

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMDYLLTRA 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus
IMDYLLTRA 10 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

IMDYLLTRA 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus

Üks pulbriga viaal sisaldab 1 mg tarlatamabi.

Pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist on tarlatamabi lõppkontsentratsioon 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus

Üks pulbriga viaal sisaldab 10 mg tarlatamabi.

Pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist on tarlatamabi lõppkontsentratsioon 2,4 mg/ml.

Tarlatamabi toodetakse hiina hamstri munasarja rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

IMDYLLTRA üks 1 mg viaal sisaldab 0,04 mg polüsorbaat 80-t ja üks 10 mg viaal sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80-t.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus.

Tarlatamabi pulber (kontsentradi pulber): valge kuni kergelt kollakas pulber.

Lahus (stabilisaator): värvitu kuni kergelt kollakas selge lahus, mille pH on 7,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

IMDYLLTRA monoteeraapia on näidustatud kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähi (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) raviks täiskasvanud patsientidel, kes vajavad süsteemset ravi pärast haiguse progresseerumist esmavalikuravina kasutatava plaaatinapõhise keemiaravi ajal või pärast seda.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi IMDYLLTRA'ga tuleb alustada vähiravi alal kogenud arstide juhendamisel ja see peab kulgema nende järelvalve all. Ravimit tuleb manustada asjakohases tervishoiuasutuses. Soovitatavaid samaaegselt manustatavaid ravimeid vt tabel 2.

Patsiente tuleb 1. ja 8. päeval jälgida 6 kuni 8 tunni jooksul alates infusiooni algusest. Täiendava jälgimise ja hilisemate infusiooniaegsete jälgimise üle otsustab arst.

Patsiente tuleb teavitada, et 1. ja 8. päeval peavad nad 24 tundi alates infusiooni algusest viibima koos hooldajaga asjakohase tervishoiuasutuse läheduses.

Nii patsiente kui ka hooldajaid tuleb enne tervishoiuasutusest lahkumist teavitada tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) ja immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) sümptomitest.

Annustamine

IMDYLLTRA soovitatav annustamisskeem on 1 mg algannusena 1. päeval ning 10 mg 8. ja 15. päeval ning seejärel iga 2 nädala tagant, nagu näidatud tabelis 1.

Patsiendi ravi tuleb jätkata haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse avaldumiseni.

Tabel 1. IMDYLLTRA soovitatav annustamisskeem

IMDYLLTRA annus	
1. päev	1 mg
8. päev	10 mg
15. päev ja seejärel iga 2 nädala tagant	10 mg

Soovitatavad samaaegselt manustatavad ravimid

IMDYLLTRA'ga samaaegselt manustatavaid ravimeid tuleb manustada nii, nagu on kirjeldatud tabelis 2, et vähendada tsütokiinide vabanemise sündroomi tekke riski (vt lõik 4.4).

Tabel 2. Samaaegselt manustatavad ravimid 1. ja 8. päeval

Ravipäev	Ravimid	Manustamine
1. ja 8. päev	Manustada intravenoosselt 8 mg deksametasooni (või samaväärset ravimit)	1 tunni jooksul enne IMDYLLTRA infusiooni
	Soovitatav on manustada intravenoosselt 1 liiter 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust vastavalt standardravi juhenditele	Vahetult pärast IMDYLLTRA infusiooni lõppu

IMDYLLTRA'ga ravi taasalustamine pärast annustamise edasilükkamist

Kui IMDYLLTRA annustamine lükati edasi, tuleb ravi taasalustada tabelis 3 toodud soovitude kohaselt ja annustamisskeemiga tuleb jätkata sellele vastavalt. Soovitatavaid samaaegselt manustatavaid ravimeid tuleb manustada tabelis 2 kirjeldatu kohaselt.

Tabel 3. Soovitused IMDYLLTRA'ga ravi taasalustamiseks pärast annustamise edasilükkamist

Viimane manustatud annus	Viimase annuse manustamisest möödunud ajavahemik	Toiming^a
1 mg 1. päeval	2 nädalat või vähem (≤ 14 päeva)	Manustada 10 mg IMDYLLTRA't, seejärel jätkata plaanitud annustamiskeemi järgi.
	Üle 2 nädala (> 14 päeva)	Manustada 1 mg IMDYLLTRA't. Kui patsient seda talub, suurendada annust 1 nädal hiljem 10 mg-ni. Seejärel jätkata plaanitud annustamiskeemi järgi.
10 mg 8. päeval	3 nädalat või vähem (≤ 21 päeva)	Manustada 10 mg IMDYLLTRA't, seejärel jätkata plaanitud annustamiskeemi järgi.
	Üle 3 nädala (> 21 päeva)	Manustada 1 mg IMDYLLTRA't. Kui patsient seda talub, suurendada annust 1 nädal hiljem 10 mg-ni. Seejärel jätkata plaanitud annustamiskeemi järgi.
10 mg 15. päeval ja seejärel iga 2 nädala tagant	4 nädalat või vähem (≤ 28 päeva)	Manustada 10 mg IMDYLLTRA't, seejärel jätkata plaanitud annustamiskeemi järgi.
	Üle 4 nädala (> 28 päeva)	Manustada 1 mg IMDYLLTRA't. Kui patsient seda talub, suurendada annust 1 nädal hiljem 10 mg-ni. Seejärel jätkata plaanitud annustamiskeemi järgi.

^a Soovitavaid samaaegselt manustatavaid ravimeid tuleb manustada enne ja pärast IMDYLLTRA infusioone 1. ja 8. päeval ning patsiente tuleb vastavalt jälgida (vt tabel 2).

Annuse muutmine ja kõrvaltoimete käsitlemine

IMDYLLTRA annuse vähendamist ei soovitata.

CRS-i raviks soovitavate meetmete kohta vt tabel 4, ICANS-i raviks soovitavate meetmete kohta vt tabel 5 ning muude kõrvaltoimete ravi kohta vt tabel 6.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

CRS-i diagnoos peab põhinema kliinilisel pildil (vt lõik 4.4). Patsientel tuleb hinnata palaviku, hüpoksia ja hüpotensiooni muude põhjuste suhtes ning neid vastavalt ravida. CRS-i kahtluse korral tuleb seda ravida tabelis 4 antud soovituste kohaselt. Patsiente, kellel esineb 2. või kõrgema astme CRS (nt hüpotensioon, mis ei allu vedelikravile, või lisahapniku vajadust põhjustav hüpoksia) tuleb jälgida CRS-i nähtude ja sümptomite, sh palaviku, hüpotensiooni ja hüpoksia suhtes, kasutades vastavalt näidustusele pulssoksümeetriat või südame telemeetriat. Raske või eluohtliku CRS-i korral soovitatakse IL-6 vastast ravi, näiteks totsilizumabiga, ja toetavaks raviks intensiivraviosakonda suunamist.

Tabel 4. Juhised tsütokiinide vabanemise sündroomi^a raskusastme määramiseks, annuse muutmiseks ja raviks

CRS-i raskusaste	Sümptomite kirjeldus	IMDYLLTRA annuse muutmine	Ravi
1. aste	Sümptomid vajavad ainult sümptomaatilist ravi (nt palavik $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ilma hüpotensiooni ega hüpoksiata).	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada IMDYLLTRA'ga ravi kõrvaltoime lahenemiseni, seejärel jätkata ravi IMDYLLTRA järgmise plaanilise annusega^b. 	<ul style="list-style-type: none"> Palaviku vastu manustada sümptomaatilist palavikualandajat (nt paratsetamool). Kaaluda 4...10 mg deksametasooni^c (või samaväärse ravimi) suukaudset või intravenooset manustamist.
2. aste	<p>Sümptomid vajavad mõõdukat sekkumist ja alluvad sellele.</p> <ul style="list-style-type: none"> Palavik $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$; vedelikravile alluv hüpotensioon, mille korral ei ole vaja kasutada vasopressoreid, ja/või hüpoksia, mille korral on vaja madala pealevooluga hapnikravi ninakanüüli kaudu või hapnikku vabavooluna (<i>blow-by</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada IMDYLLTRA'ga ravi kõrvaltoime lahenemiseni, seejärel jätkata ravi IMDYLLTRA'ga järgmise plaanilise annusega^b. 	<ul style="list-style-type: none"> Soovitav on hospitaliseerimine palaviku, hüpotensiooni ja hüpoksia jälgimiseks, kasutades pulssoksümeetriat või näidustuse korral südame telemeetriat. Palaviku vastu manustada sümptomaatilist palavikualandajat (nt paratsetamool). Näidustuse korral manustada lisahapnikku ja intravenooselt vedelikku. Kaaluda 8 mg deksametasooni^c (või samaväärse ravimi) suukaudset või intravenooset manustamist. Kaaluda totsilizumabi (või samaväärse ravimi) manustamist. <p>Ravi jätkamisel järgmise plaanilise annusega otsustab arst, kas patsient on vaja asjakohases tervishoiuasutuses jälgida^b.</p>

