

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMDYLLTRA 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos  
IMDYLLTRA 10 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

IMDYLLTRA 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli kuiva-ainetta sisältää 1 mg tarlatamabia.

Kun kuiva-aine liuotetaan injektioneiteisiin käytettävään veteen, lopullinen tarlatamabipitoisuus on 0,9 mg/ml.

IMDYLLTRA 10 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli kuiva-ainetta sisältää 10 mg tarlatamabia.

Kun kuiva-aine liuotetaan injektioneiteisiin käytettävään veteen, lopullinen tarlatamabipitoisuus on 2,4 mg/ml.

Tarlatamabi on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Imdylltra sisältää 0,04 mg polysorbaatti 80:tä per 1 mg:n injektioampullo ja 0,2 mg polysorbaatti 80:tä per 10 mg:n injektioampullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos.

Tarlatamabikuiva-aine (kuiva-aine välikonsentraattia varten): valkoinen tai kellertävä jauhe.

Liuos (stabilointiliuos): väritön tai kellertävä, kirkas liuos, jonka pH on 7,0.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Imdylltra on tarkoitettu monoterapiaksi levinneen pienisoluisen keuhkosyövän (ES-SCLC) hoitoon aikuisille, jotka tarvitsevat systeemistä hoitoa sairauden edettyä ensilinjan platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Imdyltra-hoito on aloitettava ja toteutettava syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin johdolla ja valvonnassa. Valmiste annetaan asianmukaisessa terveydenhuollon toimintayksikössä. Suositellut samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet, ks. taulukko 2.

Potilaita on seurattava 6–8 tunnin ajan infuusion alkamisesta päivänä 1 ja päivänä 8. Lisäseurannan ja myöhempien infuusioiden yhteydessä tarvittavan seurannan suhteen noudatetaan lääkärin harkintaa.

Päivänä 1 ja päivänä 8 potilaita on ohjeistettava pysymään asianmukaisen terveydenhuollon toimintayksikön läheisyydessä ja potilaasta huolehtivan henkilön seurassa 24 tunnin ajan infuusion antamisen jälkeen.

Sekä potilaille että potilaasta huolehtiville henkilöille on kerrottava sytokiinioireyhtymän (CRS) ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisen oireyhtymän (ICANS) merkeistä ja oireista ennen lähtöä terveydenhuollon toimintayksiköstä.

### Annostus

Imdyltran suositeltu annostusaikataulu on 1 mg:n aloitusannos päivänä 1 ja sitten 10 mg päivinä 8 ja 15 ja sen jälkeen 2 viikon välein taulukossa 1 kuvatulla tavalla.

Potilaiden hoitoa jatketaan, kunnes sairaus etenee tai ilmenee sietämättömiä haittavaikutuksia.

### **Taulukko 1. Imdylltran suositeltu annostusaikataulu**

Imdyltra-annos	
Päivä 1	1 mg
Päivä 8	10 mg
Päivä 15 ja sen jälkeen 2 viikon välein	10 mg

### *Suosittelut samanaikaiset lääkevalmisteet*

Imdyltra-hoidon aikana annetaan samanaikaisia lääkevalmisteita sytokiinioireyhtymän riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4) taulukossa 2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

### **Taulukko 2. Päivänä 1 ja päivänä 8 samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet**

Hoitopäivä	Lääkevalmisteet	Anto
Päivä 1 ja päivä 8	Anna 8 mg deksametasonia laskimoon (tai vastaavaa)	Enintään 1 tuntia ennen Imdylltra-infuusiota
	Tavanomaisten hoitosuosittelujen mukaisesti suositellaan antamaan 1 litra natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infusionestettä laskimoon	Välittömästi Imdylltra-infuusion päättymisen jälkeen

### *Imdyltra-hoidon uudelleenaloitus annoksen viivästymisen jälkeen*

Jos Imdyltra-annoksen antaminen viivästyy, hoito on aloitettava uudelleen ja annostusaikatauluun on palattava taulukossa 3 annettujen suositusten mukaisesti. Suositeltuja samanaikaisia lääkevalmisteita annetaan taulukossa 2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

