s diagnostikovaným extenzivním stadiem onemocnění zahrnoval chemoterapii na bázi platiny v kombinaci s inhibitorem PD-(L)1, museli mít pacienti selhání inhibitoru PD-(L)1 jako součást systémové léčby první linie nebo nebýt způsobilí k podávání léčby inhibitorem PD-(L)1. Navíc museli mít pacienti status výkonnosti podle ECOG 0–1 a nejméně jednu měřitelnou lézi, jak je definováno kritérii hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST v1.1). Studie vyloučila pacienty se symptomatickými metastázami do mozku nebo s aktivní imunodeficiencí.

Celkem bylo zařazeno a randomizováno 509 pacientů v poměru 1 : 1, aby dostali buď přípravek IMDYLLTRA, nebo chemoterapii dle SOC. 254 pacientů bylo randomizováno k podávání přípravku IMDYLLTRA s počáteční dávkou 1 mg 1. den 1. cyklu následovanou 10 mg 8. a 15. den a poté každé 2 týdny v 28denních cyklech do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Chemoterapie dle SOC zahrnovaly topotekan (n = 185), lurbinektedin (n = 47) nebo amrubicin (n = 23). Randomizace byla stratifikována předchozí expozicí anti-PD-(L)1 (ano vs. ne), stavem senzitivity na platinu (interval bez chemoterapie ≥ 180 dní, < 180 až ≥ 90 dní nebo < 90 dní), přítomností (dřívější nebo aktuální) metastáz do mozku (ano vs. ne) a standardem péče (topotekan/amrubicin vs. lurbinektedin). Léčba pokračovala do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Hodnocení nádoru byla provedena každých 6 týdnů po dobu prvních 48 týdnů a poté každých 12 týdnů.

Výchozí demografická data a charakteristiky onemocnění populace studie byly: medián věku 65 let (rozpětí: 20 až 86 let); 41,3 % ve věku 65 až 74; 10,8 % ve věku 75 a více; 69 % muži; 57,2 % běloši a 40,1 % Asiaté; 32 % ECOG PS 0 a 67,2 % ECOG PS 1; 91 % pacientů mělo ve výchozím stavu metastazující onemocnění; 44,8 % mělo ve výchozím stavu metastázy do mozku; 35,2 % mělo ve výchozím stavu metastázy do jater. 68,8 % pacientů byli bývalí kuřáci; 20,6 % byli aktivní kuřáci; 10,6 % nikdy nekouřilo. Všichni pacienti podstoupili alespoň 1 linii předchozí chemoterapie na bázi platiny (rozpětí: 1 až 3 linie); 97,6 % pacientů podstoupilo 1 předchozí linii léčby; 70,7 % podstoupilo předchozí léčbu anti-PD-(L)1; 223 pacientů (43,8 %) mělo interval bez chemoterapie < 90 dní po ukončení první linie léčby platinou, zatímco 286 pacientů (56,2 %) mělo interval bez chemoterapie ≥ 90 dní.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Klíčovými sekundárními cílovými parametry účinnosti bylo přežití bez progrese (PFS) na základě hodnocení zkoušejícího lékaře podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST v1.1) a vybrané výsledky hlášené pacientem. Další cílové parametry zahrnovaly celkovou míru odpovědi (ORR) na základě hodnocení zkoušejícího lékaře podle RECIST v1.1.

Pacienti podstoupili medián 5 cyklů léčby přípravkem IMDYLLTRA (rozpětí: 1 až 19 cyklů) a medián 4 cykly léčby dle SOC (rozpětí: 1 až 21 cyklů).