CRS-i raskusaste	Sümptomite kirjeldus	IMDYLLTRA annuse muutmine	Ravi
3. aste	<p>Rasked sümptomid on määratletud kui palavik $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, millele lisandub:</p> <ul style="list-style-type: none"> ebastabiilne hemodünaamika, mille korral on vaja kasutada ühte vasopressorit (koos vasopressiiniga või ilma) <p>ja/või</p> <ul style="list-style-type: none"> süvenev hüpoksia või hingamishäire, mille korral on vaja kõrge pealevooluga hapnikravi ninakanüüli ($> 6\text{ l/min}$ hapnikku) või näomaski kaudu. 	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada IMDYLLTRA'ga ravi kõrvaltoime lahenemiseni, seejärel jätkata IMDYLLTRA'ga ravi järgmise plaanilise annusega^b. 3. astme juhtude kordumisel lõpetada ravi IMDYLLTRA'ga jäädavalt. 	<p>Lisaks 2. astme ravile:</p> <ul style="list-style-type: none"> soovitav on intensiivne jälgimine, nt intensiivraviosakonnas; manustada kuni 3 annust deksametasooni^c (või samaväärset ravimit) 8 mg intravenoosselt iga 8 tunni tagant; vajaduse korral toetav ravi vasopressoriga; vajaduse korral toetav ravi kõrge pealevooluga hapnikuga; soovitav on manustada totsilizumabi (või samaväärset ravimit); enne järgmist annust manustada samaaegselt manustatavaid ravimeid vastavalt soovitudele 1. ja 8. päevaks (vt tabel 2). <p>Ravi jätkamisel järgmise plaanilise annusega otsustab arst, kas patsient on vaja asjakohases tervishoiuasutuses jälgida^b.</p>
4. aste	<p>Eluohtlikud sümptomid määratletakse kui palavik $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, millele lisandub:</p> <ul style="list-style-type: none"> ebastabiilne hemodünaamika, mille korral on vaja kasutada mitut vasopressorit (v.a vasopressiin) <p>ja/või</p> <ul style="list-style-type: none"> süvenev hüpoksia või hingamishäire vaatamata hapniku manustamisele, mille korral on vaja hapnikravi positiivse rõhuga. 	Lõpetada ravi IMDYLLTRA'ga jäädavalt.	<ul style="list-style-type: none"> Ravi intensiivraviosakonnas. 3. astme ravi kohaselt.

^a CRS-i raskusastmed on antud Ameerika Siirdamise ja Rakuteraapia Seltsi (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) raskusastmete hindamise süsteemi (2019) kohaselt.

^b Soovitusi IMDYLLTRA'ga ravi taasalustamise kohta pärast annustamise edasilükkamist vt tabel 3.

^c Steroidide annuseid tuleb vähendada järk-järgult vastavalt standardravi juhiste.

Immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)

Patsiente tuleb jälgida ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes. Neuroloogiliste sümptomite muud põhjused tuleb välistada. Raskete või eluohtlike neuroloogiliste kõrvaltoimete korral on vajalik intensiivravi. ICANS-i kahtluse korral tuleb seda ravida tabelis 5 antud soovitude kohaselt.

Tabel 5. Juhised immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi^a raskusastme määramiseks, annuse muutmiseks ja raviks

ICANS-i raskusaste ^a	Sümptomite kirjeldus	IMDYLLTRA annuse muutmine	Ravi
1. aste	ICE skoor 7...9 ^b ilma teadvuse hägustumiseta.	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi IMDYLLTRA'ga ICANS-i lahenemiseni, seejärel jätkata ravi IMDYLLTRA järgmise plaanilise annusega^c. 	<ul style="list-style-type: none"> Toetav ravi.
2. aste	ICE skoor 3...6 ^b ja/või kerge unisus, ärkab hääle peale.	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi IMDYLLTRA'ga ICANS-i lahenemiseni, seejärel jätkata ravi IMDYLLTRA järgmise plaanilise annusega^c. 	<ul style="list-style-type: none"> Toetav ravi. 8...10 mg deksametasooni^d (või samaväärset ravimit) suukaudselt või intravenoosselt. Sümptomite süvenemise korral manustada deksametasooni uuesti iga 12 tunni tagant või metüülprednisolooni^d (või samaväärset ravimit) 1 mg/kg intravenoosselt iga 12 tunni tagant. Jälgida neuroloogilisi sümptomeid ja kaaluda edasiseks hindamiseks ning raviks neuroloogi ja teiste eriarstide konsultatsiooni. Patsiendi jälgimise vajaduse üle pärast järgmise IMDYLLTRA annuse manustamist otsustab arst^c.

ICANS-i raskusaste ^a	Sümptomite kirjeldus	IMDYLLTRA annuse muutmine	Ravi
3. aste	ICE skoor 0...2 ^b ja/või teadvuse hägustumine, ärkab üksnes taktiilse stiimuli peale ja/või mis tahes kliiniline krambihoog (fokaalne või generaliseerunu), mis laheneb kiiresti, või mittekonvulsiivsed krambihood elektroentsefalogrammil (EEG), mis lahenevad sekkumisel, ja/või fokaalne või lokaalne turse neuroloogilisel piltuuringul.	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi IMDYLLTRA'ga ICANS-i lahenemiseni, seejärel jätkata ravi IMDYLLTRA järgmise plaanilise annusega^c. Kui patsiendi seisund ei parane 7 päeva jooksul ≤ 1. astmeni, lõpetada ravi IMDYLLTRA'ga jäädavalt. 3. astme juhtude kordumisel lõpetada ravi jäädavalt. 	<ul style="list-style-type: none"> Soovitav on intensiivne jälgimine, nt intensiivraviosakonnas. Hingamisteede kaitseks kaaluda mehaanilist ventileerimist. 10 mg deksametasooni^d (või samaväärset ravimit) intravenoosselt iga 6 tunni tagant või 1 mg/kg metüülprednisolooni^d (või samaväärset ravimit) intravenoosselt iga 12 tunni tagant. Kaaluda neuroloogilise piltuuringu (KT või MRT) kordamist iga 2...3 päeva tagant, kui patsiendil avaldub püsiv ≥ 3. astme neurotoksilisus. Patsiendi jälgimise vajaduse üle pärast järgmise IMDYLLTRA annuse manustamist otsustab arst^c.
4. aste	ICE skoor 0 ^b (patsient ei ole äratav ega ole suuteline ICE hindamist läbima) ja/või stuupor või kooma ja/või eluohtlik kauakestev krambihoog (> 5 minutit) või korduvad kliinilised või elektrilised krambihood ilma vahepeal ravieelsele tasemele taastumata, ja/või difuusne ajuturse neuroloogilisel piltuuringul, detserebraalne või dekortikaalne rigiidsus või papilliödeem, VI kraniaalnärvi halvatus või Cushingi triaad.	<ul style="list-style-type: none"> Lõpetada ravi IMDYLLTRA'ga jäädavalt. 	<ul style="list-style-type: none"> Ravi intensiivraviosakonnas. Hingamisteede kaitseks kaaluda mehaanilist ventileerimist. Suurtes annustes kortikosteroidid, nt 3 päeva jooksul intravenoosselt mitmeks annuseks jaotatuna 1000 mg metüülprednisolooni^d ööpäevas. Kui patsiendil avaldub püsiv ≥ 3. astme neurotoksilisus, kaaluda neuroloogilise piltuuringu (KT või MRT) kordamist iga 2...3 päeva tagant. Konvulsiivset epileptilist seisundit ravida raviajutuse juhiste kohaselt.

^a ICANS-i raskusastmed on antud Ameerika Siirdamise ja Rakuterapia Seltsi (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) raskusastmete süsteemi (2019) kohaselt.

^b Kui patsient on äratav ja võimeline läbima immuunefektorakkudega seotud entsefalopaatia (*immune effector cell-associated encephalopathy*, ICE) hindamise, siis hinnata järgmist: orienteerumisvõime (suudab nimetada õige aastaarvu, kuu, linna, haigla = 4 punkti); nimetamisvõime (suudab nimetada 3 eset, osutage nt kellale,

pliiatsile, nõõbile = 3 punkti); korralduste täitmine (nt „näidake kaht sõrme“ või „pange silmad kinni ja näidake keelt“ = 1 punkt); kirjutamine (suudab kirjutada lihtlause = 1 punkt); tähelepanu (loendab kümne kaupa 100st tagasi = 1 punkt). Kui patsient ei ole äratav ega suuda ICE-hindamist läbida (4. astme ICANS) = 0 punkti.

^c Soovitusi IMDYLLTRA ravi taasalustamiseks pärast annustamise edasilükkamist vt tabel 3.

^d Steroidide annuseid tuleb vähendada järk-järgult vastavalt standardravi juhiste.

KT = kompuutertomograafia; EEG = elektroentsefalogramm; MRT = magnetresonantstomograafia

Neutropeenia ja muud kõrvaltoimed

Neutropeeniat ja muid kõrvaltoimeid tuleb ravida tabelis 6 kirjeldatu kohaselt.

Tabel 6. IMDYLLTRA'ga ravi soovitatavad katkestused muude kõrvaltoimete^{a,b} ravimiseks

Kõrvaltoimed	Raskusaste ^a	Annuse muutmine ^b
Neutropeenia (vt lõik 4.4)	1. ja 2. aste	Ravi katkestamine ei ole vajalik.
	3. aste	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi IMDYLLTRA'ga vähemalt 3 päevaks ja kuni kõrvaltoime leevenemiseni ≤ 2. astmeni, seejärel jätkata ravi IMDYLLTRA'ga. Kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori (<i>granulocyte-colony stimulating factor</i> , G-CSF) kasutamist.
	4. aste	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi IMDYLLTRA'ga vähemalt 3 päevaks ja kuni kõrvaltoime leevenemiseni ≤ 2. astmeni, seejärel jätkata ravi IMDYLLTRA'ga. Kui kõrvaltoime püsib > 7 päeva jooksul või 4. astme kõrvaltoime kordub, lõpetada ravi IMDYLLTRA'ga jäädavalt. Kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori (<i>granulocyte-colony stimulating factor</i> , G-CSF) kasutamist.
Hepatotoksilisus (vt lõik 4.4) ^c	3. aste ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse või bilirubiinisisalduse suurenemine	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi IMDYLLTRA'ga, kuni seisund paraneb ≤ 1. astmeni.
	4. aste ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse või bilirubiinisisalduse suurenemine	<ul style="list-style-type: none"> Lõpetada ravi IMDYLLTRA'ga jäädavalt.
	ASAT või ALAT $> 3 \times$ ULN ja üldbilirubiin $> 2 \times$ ULN teiste põhjuste puudumisel	<ul style="list-style-type: none"> Lõpetada ravi IMDYLLTRA'ga jäädavalt.
Muud kõrvaltoimed (vt lõik 4.8)	3. või 4. aste	Katkestada ravi IMDYLLTRA'ga, kuni seisund paraneb ≤ 1 . astme või ravieelse tasemeni. Kaaluda ravi jäädavat lõpetamist, kui kõrvaltoime ei lahene 28 päeva jooksul. <ul style="list-style-type: none"> 4. astme kõrvaltoimete korral kaaluda ravi jäädavat lõpetamist.