**Taulukko 3. Suositukset Imdylltra-hoidon uudelleenaloituksesta annoksen viivästymisen jälkeen**

<b>Viimeinen annettu annos</b>	<b>Aika viimeisen annoksen antamisesta</b>	<b>Toimenpide<sup>a</sup></b>
1 mg päivänä 1	Enintään 2 viikkoa (≤ 14 vuorokautta)	Anna 10 mg Imdylltraa ja jatka sitten hoitoa suunnitellun annostusaikataulun mukaisesti.
	Yli 2 viikkoa (> 14 vuorokautta)	Anna 1 mg Imdylltraa. Jos potilas sietää sen, suurena annos 10 mg:aan viikon kuluttua. Jatka sitten hoitoa suunnitellun annostusaikataulun mukaisesti.
10 mg päivänä 8	Enintään 3 viikkoa (≤ 21 vuorokautta)	Anna 10 mg Imdylltraa ja jatka sitten hoitoa suunnitellun annostusaikataulun mukaisesti.
	Yli 3 viikkoa (> 21 vuorokautta)	Anna 1 mg Imdylltraa. Jos potilas sietää sen, suurena annos 10 mg:aan viikon kuluttua. Jatka sitten hoitoa suunnitellun annostusaikataulun mukaisesti.
10 mg päivänä 15 ja sen jälkeen 2 viikon välein	Enintään 4 viikkoa (≤ 28 vuorokautta)	Anna 10 mg Imdylltraa ja jatka sitten hoitoa suunnitellun annostusaikataulun mukaisesti.
	Yli 4 viikkoa (> 28 vuorokautta)	Anna 1 mg Imdylltraa. Jos potilas sietää sen, suurena annos 10 mg:aan viikon kuluttua. Jatka sitten hoitoa suunnitellun annostusaikataulun mukaisesti.

<sup>a</sup> Anna suositellut samanaikaiset lääkevalmisteet ennen Imdylltra-infuusiota ja sen jälkeen päivänä 1 ja päivänä 8 ja seuraa potilaita asianmukaisesti (ks. taulukko 2).

#### Annosmuutokset ja haittavaikutusten hoito

Imdylltra-annoksen pienentämistä ei suositella.

Ks. sytokiinioireyhtymän hoitoa koskevat suositukset taulukosta 4, ICANS-oireyhtymän hoitoa koskevat suositukset taulukosta 5 ja muiden haittavaikutusten hoitoa koskevat suositukset taulukosta 6.

#### *Sytokiinioireyhtymä (CRS)*

Sytokiinioireyhtymä diagnosoidaan kliinisen oireiston perusteella (ks. kohta 4.4). Muut kuumeen, hypoksian ja hypotension syyt on arvioitava ja hoidettava. Jos sytokiinioireyhtymää epäillään, se on hoidettava taulukossa 4 annettujen suositusten mukaisesti. Potilaita, joille kehittyy 2. tai korkeamman asteen sytokiinioireyhtymä (esim. nesteytykseen reagoimaton hypotensio tai lisähappea vaativa hypoksia), on seurattava sytokiinioireyhtymän oireiden ja löydösten, kuten kuumeen, hypotension ja hypoksian, varalta pulssioksimetrillä tai tarpeen mukaan sydämen telemetrian avulla. Vaikean tai henkeä uhkaavan sytokiinioireyhtymän tapauksessa suositellaan IL-6-vasta-ainehoitoa, esimerkiksi tosilitsumabia, ja tukihoitoa antamista tehohoitoyksikössä (teho-osastolla).