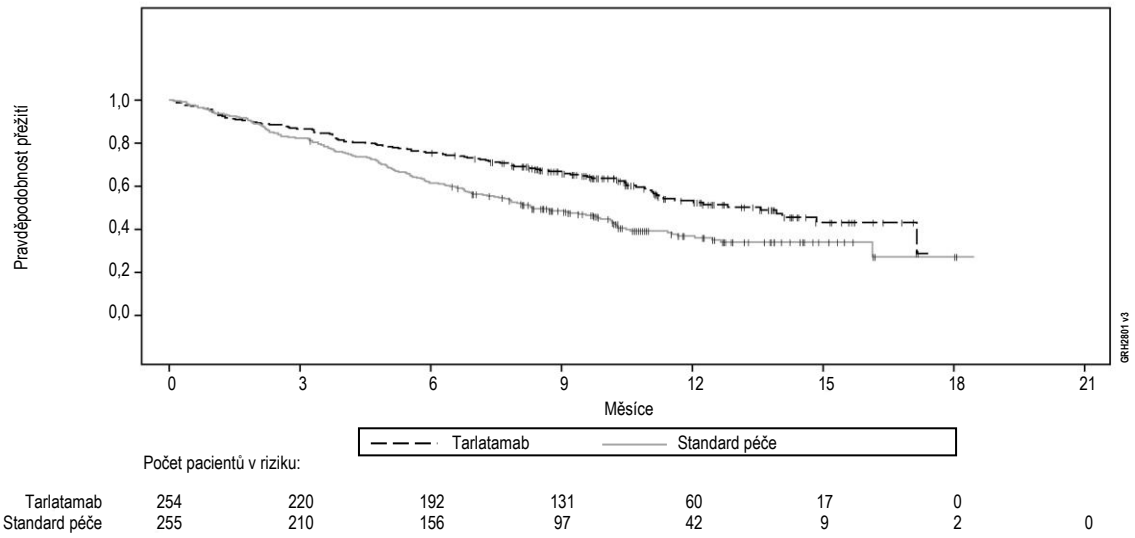
Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 9 a na obrázku 1. Medián (95% CI) doby následného sledování pro OS byl 11,2 měsíce (10,4; 12,1) ve skupině s tarlatamabem a 11,7 měsíce (10,6; 12,3) ve skupině s chemoterapií dle SOC. Medián (95% CI) doby následného sledování pro PFS byl 11,0 měsíce (8,5; 11,2) pro tarlatamab a 9,7 měsíce (8,4; 11,1) pro chemoterapii dle SOC.

Tabulka 9. Výsledky účinnosti pro pacienty s SCLC ve studii DeLLphi-304

Parametr účinnosti	IMDYLLTRA (n = 254)	Standard péče (n = 255)
Celkové přežití (OS)		
Úmrtí (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Medián[a], měsíce (95% CI)	13,6 (11,1; NE)	8,3 (7,0; 10,2)
Poměr rizik[b] (95% CI)	0,60 (0,47; 0,77)	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank test)	< 0,001	
Přežití bez progrese (PFS)[c]		
Příhody (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Medián[a], měsíce (95% CI)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
Poměr rizik[b] (95% CI)	0,72 (0,59; 0,88)	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank test)	< 0,001	
Celková míra odpovědi (ORR)[c]		
ORR, %	35,0	20,4

[a] podle Kaplanova-Meierova odhadu.
[b] Poměr rizik podle stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik.
[c] PFS, ORR na základě hodnocení zkoušejícího lékaře podle RECIST v1.1.
CI = interval spolehlivosti; n = počet; NE = nelze odhadnout

Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití (set pro analýzu ITT)



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tarlatamabem u všech podskupin pediatrické populace při léčbě malobuněčného karcinomu plic (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Byly provedeny farmakokinetické (FK) analýzy populace s tarlatamabem u dospělých pacientů (n = 702) s dříve léčeným pokročilým SCLC, aby charakterizovaly časový průběh koncentrací tarlatamabu v séru po intravenózním podání ke kvantifikaci interindividuální variability a k hodnocení účinků kovariátů specifických pro pacienta na FK parametry tarlatamabu.

Nejvyšší sérová koncentrace (C_{max}), nejnižší sérová koncentrace (C_{trough}) a plocha pod křivkou sérové koncentrace oproti časové křivce v rovnovážném stavu (AUC_{tau}) tarlatamabu zvýšila dávku

proporcionálně v hodnoceném rozpětí dávky 1 mg až 100 mg každé 2 týdny (10násobek doporučené dávky). Přibližný rovnovážný stav v expozicích sérového tarlatamabu byl dosažen do 15. dne 2. cyklu.