^a Raskusastmed põhinevad Ameerika Ühendriikide Rahvusliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete terminoloogia üldkriteeriumide (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) versioonil 5.0.

^b Soovitusi IMDYLLTRA'ga ravi taasalustamise kohta pärast annustamise edasilükkamist vt tabel 3.

^c Patsientidel, kellel on ravieelselt maksaensüümide aktiivsus suurenenud, tuleb hepatotoksilisuse hindamiseks kasutada ravieelsete väärtuste kordseid.

ALAT =alaniini aminotransferaas; ASAT = aspartaadi aminotransferaas; ULN = (*upper limit of normal*) normi ülempiir

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel (65-aastased ja vanemad) ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (vt lõik 5.2) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Andmed mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta on piiratud. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole IMDYLLTRA kasutamist uuritud. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele ei saa annustamissoovitusi anda.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega (vt lõik 5.2) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole IMDYLLTRA kasutamist uuritud. Raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele ei saa annustamissoovitusi anda.

Lapsed

Puudub IMDYLLTRA asjakohane kasutus lastel väikerakk-kopsuvähi raviks.

Manustamisviis

IMDYLLTRA on mõeldud intravenosseks kasutamiseks.

Enne intravenosset infundeerimist tuleb IMDYLLTRA manustamiskõlblikuks muuta ja seejärel lahjendada.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

IMDYLLTRA jaoks võib kasutada premedikatsiooniks kasutatud infusiooniliini. Samaaegselt manustatavate ravimite ja IMDYLLTRA manustamiste vahel tuleb infusiooniliini loputada.

Kogu IMDYLLTRA kogus tuleb manustada 1 tunni jooksul ühtlase vooluhulgaga intravenosse infusioonina, kasutades infusioonipumpa, vt tabel 7. Pump peab olema programmeeritav, lukustatav, mitteelastomeerne ja varustatud häiresüsteemiga.

Infusiooniliin tuleb eeltäita 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega VÕI lõplikult manustamiseks ette valmistatud IMDYLLTRA'ga.

Pärast IMDYLLTRA infusiooni lõppu tuleb intravenosset infusiooniliini loputada 3...5 minuti jooksul 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega.

Tabel 7. Teave tarlatamabi manustamise kohta

Infusiooni kestus 250 ml intravenoosse preparaadi korral	Infusiooni vooluhulk (ml/h)
1 tund	250 ml/h

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

Tarlatamabi manustamist on seostatud CRS-iga, sealhulgas eluohtlike või surmaga lõppenud juhtudega, vt lõik 4.8. CRS-iga seostatavad sümptomid on pürektsia, hüpotensioon, hüpoksia, väsimus, tahhükardia, peavalu, külmavärinad, iiveldus ja oksendamine.

Patsiente ja hooldajaid tuleb teavitada CRS-i avaldumise võimalusest pärast tervishoiuasutusest lahkumist ja juhendada nähtude või sümptomite ilmnemisel kohe arsti poole pöörduma.

Tarlatamabi tuleb manustada tervishoiuasutuses, kus on olemas võimalused CRS-i jälgimiseks ja raviks. Tuleb tagada, et patsient on enne infusiooni alustamist euvoleemiline. Patsienti tuleb tarlatamabiga ravi alustamise ajal CRS-i nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida. CRS-i riski vähendamiseks on oluline, et ravi tarlatamabiga alustataks tabelis 1 toodud soovitatava algannusega.

CRS-i tuleb ravida tabelis 4 antud soovituste kohaselt.

Immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)

Tarlatamabi manustamist on seostatud ICANS-iga, sealhulgas eluohtlike või surmaga lõppenud juhtudega, vt lõik 4.8. ICANS võib tekkida mitme nädala jooksul pärast tarlatamabi manustamist. ICANS-iga seostatavad kõrvaltoimed on peavalu, entsefalopaatia, segasusseisund, deliirium, krambihood, ataksia, neurotoksilisus ja treemor. Patsiente tuleb tarlatamabiga ravi ajal ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida.

Patsiente ja hooldajaid tuleb teavitada ICANS-i avaldumise võimalusest pärast tervishoiuasutusest lahkumist ja juhendada nähtude või sümptomite ilmnemisel kohe arsti poole pöörduma.

ICANS-i tuleb ravida tabelis 5 antud soovituste kohaselt.

Neutropeenia

Tarlatamabi manustamist on seostatud neutropeeniaga, vt lõik 4.8. Patsiente tuleb tarlatamabiga ravi ajal neutropeenia nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida.

Neutropeeniat tuleb ravida tabelis 6 antud soovituste kohaselt.

Infektsioonid

Raskete, sh eluohtlike ja surmlõppega infektsioonidega on seostatud tarlatamabi manustamist. Kõige sagedamini esinevad infektsioonid on kopsupõletik, kuseteede põletik, COVID-19, ülemiste

hingamisteede infektsioon, hingamisteede infektsioon, *Candida* infektsioon (kandidiaas), suuõõne kandidiaas ja nasofarüngiit.

Patsiente tuleb enne ravi tarlatamabiga ja selle ajal infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes jälgida.

Ülitundlikkus

Tarlatamabiga ravitud patsientidel on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest, sh harvad rasked juhud. Ülitundlikkuse kliinilised nähud ja sümptomid on lööve ja bronhospasm (loetelu pole ammendav). Patsiente tuleb tarlatamabiga ravi ajal ülitundlikkuse nähtude ja sümptomite suhtes jälgida ja vastavalt kliinilisele näidustusele ravida. Olenevalt raskusastmest tuleb kaaluda tarlatamabiga ravi katkestamist või jäädavat lõpetamist, vt tabel 6 muude kõrvaltoimete ravi kohta.

Hepatotoksilisus

Tarlatamabi manustamist on seostatud maksaensüümide suurenenud aktiivsusega. Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine võib toimuda samaaegse CRS-iga või ilma.

Maksaensüümide aktiivsust ja bilirubiinisaldust tuleb jälgida enne tarlatamabiga ravi ja vastavalt kliinilisele näidustusele. Võimalikku toksilisust tuleb ravida tabelis 6 antud soovitude kohaselt.

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb kontrollida võimaliku raseduse suhtes enne tarlatamabiga ravi alustamist. Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid nii ravi ajal kui ka 2 kuud pärast tarlatamabi viimast annust (vt lõik 4.6).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 0,04 mg polüsorbaat 80-t 1 mg viaalis ja 0,2 mg 10 mg viaalis. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Ravi alustamine tarlatamabiga põhjustab mööduvat tsütokiinide vabanemist, mis võib pärssida CYP450 ensüümide aktiivsust ja võib viia samaaegselt manustatavate CYP substraatide ekspositsiooni suurenemiseni. Patsiente, kes saavad samaaegselt CYP450 substraate, eriti kitsa terapeutilise vahemikuga CYP450 substraate, tuleb jälgida teadaolevate kõrvaltoimete suhtes. Samaaegselt manustatava ravimi annust tuleb kohandada vastavalt vajadusele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid

Rasestumisvõimelised naised peavad tarlatamabiga ravi ajal ja 2 kuud pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Tarlatamabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Hiirtel läbi viidud reproduktiivtoksilisuse uuring hiire surrogaatmolekuliga muS757 näitas muS757 võimet läbida platsenta (vt lõik 5.3). Lähtudes toimemehhanismist ja kõrvaltoimete (nt CRS) tekke

võimalusest pärast kokkupuudet tarlatamabiga, võib tarlatamab rasedale manustamisel loodet kahjustada (vt lõik 5.1).

Tarlatamabi ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb enne tarlatamabiga ravi alustamist kontrollida võimaliku raseduse suhtes.

Imetamine

Ei ole teada, kas tarlatamab eritub rinnapiima. Riski vastündinutele/imikutele ei saa välistada, kuna paljud ravimid, sealhulgas antikehad, võivad erituda rinnapiima. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada tarlatamabiga ravi ajaks ja vähemalt 2 kuuks pärast viimast annust.

Fertiilsus

Tarlatamabi mõju fertiilsusele ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna pärast tarlatamabi infusiooni võivad tekkida ICANS-iga seotud neuroloogilised kõrvaltoimed, võib tarlatamab autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet tugevalt mõjutada. Mis tahes neuroloogiliste sümptomite korral tuleb patsiendile soovitada mitte juhtida autot ega tegeleda ohtlike tööde ega tegevustega, nt raskete või potentsiaalselt ohtlike masinate käsitsemisega, kuni sümptomid on lahenenud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

IMDYLLTRA ohutust hinnati 473 väikerakk-kopsuvähiga (*small cell lung cancer*, SCLC) patsiendil, kes said kliinilistes uuringutes monoterapiana tarlatamabi sihtannuses 10 mg.