**Taulukko 4. Suositukset sytokiinioireyhtymän vaikeusasteluokituksesta, annosmuutoksista ja hoidosta<sup>a</sup>**

Sytokiini-oireyhtymän vaikeusaste	Määrittävät oireet	Imdylltra-annoksen muuttaminen	Hoito
1. aste	Oireet vaativat vain oireenmukaista hoitoa (esim. kuume $\geq 38$ °C, ei hypotensiota tai hypoksiaa).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keskeytä Imdylltra-hoito, kunnes oireet häviävät, ja jatka sen jälkeen Imdylltra-hoitoa seuraavasta aikataulun mukaisesta annoksesta<sup>b</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anna kuumelääkitystä (esim. parasetamolia) oireenmukaisesti.</li> <li>Harkitse deksametasonin<sup>c</sup> (tai vastaavan) antamista 4–10 mg:n annoksena suun kautta tai laskimoon.</li> </ul>
2. aste	<p>Oireet vaativat kohtalaisia interventioita ja reagoivat niihin.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kuume <math>\geq 38</math> °C</li> <li>hypotensio, joka korjautuu nestehoidolla eikä vaadi vasopressoreita, ja/tai hypoksia, joka vaatii happihoitoa pienivirtauksisilla happiviiksillä tai hapen antamista kasvojen lähellä (<i>blow-by</i>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keskeytä Imdylltra-hoito, kunnes oireet häviävät, ja jatka sen jälkeen Imdylltra-hoitoa seuraavasta aikataulun mukaisesta annoksesta<sup>b</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sairaalahoitoa ja kuumeen, hypotension ja hypoksian seuraamista pulssioksimetrillä tai tarpeen mukaan sydämen telemetrian avulla suositellaan.</li> <li>Anna kuumelääkitystä (esim. parasetamolia) oireenmukaisesti.</li> <li>Anna lisähapetta ja laskimonsisäistä nestehoitoa tarpeen mukaan.</li> <li>Harkitse deksametasonin<sup>c</sup> (tai vastaavan) antamista 8 mg:n annoksena suun kautta tai laskimoon.</li> <li>Harkitse tosilitsumabin (tai vastaavan) antamista.</li> </ul> <p>Kun hoitoa jatketaan seuraavasta suunnitellusta annoksesta, potilasta on seurattava lääkärin harkinnan mukaan asianmukaisessa terveydenhuollon toimintayksikössä<sup>b</sup>.</p>

Sytokiini-oireyhtymän vaikeusaste	Määrittävät oireet	Imdylltra-annoksen muuttaminen	Hoito
3. aste	<p>Vaikeat oireet, eli kuume <math>\geq 38</math> °C ja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hemodynaaminen epävakaas, joka vaatii vasopressoria (vasopressiinin kanssa tai ilman)</li> </ul> <p>ja/tai</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>paheneva hypoksia tai hengitysvaikeus, joka vaatii happihoitoa suurivirtauksilla happiviiksillä (<math>&gt; 6</math> l/min happea) tai happimaskilla.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keskeytä Imdylltra-hoito, kunnes oireet häviävät, ja jatka sen jälkeen Imdylltra-hoitoa seuraavasta aikataulun mukaisesta annoksesta<sup>b</sup>.</li> <li>Jos 3. asteen tapahtumat uusiutuvat, lopeta Imdylltra-hoito pysyvästi.</li> </ul>	<p>2. asteen hoidon lisäksi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Intensiivistä seurantaa, esim. tehohoitoa, suositellaan.</li> <li>Anna deksametasonia<sup>c</sup> (tai vastaavaa) enintään kolme 8 mg:n annosta laskimoon 8 tunnin välein.</li> <li>Vasopressoritukea tarpeen mukaan.</li> <li>Suurivirtauksista happihoitoa tarpeen mukaan.</li> <li>Tosilitsumabia (tai vastaavaa) suositellaan.</li> <li>Ennen seuraavaa annosta anna samanaikaiset lääkevalmisteet päivää 1 ja päivää 8 koskevien suositusten mukaisesti (ks. taulukko 2).</li> </ul> <p>Kun hoitoa jatketaan seuraavasta suunnitellusta annoksesta, potilasta on seurattava lääkärin harkinnan mukaan asianmukaisessa terveydenhuollon toimintayksikössä<sup>b</sup>.</p>
4. aste	<p>Henkeä uhkaavat oireet, eli kuume <math>\geq 38</math> °C ja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hemodynaaminen epävakaas, joka vaatii useita vasopressoreita (vasopressiini pois lukien)</li> </ul> <p>ja/tai</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>happihoidosta huolimatta paheneva hypoksia tai hengitysvaikeus, joka vaatii ylipainehengityshoitoa.</li> </ul>	Lopeta Imdylltra-hoito pysyvästi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tehohoito.</li> <li>Hoidetaan kuten 3. aste.</li> </ul>

<sup>a</sup> Sytokiinioireyhtymän luokitus perustuu *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) konsensuskriteereihin (2019).

<sup>b</sup> Suositukset Imdylltra-hoidon uudelleenaloituksesta annoksen viivästymisen jälkeen, ks. taulukko 3.

<sup>c</sup> Steroidiannosta pienennetään vähitellen tavanomaisten hoitosuositusten mukaisesti.