Distribuce

Typická hodnota (interindividuální CV%) pro centrální objem distribuce je 3,23 l (38 %) a objem distribuce v ustáleném stavu je 8,19 l, jak bylo odhadnuto populační FK analýzou.

Biotransformace

Metabolická dráha tarlatamabu nebyla charakterizována. Jako u jiných proteinových terapeutik se u tarlatamabu předpokládá odbourávání na malé peptidy a aminokyseliny přes katabolické dráhy.

Eliminace

Systémová clearance (interindividuální CV%) byla 0,728 l/den (34 %) a terminální eliminační poločas byl přibližně 10,6 dne u pacientů se SCLC, jak bylo odhadnuto na základě analýzy populační farmakokinetiky.

Zvláštní populace

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v clearance tarlatamabu na základě věku (rozpětí: 20–86 let), tělesné hmotnosti (rozpětí: 35–149 kg), pohlaví, rasy, lehké nebo středně těžké poruchy funkce ledvin (eGFR ≥ 30 ml/min) nebo lehké poruchy funkce jater (celkový bilirubin ≤ horní hranice normálních hodnot (ULN) a AST > ULN). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin nejsou k dispozici žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Genotoxicita a kancerogenita

Neproběhly žádné studie genotoxicity a kancerogenního potenciálu tarlatamabu.

Porucha fertility

Neproběhly žádné studie hodnotící účinek tarlatamabu na fertilitu.

Reprodukční a vývojová toxicita

Studie reprodukční toxicity provedená u myší za použití surogátní myší molekuly muS757 ukázala přenos muS757 přes placentu a neindukovala embryo-fetální toxicitu nebo teratogenitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek
Kyselina glutamová
Sacharóza
Polysorbát 80 (E 433)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Roztok (stabilizátor)
Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Lysin-hydrochlorid
Polysorbát 80 (E 433)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Žádné známé inkompatibility.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky.

Naředěný roztok pro intravenózní infuzi (infuzní vak)

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 dní při teplotě 2 °C – 8 °C a na dobu 8 hodin při teplotě 20 °C – 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převážejte v chladu (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek IMDYLLTRA sestává ze dvou komponent. Jedno balení přípravku IMDYLLTRA obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem pro koncentrát pro infuzní roztok a 2 injekční lahvičky roztoku (stabilizátoru).

IMDYLLTRA 1 mg prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok

- 1 mg tarlatamabu v prášku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou, hliníkovým těsněním a šedým odtrhovacím víčkem
- 7 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou, hliníkovým těsněním a bílým odtrhovacím víčkem

IMDYLLTRA 10 mg prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok

- 10 mg tarlatamabu v prášku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou, hliníkovým těsněním a oranžovým odtrhovacím víčkem
- 7 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou, hliníkovým těsněním a bílým odtrhovacím víčkem

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Aseptická příprava

Při přípravě infuzního roztoku striktně dodržujte aseptické podmínky, protože injekční lahvičky s tarlatamabem neobsahují antimikrobiální konzervační látky.

Další pokyny

- **Přípravek IMDYLLTRA se rekonstituuje vodou pro injekci. K rekonstituci přípravku IMDYLLTRA nepoužívejte roztok (stabilizátor).** Roztok (stabilizátor) je určen k potažení infuzního vaku před přidáním rekonstituovaného přípravku IMDYLLTRA, aby se zabránilo adsorpci přípravku IMDYLLTRA na stěny infuzních vaků a infuzního setu.
- Byla prokázána kompatibilita infuzních vaků z ethylvinylacetátu (EVA), polyolefinu a polyvinylchloridu (PVC) s tarlatamabem za stanovených podmínek při podání.
- Byla prokázána kompatibilita infuzního setu a katétru z polyolefinu, PVC a polyuretanu s tarlatamabem za stanovených podmínek při podání.
- Použití přenosného zařízení s uzavřeným systémem (CSTD) se nedoporučuje z důvodu potenciálního rizika vzniku chyby v medikaci. Testování kompatibility adaptéru CSTD pro injekční lahvičku s přípravkem IMDYLLTRA nebylo provedeno.