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on: CRS (56,7%), söögiisu vähenemine (36,4%), püreeksia (31,9%), düsgeusia (31,3%), kõhukinnisus (30,4%), aneemia (30,0%), väsimus (29,8%), iiveldus (24,9%), asteenia (19,0%), neutropeenia (16,9%), hüponatreemia (16,7%), peavalu (16,3%), lümfopeenia (15,6%).

Kõige sagedamini esinevad tõsised kõrvaltoimed on CRS (19,7%) ja püreeksia (4,7%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja sageduste kaupa. Kõrvaltoimete sagedused põhinevad koondandmetel ühest I faasi, ühest II faasi ja ühest III faasi kliinilisest uuringust, milles osales 473 patsienti. Ekspositsiooni mediaankestus oli 18,0 nädalat (vahemik: 0,1...175,1 nädalat).

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja sageduste kaupa. Sageduskategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sagedusrühmas esitatakse kõrvaltoimed tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 8. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed	≥ 3. aste
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia	Väga sage	Sage
	Neutropeenia ^{a, c}	Väga sage	Sage
	Lümfopeenia ^b	Väga sage	Väga sage
	Trombotsütopeenia	Sage	Aeg-ajalt
	Leukopeenia	Sage	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus	Väga sage	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Väga sage	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Väga sage	Aeg-ajalt
	Kõhulahtisus	Väga sage	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreeksia	Väga sage	Aeg-ajalt
	Väsimus	Väga sage	Sage
	Asteenial	Väga sage	Sage
	Külmavärinad	Sage	Ei ole teatatud
Immuunsüsteemi häired	Tsütokiinide vabanemise sündroom ^c	Väga sage	Sage
Uuringud	Kehakaalu langus	Väga sage	Sage
	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage
	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage
	Valgeliblede arvu vähenemine	Sage	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Väga sage	Sage
	Hüponatreemia	Väga sage	Sage
	Hüpokaleemia	Väga sage	Sage
	Hüpomagneseemia	Sage	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia	Sage	Ei ole teatatud
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia	Väga sage	Ei ole teatatud
	Peavalu	Väga sage	Ei ole teatatud
	Pearinglus	Sage	Ei ole teatatud
	Immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom ^c	Sage	Aeg-ajalt
	Treemor	Sage	Ei ole teatatud
	Neurotoksilisus	Aeg-ajalt	Ei ole teatatud
	Krambihoog	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Ataksia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Entsefalopaatia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Segasusseisund	Sage	Aeg-ajalt
	Deliirium	Sage	Aeg-ajalt

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed	≥ 3. aste
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Väga sage	Sage
Naha ja nahaaluskoekahjustused	Sügelus	Väga sage	Aeg-ajalt
	Lööve	Sage	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Sage	Sage
	Hüpertensioon	Sage	Sage

^a Sh neutrofiilide arvu vähenemine.

^b Sh lümfotsüütide arvu vähenemine.

^c Lisateavet vt jaotisest „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

Kliiniliste uuringute ohutuse koondandmetes 473 väikerakk-kopsuvähiga patsiendi kohta, kes said IMDYLLTRA't esimese annusena 1 mg ning teise ja hilisema annusena 10 mg, esines CRS 56,7%-l patsientidest, neist 39,3%-l 1. astme, 15,4%-l 2. astme, 1,7%-l 3. astme ja 0,2%-l 4. astme kõrvaltoimena. Tõsistest CRS-i juhtudest teatati 19,7%-l patsientidest. Pärast IMDYLLTRA esimest annust tekkis 41,4%-l patsientidest mis tahes astme CRS ning 34,0%-l patsientidest tekkis mis tahes astme CRS pärast teist annust. Enamik CRS-i juhtudest tekkis pärast kaht esimest annust, 8,5%-l patsientidest tekkis CRS pärast kolmandat annust või hiljem. Pärast 1. päeva infusiooni tekkis 13,7%-l patsientidest ≥ 2. astme CRS. Pärast 8. päeva infusiooni tekkis 4,4%-l patsientidest ≥ 2. astme CRS. Mediaanaeg IMDYLLTRA viimatisest annusest CRS-i esmase avaldumiseni oli 15,9 tundi (vahemik: 9,0...26,5 tundi). 1. astme juhtudel, mis progresseerusid vähemalt 2. astmeni, oli mediaanaeg 1. astme juhust 2. või kõrgema astme juhuni 22,1 tundi (kvartiilide vahe: 8,5...31,6 tundi). Tsütokiinide vabanemise sündroom põhjustas ravi katkestamise ja/või annuse muutmise 2,1%-l patsientidest ja tarlatamabiga ravi lõpetamise 0,6%-l patsientidest.

Turuletuleku järgselt on teatatud surmaga lõppenud CRS-i juhtudest.

CRS-i kliinilise käsitluse kohta vt lõik 4.4.

Immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)

Tarlatamab võib põhjustada ICANS-i, sealhulgas eluohtlikke või surmaga lõppevaid kõrvaltoimeid.

Kliiniliste uuringute ohutuse koondandmetes teatati ICANS-ist 4,7%-l 473 väikerakk-kopsuvähiga patsiendist, kes said IMDYLLTRA't annuses 10 mg. Mediaanaeg IMDYLLTRA esimesest annusest ICANS-i esmase avaldumiseni oli 9,0 päeva (kvartiilide vahe: 2...13 päeva). Mediaanaeg ICANS-i lahenemiseni oli 4 päeva (kvartiilide vahe: 2...8 päeva).

ICANS-i kliinilise käsitluse kohta vt lõik 4.4.

Neutropeenia

Kliiniliste uuringute ohutuse koondandmetes 473 väikerakk-kopsuvähiga patsiendi kohta, kes said IMDYLLTRA't annuses 10 mg, esines neutropeenia 16,9%-l patsientidest, sh esines 8,2%-l patsientidest 3. või 4. astme juhte. Mediaanaeg IMDYLLTRA esimesest annusest neutropeenia esmase avaldumiseni oli 43 päeva (vahemik: 29...109 päeva). 3,2%-l patsientidest esines neutropeenia, mis nõudis ravi katkestamist, kuid ühelgi juhul ei viinud see ravi jäädava lõpetamiseni. 6% patsientidest vajab ravi G-CSF-iga.

Neutropeenia kliinilise käsitluse kohta vt lõik 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes hinnati annuseid kuni 100 mg iga 2 nädala tagant ja 200 mg iga 3 nädala tagant. Üleannustamise korral tuleb patsienti kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida ning ravida sümptomaatiliselt, toetavaid meetmeid tuleb rakendada vastavalt vajadusele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad, teised monoklonaalsed antikehad ja antikeharavimi konjugaadid, ATC-kood: L01FX33

Toimemehhanism

Tarlatamab on bispetsiifiline delta-laadsele ligand 3-le (DLL3) suunatud CD3 T-rakkude siduja, mis seondub kasvajakasvatajate pinnal ekspresseerunud DLL3-ga ja T-rakkude pinnal ekspresseerunud CD3-ga. Tarlatamabi bispetsiifiline seondumine T-rakkude ja DLL3-positiivsete kasvajakasvatajatega käivitab T-rakkude aktiveerumise, põletikutsütokiinide tootmise ja tsütotoksiliste valkude vabanemise, mille tulemuseks on kasvajakasvatajate ümbersuunatud lüüsimine.

Farmakodünaamilised toimed

Farmakodünaamilist ravivastust pärast üht tarlatamabi infusiooni iseloomustas T-rakkude ümberjaotumine ja aktiveerumine ning tsütokiinide sisalduse ajutine tõus. T-rakkude perifeerne ümberjaotumine (st T-rakkude adhesioon veresoonte endoteelile ja/või transmigratsioon kudedesse) toimus 24 tunni jooksul pärast tarlatamabi 1 mg suurust algannust 1. päeval. T-rakkude arv vähenes 6 tunni jooksul pärast infusiooni ja enamikul patsientidest jõudis see enne järgmist infusiooni 8. päeval ravieelsele tasemele.

Pärast tarlatamabi 1 mg suurust algannust 1. päeval suurenes ajutiselt tsütokiinide IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ ja TNF- α sisaldus seerumis. Tsütokiinide sisaldus saavutas maksimumi esimese 2 päeva jooksul pärast tarlatamabi infusiooni alustamist ja üldjuhul jõudsid need enne järgmist infusiooni 8. päeval ravieelsele tasemele. Järgmistel ravikordadel esines tsütokiinide sisalduse suurenemine väiksemal arvul patsientidest ja vähem intensiivselt kui esimese infusiooni korral 1. päeval.

Immunogeensus

Sageli tuvastati ravimivastaste antikehade teke. Ravimivastaste antikehade mõju farmakokineetikale, efektiivsusele ega ohutusele ei täheldatud, kuid andmed on praegu veel piiratud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuring DeLLphi-304

IMDYLLTRA efektiivsust uuriti III faasi mitmekeskuselises randomiseeritud avatud uuringus (uuring DeLLphi-304). Uuringusse kaasamiseks pidi patsientidel olema väikerakk-kopsuvähk, mis oli pärast üht plaatinapõhist raviskeemi progresseerunud. Piirkondades, kus esmavaliku süsteemne standardravi kaugele arenenud haigusega patsientidele oli plaatinapõhine keemiaravi kombineerituna PD-(L)1

inhibiitoriga, oli uuringusse kaasamise tingimus ebaõnnestunud ravi PD-(L)1 inhibiitoriga esmavaliku süsteemse ravi osana või PD-(L)1 inhibiitoriga ravi sobimatus patsiendile. Peale selle pidi patsientidel olema ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) sooritusvõime skoor 0...1 ja vähemalt üks mõõdetav haiguskolle, mis vastab ravivastuse hindamise kriteeriumitele soliidtuumorite korral (*response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST v1.1). Uuringusse ei kaasatud sümptomaatiliste peajumetastaaside ega aktiivse immuunpuudulikkusega patsiente.