### *Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksinen oireyhtymä (ICANS)*

Potilaita on seurattava ICANS-oireyhtymän oireiden ja löydösten varalta. Neurologisten oireiden muut syyt on suljettava pois. Jos neurologiset oireet ovat vaikeita tai henkeä uhkaavia, on annettava tehohoitoa. Jos ICANS-oireyhtymää epäillään, se on hoidettava taulukossa 5 annettujen suositusten mukaisesti.

**Taulukko 5. Suositukset immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisen oireyhtymän vaikeusasteluokituksista, annosmuutoksista ja hoidosta<sup>a</sup>**

<b>ICANS:n vaikeusaste<sup>a</sup></b>	<b>Määrittävät oireet</b>	<b>Imdylltra-annoksen muuttaminen</b>	<b>Hoito</b>
1. aste	ICE-pisteet 7–9 <sup>b</sup> , ei alentunutta tajunnantaso.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Keskeytä Imdylltra-hoito, kunnes ICANS-oireyhtymä häviää, ja jatka sen jälkeen Imdylltra-hoitoa seuraavasta aikataulun mukaisesta annoksesta<sup>c</sup>.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tukihoito.</li></ul>
2. aste	ICE-pisteet 3–6 <sup>b</sup> ja/tai lievä uneliaisuus, havahtuu puhuteltaessa.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Keskeytä Imdylltra-hoito, kunnes ICANS-oireyhtymä häviää, ja jatka sen jälkeen Imdylltra-hoitoa seuraavasta aikataulun mukaisesta annoksesta<sup>c</sup>.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tukihoito.</li><li>• Deksametasonia<sup>d</sup> (tai vastaavaa) 8–10 mg:n annoksena suun kautta tai laskimoon.</li><li>• Jos oireet pahenevat, toista deksametasonin anto 12 tunnin välein tai anna metyyliprednisolonia<sup>d</sup> (tai vastaavaa) 1 mg/kg laskimoon 12 tunnin välein.</li><li>• Seuraa neurologisia oireita ja harkitse neurologin ja muiden erikoislääkärin konsultaatiota lisäarviointia ja hoitoa varten.</li><li>• Seuraa potilasta lääkärin harkinnan mukaan seuraavan Imdylltra-annoksen jälkeen<sup>c</sup>.</li></ul>

ICANS:n vaikeusaste <sup>a</sup>	Määrittävät oireet	Imdylltra-annoksen muuttaminen	Hoito
3. aste	ICE-pisteet 0–2 <sup>b</sup> ja/tai tajunnantaso alentunut niin, että herää vain kosketuksesta, ja/tai mikä tahansa kliininen kohta (fokaalinen tai yleistynyt), joka häviää nopeasti  tai  EEG:ssä näkyvät eikouristukselliset kohtaukset, jotka häviävät hoitotoimenpiteellä, ja/tai neurokuvantamisessa näkyvä fokaalinen tai paikallinen turvotus.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keskeytä Imdylltra-hoito, kunnes ICANS-oireyhtymä häviää, ja jatka sitten Imdylltra-hoitoa seuraavasta aikataulun mukaisesta annoksesta<sup>c</sup>.</li> <li>• Jos ICANS-oireyhtymä ei lievene <math>\leq 1</math>. asteeseen 7 vuorokauden kuluessa, lopeta Imdylltra-hoito pysyvästi.</li> <li>• Jos 3. asteen tapahtumat uusiutuvat, lopeta hoito pysyvästi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensiivistä seurantaa, esim. tehohoitoa, suositellaan.</li> <li>• Harkitse mekaanista ventilaatiota hengitysteiden suojaamiseksi. Deksametasonia<sup>d</sup> (tai vastaavaa) 10 mg:n annoksena laskimoon 6 tunnin välein tai metyyliiprednisolonia<sup>d</sup> (tai vastaavaa) 1 mg/kg laskimoon 12 tunnin välein.</li> <li>• Harkitse neurokuvantamisen (TT tai MK) toistamista 2–3 vuorokauden välein, jos potilaalla on pitkäkestoista <math>\geq 3</math>. asteen neurotoksisuutta.</li> <li>• Seuraa potilasta lääkärin harkinnan mukaan seuraavan Imdylltra-annoksen jälkeen<sup>c</sup>.</li> </ul>
4. aste	ICE-pisteet 0 <sup>b</sup> (potilas ei ole heräteltävissä eikä ICE-arviointia voida tehdä) ja/tai stupor tai kooma ja/tai henkeä uhkaava pitkittynyt kohta (> 5 minuuttia) tai toistuvia kliinisiä tai sähköisesti todettavia kohtauksia, jotka eivät välillä korjaudu lähtötilanteeseen, ja/tai neurokuvantamisessa näkyvä diffuusi aivoturvotus, deserebraatio- tai dekortikaatio-rigiditeetti tai näköhermon nystyn turvotus, kuudennen aivohermon halvaus tai Cushingin triadi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopeta Imdylltra-hoito pysyvästi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tehohoito.</li> <li>• Harkitse mekaanista ventilaatiota hengitysteiden suojaamiseksi.</li> <li>• Suuriannoksinen kortikosteroidihoito, esim. metyyliiprednisoloni<sup>d</sup> 1 000 mg/vrk pienempiin annoksiin jaettuna 3 vuorokauden ajan laskimoon.</li> <li>• Harkitse neurokuvantamisen (TT tai MK) toistamista 2–3 vuorokauden välein, jos potilaalla on pitkäkestoista <math>\geq 3</math>. asteen neurotoksisuutta.</li> <li>• Kouristuksellinen status epilepticus hoidetaan paikallisten hoito-ohjeiden mukaisesti.</li> </ul>