Příprava infuzního roztoku

Rekonstituce tarlatamabu

Tabulka 10. Množství vody pro injekci potřebné k rekonstituci přípravku IMDYLLTRA[a]

Síla injekční lahvičky přípravku IMDYLLTRA	**Množství vody pro injekci potřebné k rekonstituci přípravku IMDYLLTRA**	**Výsledná koncentrace**
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

[a] Jedna injekční lahvička obsahuje přeplnění umožňující odebrání 1,1 ml (1 mg injekční lahvička) nebo 4,2 ml (10 mg injekční lahvička) po rekonstituci, aby bylo zajištěno podání v koncentraci odpovídající síle uvedené na štítku injekční lahvičky.

1. Přeneste požadované množství vody pro injekci (viz tabulka 10) do injekční lahvičky s tarlatamabem k dosažení výsledné koncentrace tarlatamabu 0,9 mg/ml (1 mg injekční lahvička) nebo 2,4 mg/ml (10 mg injekční lahvička). Nasměrujte vodu, aby stékala po stěnách injekční lahvičky přípravku IMDYLLTRA a ne přímo na lyofilizovaný prášek.
   - **K rekonstituci přípravku IMDYLLTRA nepoužívejte roztok (stabilizátor).**
2. Obsah opatrně zamíchejte kroužením. **Neprotřepávejte.**
3. Vizuálně zkontrolujte, že je roztok čirý až mírně opalizující, bezbarvý až nažloutlý. Roztok **nepoužívejte**, pokud je zakalený nebo obsahuje částice.

Příprava infuzního vaku s přípravkem IMDYLLTRA

Tabulka 11. Návod k přípravě 1hodinové infuze

Síla injekční lahvičky přípravku IMDYLLTRA	Dávka přípravku IMDYLLTRA	Objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který má být odebrán z infuzního vaku	Objem roztoku (stabilizátoru), který má být přidán do infuzního vaku	Objem rekonstituovaného přípravku IMDYLLTRA, který má být přidán do infuzního vaku
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Poznámka: výsledné koncentrace pro různé síly injekčních lahviček NEJSOU po rekonstituci stejné.

1. Použijte předplněný infuzní vak s 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
2. Odeberte požadovaný objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) z předplněného infuzního vaku a zlikvidujte ho (viz tabulka 11). Nezohledňujte případné přeplnění infuzního vaku.
3. Přidejte roztok (stabilizátor).
   - K potažení infuzního vaku přeneste 13 ml roztoku (stabilizátoru) do infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
   - Opatrně zamíchejte obsahem vaku, aby se nevytvořila pěna. **Neprotřepávejte.**
4. Přidejte rekonstituovaný přípravek IMDYLLTRA.
   - Přeneste požadovaný objem rekonstituovaného přípravku IMDYLLTRA do stabilizovaného infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a roztok (stabilizátor). Viz tabulka 11.
   - Opatrně zamíchejte obsahem vaku, aby se nevytvořila pěna. **Neprotřepávejte.**
5. Odstraňte vzduch z infuzního vaku pomocí prázdné injekční stříkačky, abyste zabránili tvorbě pěny.
6. Naplňte infuzní set injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo finálně připraveným přípravkem z infuzního vaku.

Doba uchovávání podle bodu 6.3 zahrnuje celkovou povolenou dobu od okamžiku rekonstituce první injekční lahvičky po dokončení podávání. Po vyjmutí z chladničky nechte infuzní vak dosáhnout pokojové teploty a dokončete podávání naředěného infuzního roztoku přípravku IMDYLLTRA během povolené doby uchovávání při pokojové teplotě (včetně doby trvání infuze). Pokud není připravený infuzní vak s tarlatamabem podán během stanoveného časového období a při stanovené teplotě, musí být zlikvidován; nesmí být znovu chlazen.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

květen 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.