Uuringusse kaasati kokku 509 patsienti, kes randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama IMDYLLTRA't või standardkeemiaravi. 254 patsienti randomiseeriti saama IMDYLLTRA't algannuses 1 mg 1. tsükli 1. päeval ning annuses 10 mg 8. ja 15. päeval ja seejärel iga 2 nädala tagant 28-päevase tsükli kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Standardkeemiaravi hõlmas topotekaani (n = 185), lurbinektiini (n = 47) või amrubitsiini (n = 23). Randomiseerimine stratifitseeriti lähtudes eelnevast PD-(L)1 inhibiitori kasutamisest (jah või ei), tundlikkusest plaatina suhtes (keemiaravivaba periood ≥ 180 päeva, $< 180... \geq 90$ päeva või < 90 päeva), eelnevate või praeguste peajumetastaaside olemasolust (jah või ei) ja standardravist (topotekaan/amrubitsiin vs. lurbinektiin). Ravi jätkati haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Tuumorite hindamised toimusid esimese 48 nädala jooksul iga 6 nädala tagant ja seejärel iga 12 nädala tagant.

Uuringusse kaasatud patsientide demograafilised näitajad ja haiguse tunnused uuringu alguses olid järgmised: mediaanvanus 65 aastat (vahemik: 20...86 aastat); 41,3% olid vanuses 65...74 aastat; 10,8% vanuses 75 aastat või vanemad; 69% olid mehed; 57,2% europiidid ja 40,1% asiaadid; 32%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 0 ja 67,2%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 1; 91%-l patsientidest oli uuringu alguses metastaatiline haigus; 44,8%-l olid uuringu alguses peajumetastaasid; 35,2%-l olid uuringu alguses maksametastaasid. 68,8% patsientidest olid endised suitsetajad; 20,6% olid suitsetajad ja 10,6% ei olnud kunagi suitsetanud. Kõiki patsiente oli varem ravitud vähemalt ühe plaatinapõhise keemiaraviskeemiga (vahemik: 1...3 raviskeemi); 97,6% patsientidest oli varem ravitud ühe raviskeemiga; 70,7% olid varem saanud PD-(L)1-vastast ravi; 223 patsiendil (43,8%) oli keemiaravivaba periood < 90 päeva pärast esmavaliku plaatinapõhise ravi lõppu ja 286 patsiendil (56,2%) oli keemiaravivaba periood ≥ 90 päeva.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (*overall survival*, OS). Olulisemad teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) uurija hinnangul vastavalt ravivastuse hindamise kriteeriumidele soliidtuumorite korral (RECIST v1.1) ja valitud patsiendi poolt teatatud tulemusnäitajad. Täiendav tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) uurija hinnangul vastavalt RECIST v1.1 kriteeriumidele.

Patsientidele manustatud IMDYLLTRA ravitsükli mediaanarv oli 5 (vahemik: 1...19 tsükli) ja standardravi tsükli mediaanarv oli 4 (vahemik: 1...21 tsükli).

Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 9 ja joonisel 1. Üldise elulemuse jälgimisperioodi mediaan (95% CI) oli tarlatamabi rühmas 11,2 kuud (10,4; 12,1) ja standardkeemiaravi rühmas 11,7 kuud (10,6; 12,3). Progressioonivaba elulemuse jälgimisperioodi mediaan (95% CI) oli tarlatamabi rühmas 11,0 (8,5; 11,2) kuud ja standardkeemiaravi rühmas 9,7 (8,4; 11,1) kuud.

Tabel 9. Efektiivsustulemused väikerakk-kopsuvähiga patsientidel uuringus DeLLphi-304

Efektiivsusnäitaja	IMDYLLTRA (N = 254)	Standardravi (N = 255)
Üldine elulemus (OS)		
Surmad (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Mediaanväärtus ^a kuudes (95% CI)	13,6 (11,1; NE)	8,3 (7,0; 10,2)
Riskimäärade suhe ^b (95% CI)	0,60 (0,47; 0,77)	
p-väärtus (stratifitseeritud log-rank test)	< 0,001	

Efektiivsusnäitaja	IMDYLLTRA (N = 254)	Standardravi (N = 255)
Progressioonivaba elulemus (PFS)^c		
Juhud (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Mediaanväärtus ^a kuudes (95% CI)	4,2 (3,0; 4,4)	3,2 (2,9; 4,2)
Riskimäärade suhe ^b (95% CI)	0,72 (0,59; 0,88)	
p-väärtus (stratifitseeritud log-rank test)	< 0,001	
Üldine ravivastuse määr (ORR)^c		
ORR, %	35,0	20,4

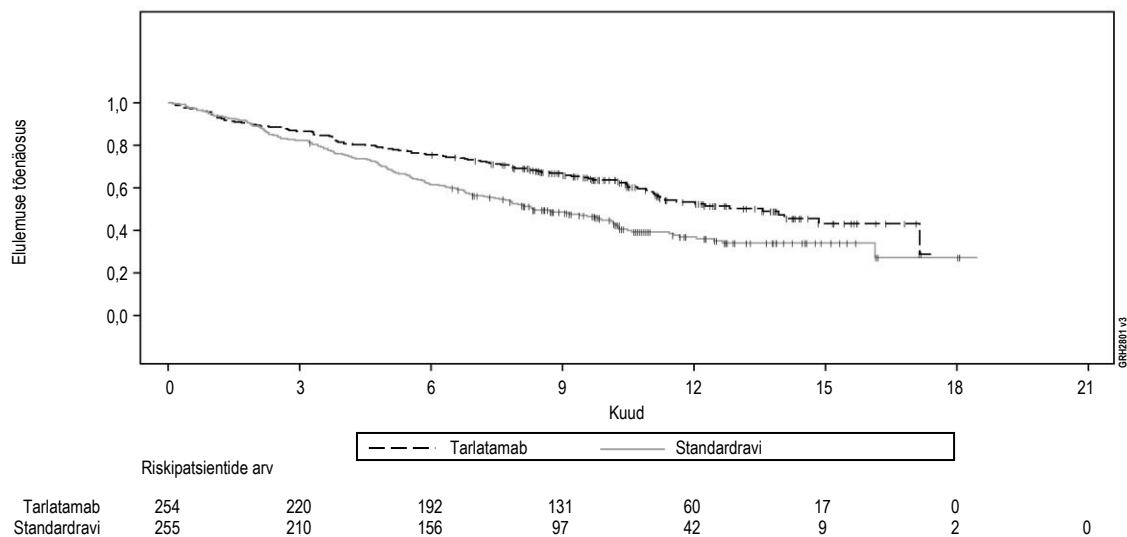
^a Vastavalt Kaplani-Meieri hinnangutele.

^b Riskimäärade suhe põhineb Coxi stratifitseeritud võrdeliste riskide mudelil.

^c PFS ja ORR uurija hinnangul vastavalt RECIST v1.1 kriteeriumidele.

CI = usaldusvahemik; N = number; NE = ei ole hinnatav

Joonis 1. Kaplani-Meieri üldise elulemuse kõver (ravikavatsuslik populatsioon)



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama tarlatamabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta väikerakk-kopsuvähi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Varem ravitud kaugelarenenud väikerakk-kopsuvähiga täiskasvanutel (n = 702) viidi läbi tarlatamabi populatsiooni farmakokineetilised (FK) analüüsid, et iseloomustada tarlatamabi kontsentratsioonide püsivust seerumis pärast ravimi intravenooset manustamist, kvantifitseerida indiviidide vahelist varieeruvust ja hinnata indiviidispetsiifiliste ühismuutujate mõju tarlatamabi FK-parameetritele.

Tarlatamabi maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{max}), minimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{trough}) ja seerumikontsentratsiooni vs. aja kõvera alune pindala tasakaalukontsentratsiooni tingimustes (AUC_{tau}) suurenesid hinnatud annusevahemikus 1 mg kuni 100 mg iga kahe nädala tagant (10-kordne soovitatav annus) annusega proportsionaalselt. Tarlatamabi ligikaudne tasakaalukontsentratsioon seerumis saavutati 2. tsükli 15. päevaks.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on tsentraalse jaotusruumala tüüpiline väärtus (indiviididevaheline variatsioonikordaja (%)) 3,23 l (38%) ja tasakaalukontsentratsiooni korral oli jaotusruumala 8,19 l.

Biotransformatsioon

Tarlatamabi ainevahetusrada ei ole kirjeldatud. Nagu muud valgupõhised ravimid, lagundatakse ka tarlatamab eeldatavasti kataboolsete radade kaudu väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli väikerakk-kopsuvähiga uuritavatel süsteemne kliirens (indiviididevaheline variatsioonikordaja (%)) 0,728 l ööpäevas (34%) ja eritumise lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 10,6 ööpäeva.

Patsientide erirühmad

Tarlatamabi kliirensi kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud vanusegruppide (vahemik: 20...86 aastat), kehakaalu (vahemik: 35...149 kg), soo ega rassi lõikes, kerge või mõõduka neerukahjustuse (eGFR \geq 30 ml/min) korral ega kerge maksakahjustuse korral (üldbilirubiin \leq normi ülempiir (*upper limit of normal*, ULN) ja ASAT $>$ ULN). Andmed mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta on piiratud ja andmed raske maksa- või raske neerukahjustusega patsientide kohta puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Genotoksilisus ja kantserogeensus

Tarlatamabi genotoksilisuse ega kantserogeensususe kohta ei ole uuringuid läbi viidud.