<sup>a</sup> ICANS-oireyhtymän luokitus perustuu *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) -yhdistyksen konsensuskriteereihin (2019).

<sup>b</sup> Jos potilas on heräteltävissä ja immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvän enkefalopatian (ICE) arviointi voidaan tehdä, arvioi: orientaatio (tietää vuoden, kuukauden, paikkakunnan, sairaalan = 4 pistettä); nimeäminen (nimeää 3 esinettä, esim. osoittaa kelloa, kynää, nappia = 3 pistettä); kehotusten noudattaminen (esim. ”näytä minulle 2 sormea” tai ”sulje silmäsi ja näytä kieltä” = 1 piste); kirjoittaminen (kykenee kirjoittamaan

tavanomaisen virkkeen = 1 piste); ja tarkkaavuus (luettele numeroita takaperin 100:sta kymmenen numeron välein = 1 piste). Jos potilas ei ole heräteltävissä eikä ICE-arviointia voida tehdä (4. asteen ICANS-oireyhtymä) = 0 pistettä.

<sup>c</sup> Suositukset Imdylltra-hoidon uudelleenaloituksesta annoksen viivästymisen jälkeen, ks. taulukko 3.

<sup>d</sup> Steroidiannosta pienennetään vähitellen tavanomaisten hoitosuosituksen mukaisesti.

TT = tietokonetomografia; EEG = aivosähkökäyrä; MK = magneettikuvaus

### *Neutropenia ja muut haittavaikutukset*

Neutropenia ja muut haittavaikutukset hoidetaan taulukossa 6 annettujen ohjeiden mukaisesti.

### **Taulukko 6. Suositukset Imdylltra-hoidon keskeyttämisestä muiden haittavaikutusten hoidon ajaksi<sup>a,b</sup>**

<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Vaikeusaste<sup>a</sup></b>	<b>Annosmuutos<sup>b</sup></b>
Neutropenia (ks. kohta 4.4)	1. ja 2. aste	Hoitoa ei tarvitse keskeyttää.
	3. aste	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keskeytä Imdylltra-hoito vähintään 3 vuorokauden ajaksi ja kunnes haittatapahtuma on lievittynyt <math>\leq</math> 2. asteeseen ja jatka sitten Imdylltra-hoitoa.</li> </ul> Harkitse granulosityttikasvutekijähoitoa (G-CSF).
	4. aste	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keskeytä Imdylltra-hoito vähintään 3 vuorokauden ajaksi ja kunnes haittatapahtuma on lievittynyt <math>\leq</math> 2. asteeseen ja jatka sitten Imdylltra-hoitoa.</li> <li>Jos haittatapahtuma jatkuu <math>&gt;</math> 7 vuorokauden ajan tai 4. asteen haittatapahtuma uusiutuu, lopeta Imdylltra-hoito pysyvästi.</li> </ul> Harkitse granulosityttikasvutekijähoitoa (G-CSF).
Maksatoksisuus (ks. kohta 4.4) <sup>c</sup>	3. aste Suurentunut ALAT-, ASAT- tai bilirubiiniarvo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keskeytä Imdylltra-hoito, kunnes haittatapahtuma on lievittynyt <math>\leq</math> 1. asteeseen.</li> </ul>
	4. aste Suurentunut ALAT-, ASAT- tai bilirubiiniarvo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta Imdylltra-hoito pysyvästi.</li> </ul>
	ASAT tai ALAT $>$ $3 \times$ ULN ja kokonaisbilirubiini $>$ $2 \times$ ULN, kun muita syitä suurentumiselle ei ole	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta Imdylltra-hoito pysyvästi.</li> </ul>