Fertiilsuse kahjustamine

Tarlatamabi mõjude hindamiseks fertiilsusele ei ole uuringuid läbi viidud.

Reproduktiiv- ja arengutoksilisus

Hiirtel läbi viidud reproduktiivtoksilisuse uuringus hiire surrogaatmolekuliga muS757 täheldati muS757 võimet läbida platsenta ja ei täheldatud toksilisust embrüole/lootele ega teratogeensusust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Glutamiinhape

Sahharoos

Polüsorbaat 80 (E433)

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Lahus (stabilisaator)
Sidrunhappemonohüdraat (E330)
Lüsiinvesinikkloriid
Polüsorbaat 80 (E433)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Teadaolevad sobimatused puuduvad.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat.

Lahjendatud intravenoosse infusiooni lahus (infusioonikott)

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 28 päeva jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja 8 tunni jooksul temperatuuril 20 °C kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

IMDYLLTRA'1 on kaks pakendivarianti. Üks IMDYLLTRA pakend sisaldab 1 viaali infusioonilahuse kontsentradi pulbriga ja 2 viaali lahusega (stabilisaator).

IMDYLLTRA 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus

- 1 mg tarlatamabipulbrit I tüüpi klaasviaalis, millel on elastomeerist punnkork alumiiniumümbrise ja halli eemaldatava kattega.
- 7 ml lahust I tüüpi klaasviaalis, millel on elastomeerist punnkork alumiiniumümbrise ja valge eemaldatava kattega.

IMDYLLTRA 10 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus

- 10 mg tarlatamabipulbrit I tüüpi klaasviaalis, millel on elastomeerist punnkork alumiiniumümbrise ja oranž eemaldatava kattega.
- 7 ml lahust I tüüpi klaasviaalis, millel on elastomeerist punnkork alumiiniumümbrise ja valge eemaldatava kattega.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Aseptiline valmistamine

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb rangelt järgida aseptika nõudeid, kuna tarlatamabi viaalid ei sisalda konservante.

Muud juhised

- **IMDYLLTRA muudetakse manustamiskõlblikuks süsteveega. Lahust (stabilisaatorit) ei tohi IMDYLLTRA manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutada.** Lahust (stabilisaatorit) kasutatakse infusioonikoti pinna katmiseks enne manustamiskõlblikuks muudetud IMDYLLTRA sisestamist, et vältida IMDYLLTRA adsorbeerumist infusioonikotile ja infusiooniliinile.
- Etüülvinüülatsetaadist (EVA), polüolefiinist ja polüvinüülkloriidist (PVC) infusioonikottide sobivus tarlatamabiga on kindlaksmääratud manustamistingimuste korral tõendatud.
- Polüolefiinist, PVC-st ja polüuretaanist infusiooniliinide ja kateetrite sobivus tarlatamabiga on kindlaksmääratud manustamistingimuste korral tõendatud.
- Ravivigade riski tõttu ei soovitata kasutada suletud ülekandesüsteemi (*closed system transfer device*, CSTD). Suletud ülekandesüsteemide viaali adapterite sobivusuuringuid IMDYLLTRA'ga ei ole tehtud.

Infusioonilahuse valmistamine

Tarlatamabi manustamiskõlblikuks muutmise

Tabel 10. IMDYLLTRA manustamiskõlblikuks muutmiseks vajaliku süstevee kogus^a

IMDYLLTRA tugevus viaalis	IMDYLLTRA manustamiskõlblikuks muutmiseks vajaliku süstevee kogus	Lõppkontsentratsioon
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Viaal on täidetud varuga, mis võimaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist eemaldada 1,1 ml (1 mg viaalist) või 4,2 ml (10 mg viaalist), et tagada viaali etiketile märgitud tugevusele vastava kontsentratsiooniga ravimi manustamine.

1. Sisestada tarlatamabiviaali vajalik kogus süstevett (vt tabel 10), et saada tarlatamabi lõplikuks kontsentratsiooniks 0,9 mg/ml (1 mg viaal) või 2,4 mg/ml (10 mg viaal). Vesi tuleb niristada mööda IMDYLLTRA viaali seina, mitte otse lüofiliseeritud pulbrile.
 - **Lahust (stabilisaatorit) ei tohi IMDYLLTRA manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutada.**
2. Segada sisu viaali ettevaatlikult keerutades. **Mitte loksutada.**
3. Kontrollida visuaalselt, et lahus on selge kuni kergelt opaliseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas. Lahust ei tohi kasutada, kui see on hägune või sisaldab tahkeid osakesi.

Tabel 11. Juhised 1-tunnise infusiooni ettevalmistamiseks

IMDYLLTRA tugevus viaalis	IMDYLLTRA annus	Infusioonikotist eemaldatava 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse maht	Infusioonikotti lisatava lahuse (stabilisaatori) maht	Infusioonikotti lisatava manustamis- kõlblikuks muudetud IMDYLLTRA maht
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Märkus: eri toimeaine tugevusega viaalide korral EI OLE lõppkontsentratsioonid pärast manustamiskõlblikuks muutmist samad.

1. Kasutada 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega eeltäidetud infusioonikotti.
2. Tõmmata vajalik kogus 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust eeltäidetud infusioonikotist välja ja visata see ära (vt tabel 11). Infusioonikoti ületäidet mitte arvestada.
3. Lisada lahus (stabilisaator).
 - Infusioonikoti pinna katmiseks sisestada 13 ml lahust (stabilisaatorit) infusioonikotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust.
 - Segada koti sisu ettevaatlikult, et vältida vahu tekkimist. **Mitte loksutada.**
4. Lisada manustamiskõlblikuks muudetud IMDYLLTRA.
 - Sisestada vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud IMDYLLTRA't stabiliseeritud infusioonikotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust ja lahust (stabilisaatorit). Vt tabel 11.
 - Segada koti sisu ettevaatlikult, et vältida vahu tekkimist. **Mitte loksutada.**
5. Eemaldada tühja süstla abil infusioonikotist õhk, et vältida vahu tekkimist.
6. Eeltäita infusiooniliini 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või lõpliku manustamisvalmis ravimiga infusioonikotist.

Lõigus 6.3 märgitud säilitusaeg sisaldab kogu lubatud säilitusaega alates esimese viaali manustamiskõlblikuks muutmisest kuni manustamise lõpuni. Pärast külmkapist välja võtmist lasta infusioonikotil toatemperatuurini soojeneda ja manustada kogu lahjendatud IMDYLLTRA infusioonilahus toatemperatuuril säilitamiseks lubatud ajavahemiku jooksul (sh infusiooni aeg). Kui ettevalmistatud infusioonikotis tarlatamabi ei manustata ettenähtud ajavahemiku jooksul ja temperatuurivahemiku piires, tuleb see hävitada, seda ei tohi panna tagasi külmkappi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne IMDYLLTRA turustamise algust igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja vastava liikmesriigi pädeva asutusega kokku leppima teavitusprogrammi sisu ja vormi, sh teabedastusvahendid, levitamise meetodid ning programmi muud aspektid.

Teavitusprogrammi eesmärk on anda patsientidele/hooldajatele juhiseid IMDYLLTRA'ga seotud tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS) ja immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) oluliste tuvastatud riskide kohta.

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et igas liikmesriigis, kus IMDYLLTRA't turustatakse, saavad kõik eeldatavalt IMDYLLTRA't kasutavad patsiendid/hooldajad juurdepääsu patsiendikaardile / patsiendikaardi. Patsiendikaart sisaldab järgmist olulist teavet:

- CRS-i ja ICANS-i peamiste nähtude ja sümptomite kirjeldus;
- kirjeldus selle kohta, millal pöörduda CRS-i või ICANS-i nähtude ja sümptomite ilmnemisel tervishoiuteenuse osutaja poole kiireloomulise arstiabi saamiseks või kutsuda kiirabi;
- meeldetuletus, et patsiendid viibiks 1. ja 8. päeval 24 tunni jooksul alates IMDYLLTRA infusiooni algusest tervishoiuasutuse läheduses ja et patsiendi juures viibiks hooldaja;
- ravimi määranud arsti kontaktandmed.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMDYLLTRA 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus
tarlatamab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbriga vial sisaldab 1 mg tarlatamabi.
Pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks vial 0,9 mg/ml tarlatamabi.

3. ABIAINED

Pulber: sahharoos, polüsorbaat 80 (E433), glutamiinhape ja naatriumhüdroksiid.
Lahus (stabilisaator): sidrunhappemonohüdraat (E330), lüsiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80 (E433),
naatriumhüdroksiid ja süstevesi.
Lisateavet vt infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus

1 vial pulbriga

2 viali lahusega (stabilisaator). Lisada ainult naatriumkloriidi lahusega kotti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2033/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL PULBRIGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

IMDYLLTRA 1 mg kontsentraadi pulber
tarlatamab
i.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMDYLLTRA 10 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus
tarlatamab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbriga viaal sisaldab 10 mg tarlatamabi.
Pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 2,4 mg/ml tarlatamabi.