Haittavaikutukset	Vaikeusaste <sup>a</sup>	Annosmuutos <sup>b</sup>
Muut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8)	3. tai 4. aste	<p>Keskeytä Imdylltra-hoito, kunnes haittavaikutus lievittyy <math>\leq 1</math>. asteeseen tai lähtötasolle.</p> <p>Harkitse hoidon pysyvää lopettamista, jos haittavaikutus ei häviä 28 vuorokauden kuluessa.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Harkitse hoidon pysyvää lopettamista 4. asteen haittatapahtumien kohdalla.</li> </ul>

<sup>a</sup> Vaikeusaste perustuu *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) -haittatapahtumakriteerien versioon 5.0.

<sup>b</sup> Suositukset Imdylltra-hoidon uudelleenaloituksesta annoksen viivästymisen jälkeen, ks. taulukko 3.

<sup>c</sup> Jos potilaan maksaentsyymi-arvot ovat suurentuneet lähtötilanteessa, maksatoksisuutta tulee arvioida sen perusteella, kuinka moninkertaisia lähtöarvot ovat.

ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaattiaminotransferaasi; ULN = normaalialueen yläraja

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Iäkkäiden ( $\geq 65$ -vuotiaiden) potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla vain vähän tietoja. Imdylltraa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annossuosituksia ei voida antaa keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Imdylltraa ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annossuosituksia ei voida antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaistautia sairastaville potilaille.

#### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Imdylltraa pediatrialle potilaille pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon.

### Antotapa

Imdylltra annetaan laskimoon.

Imdylltra saatetaan käyttökuntoon (kuiva-aine liuotetaan) ja sitten laimennetaan edelleen ennen antamista infuusiona laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteeseen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Esilääkitykseen käytettävää infuusioletkua voidaan käyttää Imdylltran antoon. Infuusioletku on huuhdeltava samanaikaisten lääkevalmisteiden ja Imdylltran antamisen välillä.

Koko Imdylltra-annos annetaan 1 tunnin kestoisena laskimoinfuusiona infuusiopumpulla tasaisella virtausnopeudella, ks. taulukko 7. Pumpun on oltava ohjelmoitava ja lukittava, se ei saa olla elastomeerinen ja siinä on oltava hälytin.

Infuusioletku esitäytetään natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionesteellä TAI valmiilla Imdylltra-infuusioliuoksella.

Imdylltra-infuusion päätyttyä infuusioletkua on huuhdeltava 3–5 minuutin ajan natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionesteellä.

#### Taulukko 7. Tarlatamabin anto-ohjeet

Laskimoon annettavan valmisteen (250 ml) infuusion kesto	Infuusionopeus (ml/tunti)
1 tunti	250 ml/tunti

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja erännumero dokumentoitava selkeästi.

##### Sytokiinioireyhtymä (CRS)

Tarlatamabin annon yhteydessä on esiintynyt sytokiinioireyhtymää, mukaan lukien henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtaneita tapahtumia, ks. kohta 4.8. Sytokiinioireyhtymään voi liittyä kuumeen, hypotension, hypoksian, väsymyksen, takykardian, päänsäryn, vilunväristysten, pahoinvoinnin ja oksentelun kaltaisia oireita.

Potilaille ja potilaista huolehtiville henkilöille on kerrottava, että sytokiinioireyhtymä voi kehittyä terveydenhuollon toimintayksiköstä lähdön jälkeen, ja heitä on ohjeistettava hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos mitä tahansa sen merkeistä tai oireista ilmenee.

Tarlatamabia on annettava terveydenhuollon toimintayksikössä, jossa on valmiudet sytokiinioireyhtymän seurantaan ja hoitoon. Ennen infuusioiden aloittamista on varmistettava, että potilas on euvoleeminen. Potilaita on seurattava huolellisesti sytokiinioireyhtymän oireiden ja löydösten varalta tarlatamabihoidon aloitusvaiheessa. Sytokiinioireyhtymän riskin pienentämiseksi on tärkeää, että tarlatamabihoido aloitetaan taulukossa 1 suositellulla aloitusannoksella.