3. ABIAINED

Pulber: sahharoos, polüsorbaat 80 (E433), glutamiinhape ja naatriumhüdroksiid.
Lahus (stabilisaator): sidrunhappemonohüdraat (E330), lüsiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80 (E433),
naatriumhüdroksiid ja süstevesi.
Lisateavet vt infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus

1 viaal pulbriga

2 viaali lahusega (stabilisaator). Lisada ainult naatriumkloriidi lahusega kotti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2033/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL PULBRIGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

IMDYLLTRA 10 mg kontsentradi pulber
tarlatamab
i.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL LAHUSEGA (STABILISAATOR)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lahus (stabilisaator)
IMDYLLTRA

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

7 ml

6. MUU

Lisada ainult naatriumkloriidi lahusega kotti.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

IMDYLLTRA 1 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahus IMDYLLTRA 10 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahus tarlatamab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on IMDYLLTRA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IMDYLLTRA kasutamist
3. Kuidas IMDYLLTRA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas IMDYLLTRA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on IMDYLLTRA ja milleks seda kasutatakse

IMDYLLTRA sisaldab toimeainet tarlatamabi. See kuulub kasvajavastasteks aineteks nimetatud ravimite rühma, mille toime on suunatud vähirakkudele.

IMDYLLTRA't kasutatakse täiskasvanutel väikerakk-kopsuvähi raviks, mis onhaaranud kopsud kogu ulatuses ja/või levinud muudesse kehaosadesse (kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähk). Seda kasutatakse täiskasvanutel, kelle vähk ei ole allunud või ei allu enam plaatinat sisaldavale keemiaravile.

IMDYLLTRA erineb keemiaravist. IMDYLLTRA toimeaine tarlatamab toimib koostöös immuunsüsteemiga, otsides ja hävitades väikerakk-kopsuvähi rakke. See toimib, sidudes vähirakkudes leiduva valgu DLL3 ja T-rakkudes (teatud valgelibled) leiduva valgu CD3. Nende omavahel sidumisega aktiveerib tarlatamab T-rakud, mis paneb need vabastama vähirakke hävitavaid aineid.

2. Mida on vaja teada enne IMDYLLTRA kasutamist

IMDYLLTRA't ei tohi kasutada

- kui olete tarlatamabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, pidage enne IMDYLLTRA manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Tarlatamab võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, näiteks selliseid nagu on kirjeldatud allpool. Kui teil on küsimusi, pidage enne IMDYLLTRA manustamist nõu oma arstiga.

Öelge kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib IMDYLLTRA manustamise ajal mõni järgmistest nähtudest, sest sümptomid võivad vajada ravi.

- **Tsütokiinide vabanemise sündroomiks (*cytokine release syndrome, CRS*) nimetatakse seda, kui organism vabastab verre aineid, mida nimetatakse tsütokiinideks. Tsütokiinide vabanemise sündroom esineb väga sageli ning võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga. **Öelge kohe oma arstile või otsige kiirelt arstiabi**, kui teil tekib mõni CRS-i näht või sümptom, sealhulgas:**

 - palavik;
 - õhupuudus, hingamisraskused;
 - kiire või ebakorrapärane pulss: südamepekslemine;
 - pearinglus;
 - peavalu;
 - külmavärinad;
 - iiveldus;
 - oksendamine.

- **Immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*) on eluohtlik, surmaga lõppeda võib seisund, mis mõjutab aju ja närvisüsteemi.** Need probleemid võivad tekkida ka mitu päeva või mitu nädalat pärast IMDYLLTRA manustamist. **Öelge kohe oma arstile või otsige kiirelt arstiabi**, kui teil tekib mõni ICANS-i näht või sümptom, sealhulgas:

 - kõnelemisraskused;
 - mälukaotus;
 - teadvuse muutus või hägustumine;
 - segasusseisund;
 - desorientatsioon või suutmatuse selgelt mõelda (deliirium);
 - krambihoo;
 - tasakaalu- või koordineerimisvõimehäired (ataksia);
 - käte ja jalgade nõrkus või tundetus;
 - käte või jalgade värisemine (treemor);
 - peavalu.

- **Neutrofiilide (vere valgelibled, mis võitlevad infektsiooniga) väike arv (neutropeenia).** **Öelge kohe oma arstile või otsige kiirelt arstiabi**, kui teil tekib mõni infektsiooni näht või sümptom, sealhulgas:

 - külmavärinad või värisemine;
 - kuumatunne;
 - kõrge kehatemperatuur.

- **Allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus), sealhulgas hingamisteede lihaste liigne ja pikaajaline kokkutõmbumine, mis põhjustab hingamisraskusi (bronhospasm).** **Öelge kohe oma arstile või otsige kiirelt arstiabi**, kui teil tekib mõni allergiliste reaktsioonide näht või sümptom, sealhulgas:

 - lööve;
 - hingamisraskused.

Teie arst või meditsiiniõde jälgib teid infusiooni ajal ja pärast seda nende reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes ning annab teile ja teie hooldajale teavet CRS-i ja ICANS-i nähtude ja sümptomite kohta.

Lapsed ja noorukid

IMDYLLTRA kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud. IMDYLLTRA't ei soovitata kasutada alla 18-aastaste patsientide raviks.

Muud ravimid ja IMDYLLTRA

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja rasedumisvastased vahendid

Öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda. IMDYLLTRA't ei tohi kasutada raseduse ajal, sest IMDYLLTRA mõjud rasedatele ei ole teada. Kui te olete rasedumisvõimeline naine, kontrollib arst või meditsiiniõde enne IMDYLLTRA'ga ravi alustamist, et te poleks rase.

Teatage oma arstile, kui te rasedute IMDYLLTRA'ga ravi ajal. Arst arutab teiega vajadusel võimalikke riske.

Kui te olete rasedumisvõimeline, tuleb teil IMDYLLTRA'ga ravi ajal ja 2 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutada tõhusaid rasedumisvastaseid vahendeid. Sobivate rasedumisvastaste meetodite asjus pidage nõu oma arstiga.

IMDYLLTRA'ga ravi ajal ja vähemalt 2 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist ei tohi last imetada. Ei ole teada, kas IMDYLLTRA koostisosad erituvad rinnapiima. Öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui te imetate last või kavatsete imetamist alustada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

IMDYLLTRA võib tugevalt mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. See on tingitud sümptomitest, mida võib põhjustada immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS). Kui teil tekib pärast IMDYLLTRA infusiooni närvisüsteemi mõjutavaid kõrvaltoimeid, nagu pearinglus, krambihood ja segasusseisund, vältige autojuhtimist, raskete või potentsiaalselt ohtlike masinate käsitlemist ning ohtlikke töid ja tegevusi, kuni sümptomid on möödunud.

IMDYLLTRA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

IMDYLLTRA sisaldab polüsorbaati

Ravim sisaldab 0,04 mg polüsorbaati 80-t 1 mg viaalis ja 0,2 mg 10 mg viaalis. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas IMDYLLTRA't kasutada

Kuidas IMDYLLTRA't manustatakse

Teie arst või meditsiiniõde manustab IMDYLLTRA't teile 1 tunni jooksul veeni (tilk)infusiooni teel.

1. päeval manustatakse teile 1 mg IMDYLLTRA't. 8. ja 15. päeval ning seejärel iga 2 nädala tagant manustatakse teile täielik raviannus 10 mg IMDYLLTRA't.

Ühe tunni jooksul pärast kahe esimese IMDYLLTRA annuse manustamist manustatakse teile kortikosteroidide rühma kuuluvat ravimit, et vähendada CRS-i ohtu. Seda ravimit manustatakse veeni (tilk)infusiooni teel. Pärast kaht esimest IMDYLLTRA annust võidakse teile lisaks manustada veeni vedelikke.

Teie arst otsustab, kui kaua teie ravi IMDYLLTRA'ga kestab.

Teie arst võib ravi IMDYLLTRA'ga katkestada või jäädavalt lõpetada, kui teil tekib CRS, neuroloogilisi probleeme või mis tahes muid raskeid kõrvaltoimeid.

Jälgimine pärast IMDYLLTRA infusiooni

1. ja 8. päeval jälgib arst teid tervishoiuasutuses 6 kuni 8 tunni jooksul alates IMDYLLTRA infusiooni algusest. Arst teavitab teid pikema jälgimise vajadusest. Teie arst või meditsiiniõde jälgib teid IMDYLLTRA'ga ravi ajal CRS-i ja närvisüsteemi mõjutavate kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning muude kõrvaltoimete suhtes ning vajaduse korral ravib teid. Kui teil tekib IMDYLLTRA'ga ravi ajal CRS-i või neuroloogiliste probleemide nähte või sümptomeid, võidakse teid suunata haiglaravile.

Tehke oma plaanid nii, et viibiksite 1. ja 8. päeval 24 tunni jooksul alates IMDYLLTRA infusiooni algusest tervishoiuasutuse läheduses ja et teie juures viibiks hooldaja.

Kõigi järgmiste infusioonide korral annab arst teile teada, kui pikalt võib olla vaja teid pärast IMDYLLTRA infusiooni jälgida.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Õelge kohe oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

- **väga sage:** äkiline ja raske põletikuline sündroom, mille sümptomid on palavik, külmavärinad, vere madal hapnikutase, peavalu, vererõhu alanemine, iiveldus või oksendamine – need võivad viidata tsütokiinide vabanemise sündroomile (CRS);
- **sage:** värisemine (treemor), segasusseisund, ajutalitluse häired (entsefalopaatia), raskused suhtlemisel (afaasia), krambihoo (konvulsioon) – need võivad viidata immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomile (ICANS).