Sytokiinioireyhtymän hoidossa on noudatettava taulukossa 4 annettuja suosituksia.

##### Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksinen oireyhtymä (ICANS)

Tarlatamabin annon yhteydessä on esiintynyt ICANS-oireyhtymää, mukaan lukien henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtaneita tapahtumia, ks. kohta 4.8. ICANS-oireyhtymä voi kehittyä useita viikkoja tarlatamabin annon jälkeen. ICANS-oireyhtymään liittyviä haittavaikutuksia voivat olla esimerkiksi päänsärky, enkefalopatia, sekavuus, delirium, kohtaus, ataksia, neurotoksisuus ja vapina. Potilaita on seurattava huolellisesti ICANS-oireyhtymän oireiden ja löydösten varalta tarlatamabihoidon aikana.

Potilaille ja potilaista huolehtiville henkilöille on kerrottava, että ICANS-oireyhtymä voi kehittyä terveydenhuollon toimintayksiköstä lähdön jälkeen, ja heitä on ohjeistettava hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos mitä tahansa sen merkkejä tai oireita ilmenee.

ICANS-oireyhtymän hoidossa on noudatettava taulukossa 5 annettuja suosituksia.

### Neutropenia

Tarlatamabin annon yhteydessä on esiintynyt neutropeniaa, ks. kohta 4.8. Potilaita on seurattava huolellisesti neutropenian oireiden ja löydösten varalta tarlatamabihoidon aikana.

Neutropenian hoidossa on noudatettava taulukossa 6 annettuja suosituksia.

### Infektiot

Tarlatamabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia infektiota, myös henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtaneita infektiota. Yleisimpiä infektiota ovat olleet keuhkokuume, virtsatieinfektio, COVID-19, ylähengitystieinfektio, hengitystieinfektio, hiivasieni-infektio, sammas ja nenänielutulehdus.

Potilaita on seurattava infektioiden oireiden ja löydösten varalta ennen tarlatamabihoitoa ja sen aikana.

### Yliherkkyys

Tarlatamabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu yliherkkyysreaktioita, myös harvinaisia vaikeasteisia tapahtumia. Yliherkkyuden kliinisiä oireita ja löydöksiä voivat olla esimerkiksi ihottuma ja bronkospasmi. Potilaita on seurattava yliherkkyuden oireiden ja löydösten varalta tarlatamabihoidon aikana, ja hoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan. Tarlatamabihoidon keskeyttämistä tai pysyvää lopettamista on harkittava vaikeusasteen perusteella, ks. muiden haittavaikutusten hoito-ohjeet taulukosta 6.

### Maksatoksisuus

Tarlatamabin annon yhteydessä on esiintynyt maksaentsyymiarvojen suurentumista. Maksaentsyymiarvojen suurentumista voi esiintyä samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa tai ilman sitä.

Maksaentsyymejä ja bilirubiinia on seurattava ennen tarlatamabihoitoa ja kliinisen tarpeen mukaan. Mahdollisten toksisuuksien hoidossa on noudatettava taulukossa 6 annettuja suosituksia.

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaudesta ennen tarlatamabihoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan viimeisen tarlatamabiannoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,04 mg polysorbaatti 80:tä per 1 mg:n injektio-pullo ja 0,2 mg per 10 mg:n injektio-pullo. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Tarlatamabihoidon aloittaminen aiheuttaa ohimenevää sytokiinien vapautumista, joka saattaa vähentää CYP450-entsyymien toimintaa ja suurentaa altistusta samanaikaisesti käytetyille CYP-substraateille. Jos potilas saa samanaikaisesti CYP450:n substraatteja, etenkin sellaisia, joiden terapeuttinen indeksi on kapea, häntä on seurattava tunnettujen

haittatapahtumien varalta. Samanaikaisesti käytetyn lääkevalmisteen annosta on tarvittaessa muutettava.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä tarlatamabihoidon aikana ja 2 kuukauden ajan tarlatamabihoidon päättymisen jälkeen.

##### Raskaus

Tarlatamabin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole saatavilla tietoja.