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Muud kõrvaltoimed, millest IMDYLLTRA kasutamisel on teatatud, on järgmised.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- söögiisu vähenemine
- palavik (püreksia)
- halb maitse suus (düsgeusia)
- kõhukinnisus
- vere punaliblede sisalduse vähenemine (aneemia)
- väsimus (kurnatus)
- iiveldus
- füüsiline väsimus või energiapuudus (asteenia)
- peavalu
- neutrofiilide (vere valgelibled, mis võitlevad infektsiooniga) arvu vähenemine (neutropeenia)
- lümfotsüütide (teatud valgelibled) väike arv (lümfopeenia)
- kehakaalu langus
- oksendamine
- kuiv või produktiivne köha, õhupuudus (düspnoe)
- kõhulahtisus
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine)

- sügelus (*pruritus*)
- vere väike naatriumisisaldus (hüponatreemia)
- vere väike kaaliumisisaldus (hüpokaleemia)

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine)
- vere väike magneesiumisisaldus (hüpomagneseemia)
- pearinglus
- lööve
- trombotsüütide (vere hüübimist soodustavad komponendid) arvu vähenemine (trombotsütopeenia)
- madal vererõhk
- kõrge vererõhk
- lihasevalu (müalgia)
- vere valgeliblede arvu vähenemine
- teatud vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia)
- külmavärinad
- segasus (segasusseisund)
- käte ja jalgade värisemine (treemor)
- desorientatsioon (deliirium)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- muutused närvisüsteemi normaalses talitluses (neurotoksilisus)
- krampihoog
- tasakaalu- või koordineerimishäired (ataksia)
- kõnelemisraskused, mälukaotus, isiksusehäired (entsefalopaatia)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas IMDYLLTRA't säilitada

IMDYLLTRA't säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast lühendit „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaalid

- Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).
- Mitte lasta külmuda.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ettevalmistatud IMDYLLTRA (infusioonikott)

- Kui ravim on soojenenud toatemperatuurini (20 °C...25 °C), ei tohi seda säilitada kauem kui 8 tundi.
- Külmpakis (2 °C...8 °C) hoitav infusioonikott tuleb ära kasutada 28 päeva jooksul.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida IMDYLLTRA sisaldab

- Toimeaine on tarlatamab.
- IMDYLLTRA 1 mg: üks viaal sisaldab 1 mg tarlatamabi. Pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist on tarlatamabi lõppkontsentratsioon 0,9 mg/ml.
- IMDYLLTRA 10 mg: üks viaal sisaldab 10 mg tarlatamabi. Pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist on tarlatamabi lõppkontsentratsioon 2,4 mg/ml.
- Pulbri muud koostisained on glutamiinhape, sahharoos, polüsorbaat 80 ja naatriumhüdroksiid (vt lõik 2).
- Lahus (stabilisaator) sisaldab sidrunhappemonohüdraati, lüsiinvesinikkloriidi, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiidi ja süstevett (vt lõik 2).

Kuidas IMDYLLTRA välja näeb ja pakendi sisu

IMDYLLTRA on infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus. Ühes pakendis on 1 klaasviaal pulbriga ja 2 viaali 7 ml lahusega (stabilisaatoriga).

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

IMDYLLTRA soovitatav annustamisskeem on 1 mg algannusena 1. päeval, 10 mg 8. ja 15. päeval ning seejärel iga 2 nädala tagant (vt tabel 1). IMDYLLTRA't tuleb manustada 1-tunnise infusioonina vooluhulgaga 250 ml/h.

Tabel 1. IMDYLLTRA soovitatav annustamisskeem

IMDYLLTRA annus	
1. päev	1 mg
8. päev	10 mg
15. päev ja seejärel iga 2 nädala tagant	10 mg

Enne intravenooset infundeerimist tuleb IMDYLLTRA manustamiskõlblikuks muuta ja seejärel lahjendada.

IMDYLLTRA muudetakse manustamiskõlblikuks süsteveega. IMDYLLTRA viaalide sisu ei tohi manustamiskõlblikuks muuta lahusega (stabilisaatoriga).

Ravimpreparaadi käsitlemise ja manustamise ettevalmistamise juhiseid vt altpoolt.

Aseptiline valmistamine

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb rangelt järgida aseptika nõudeid, kuna tarlatamabi viaalid ei sisalda konservante.

Muud juhised

- **IMDYLLTRA muudetakse manustamiskõlblikuks süsteveega. Lahust (stabilisaatorit) ei tohi IMDYLLTRA manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutada.** Lahust (stabilisaatorit) kasutatakse infusioonikoti pinna katmiseks enne manustamiskõlblikuks muudetud IMDYLLTRA sisestamist, et vältida IMDYLLTRA adsorbeerumist infusioonikotile ja infusiooniliinile.
- Etüülvinüülatsetaadist (EVA), polüolefiinist ja polüvinüülkloriidist (PVC) infusioonikottide sobivus tarlatamabiga on kindlaksmääratud manustamistingimuste korral tõendatud.
- Polüolefiinist, PVC-st ja polüuretaanist infusiooniliinide ja kateetrite sobivus tarlatamabiga on kindlaksmääratud manustamistingimuste korral tõendatud.
- Ravivigade riski tõttu ei soovitata kasutada suletud ülekandesüsteemi (*closed system transfer device*, CSTD). Suletud ülekandesüsteemide viaali adaptrite sobivusuuringuid IMDYLLTRA'ga ei ole tehtud.

Infusioonilahuse valmistamine

Tarlatamabi manustamiskõlblikuks muutmise

Tabel 2. IMDYLLTRA manustamiskõlblikuks muutmiseks vajaliku süstevee kogus^a

IMDYLLTRA tugevus viaalis	IMDYLLTRA manustamiskõlblikuks muutmiseks vajaliku süstevee kogus	Lõppkontsentratsioon
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

^a Viaal on täidetud varuga, mis võimaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist eemaldada 1,1 ml (1 mg viaalist) või 4,2 ml (10 mg viaalist), et tagada viaali etiketile märgitud tugevusele vastava kontsentratsiooniga ravimi manustamine.

- Sisestada tarlatamabiviaali vajalik kogus süstevett (vt tabel 2), et saada tarlatamabi lõplikuks kontsentratsiooniks 0,9 mg/ml (1 mg viaal) või 2,4 mg/ml (10 mg viaal). Vesi tuleb nirstada mööda IMDYLLTRA viaali seina, mitte otse lüofiliseeritud pulbrile.
 - Lahust (stabilisaatorit) ei tohi IMDYLLTRA manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutada.**
- Segada sisu viaali ettevaatlikult keerutades. **Mitte loksutada.**
- Kontrollida visuaalselt, et lahus on selge kuni kergelt opaliseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas. Lahust **ei tohi** kasutada, kui see on hägune või sisaldab tahkeid osakesi.

IMDYLLTRA infusioonikoti ettevalmistamine

Tabel 3. Juhised 1-tunnise infusiooni ettevalmistamiseks

IMDYLLTRA tugevus viaalis	IMDYLLTRA annus	Infusioonikotist eemaldatava 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse maht	Infusioonikotti lisatava lahuse (stabilisaatori) maht	Infusioonikotti lisatava manustamiskõlblikuks muudetud tarlatamabi maht
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Märkus: eri toimeaine tugevusega viaalide korral EI OLE lõppkontsentratsioonid pärast manustamiskõlblikuks muutmist samad.

- Kasutada 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega eeltäidetud infusioonikotti.
- Tõmmata vajalik kogus 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust eeltäidetud infusioonikotist välja ja visata see ära (vt tabel 3). Infusioonikoti ületäidet mitte arvestada.
- Lisada lahus (stabilisaator).
 - Infusioonikoti pinna katmiseks sisestada 13 ml lahust (stabilisaatorit) infusioonikotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust.
 - Segada koti sisu ettevaatlikult, et vältida vahu tekkimist. **Mitte loksutada.**
- Lisada manustamiskõlblikuks muudetud IMDYLLTRA.
 - Sisestada vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud IMDYLLTRA't stabiliseeritud infusioonikotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust ja lahust (stabilisaatorit). Vt tabel 3.
 - Segada koti sisu ettevaatlikult, et vältida vahu tekkimist. **Mitte loksutada.**
- Eemaldada tühja süstla abil infusioonikotist õhk, et vältida vahu tekkimist.
- Eeltäita infusioonitee 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või lõplikult manustamiseks ette valmistatud ravimiga.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Manustamisviis

IMDYLLTRA jaoks võib kasutada premedikatsiooniks kasutatud infusiooniliini. Samaaegselt manustatavate ravimite ja IMDYLLTRA manustamiste vahel tuleb infusiooniliini loputada.

Kogu tarlatamabi kogus tuleb manustada 1 tunni jooksul ühtlase vooluhulgaga intravenoosse infusioonina, kasutades infusioonipumpa. Pump peab olema programmeeritav, lukustatav, mitteelastomeerne ja varustatud häiresüsteemiga.

Infusiooniliin tuleb eeltäita 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega VÕI lõplikult manustamiseks ettevalmistatud tarlatamabiga.

IMDYLLTRA't tuleb manustada 1-tunnise infusioonina vooluhulgaga 250 ml/h.

Pärast IMDYLLTRA infusiooni lõppu tuleb intravenooset infusiooniliini loputada 3...5 minuti jooksul 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega.

Säilitamistingimused ja kõlblikusaeg

Avamata viaal

4 aastat.

Lahjendatud intravenoosse infusiooni lahus (infusioonikott)

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 28 päeva jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja 8 tunni jooksul temperatuuril 20 °C kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Säilitusaeg sisaldab kogu lubatud säilitusaega alates esimese viaali manustamiskõlblikuks muutmisest kuni manustamise lõpuni. Pärast külmkapist välja võtmist lasta infusioonikotil toatemperatuurini soojeneda ja manustada kogu lahjendatud IMDYLLTRA infusioonilahus toatemperatuuril säilitamiseks lubatud ajavahemiku jooksul (sh infusiooni aeg). Kui ettevalmistatud infusioonikotis tarlatamabi ei manustata ettenähtud ajavahemiku jooksul ja temperatuurivahemiku piires, tuleb see hävitada, seda ei tohi panna tagasi külmkappi.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.