Hiirillä tehdyssä lisääntymistoksisuustutkimuksessa, jossa käytettiin hiiriperäistä korvaavaa molekyyliä muS757, todettiin muS757:n kulkeutuvan istukan läpi (ks. kohta 5.3). Vaikutusmekanisminsa ja tarlatamabialtistuksen jälkeen mahdollisesti kehittyvien haittavaikutusten (kuten sytokiinioireyhtymän) perusteella raskaana oleville naisille annettu tarlatamabi voi vahingoittaa sikiötä (ks. kohta 5.1).

Tarlatamabin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaudesta ennen tarlatamabihoidon aloittamista.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö tarlatamabi ihmisillä äidinmaitoon. Koska monet lääkevalmisteet, mukaan lukien vasta-aineet, voivat erittyä ihmisillä äidinmaitoon, imettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava tarlatamabihoidon ajaksi ja vähintään 2 kuukauden ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

##### Hedelmällisyys

Tarlatamabin vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tarlatamabi-infusion jälkeen voi esiintyä ICANS-oireyhtymään liittyviä neurologisia tapahtumia, joten tarlatamabilla voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos neurologisia oireita ilmenee, potilaita on kehoitettava välttämään autolla ajamista ja vaarallisia työtehtäviä tai aktiviteetteja, kuten raskaiden tai mahdollisesti vaarallisten koneiden käyttämistä, kunnes oireet ovat hävinneet.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Imdylltra-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 473 potilaalla, joilla oli pienisoluinen keuhkosityöpä (SCLC) ja jotka saivat tarlatamabin 10 mg:n tavoiteannoksen monoterapiana kliinisissä tutkimuksissa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat sytokiinioireyhtymä (56,7 %), vähentynyt ruokahalu (36,4 %), kuume (31,9 %), makuhäiriö (31,3 %), ummetus (30,4 %), anemia (30,0 %), väsymys (29,8 %), pahoinvointi (24,9 %), heikkous (19,0 %), neutropenia (16,9 %), hyponatremia (16,7 %), päänsärky (16,3 %) ja lymfopenia (15,6 %).

Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat sytokiinioireyhtymä (19,7 %) ja kuume (4,7 %).

## Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutusten yleisyydet perustuvat yhden vaiheen 1 tutkimuksen, yhden vaiheen 2 tutkimuksen ja yhden vaiheen 3 tutkimuksen yhdistettyihin tietoihin 473 potilaasta. Altistuksen mediaanikesto oli 18,0 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–175,1 viikkoa).

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyydsuokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 8. Haittavaikutukset**

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Kaikki asteet	$\geq 3$ . aste
Veri ja imukudos	Anemia	Hyvin yleinen	Yleinen
	Neutropenia <sup>a, c</sup>	Hyvin yleinen	Yleinen
	Lymfopenia <sup>b</sup>	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Trombosytopenia	Yleinen	Melko harvinainen
	Leukopenia	Yleinen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ummetus	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Oksentelu	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Ripuli	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Väsymys	Hyvin yleinen	Yleinen
	Heikkous	Hyvin yleinen	Yleinen
	Vilunväristykset	Yleinen	Ei ilmoitettu
Immuunijärjestelmä	Sytokiinioireyhtymä <sup>c</sup>	Hyvin yleinen	Yleinen
Tutkimukset	Alentunut paino	Hyvin yleinen	Yleinen
	Suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo	Hyvin yleinen	Yleinen
	Suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo	Yleinen	Yleinen
	Pienentynyt valkosolumäärä	Yleinen	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Vähentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	Yleinen
	Hyponatremia	Hyvin yleinen	Yleinen
	Hypokalemia	Hyvin yleinen	Yleinen
	Hypomagnesemia	Yleinen	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky	Yleinen	Ei ilmoitettu

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Kaikki asteet	≥ 3. aste
Hermosto	Makuhäiriö	Hyvin yleinen	Ei ilmoitettu
	Päänsärky	Hyvin yleinen	Ei ilmoitettu
	Heitehuimaus	Yleinen	Ei ilmoitettu
	Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksinen oireyhtymä <sup>c</sup>	Yleinen	Melko harvinainen
	Vapina	Yleinen	Ei ilmoitettu
	Neurotoksisuus	Melko harvinainen	Ei ilmoitettu
	Kohtaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Ataksia	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Enkefalopatia	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Psykkiset häiriöt	Sekavuustila	Yleinen	Melko harvinainen
	Delirium	Yleinen	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudokset	Kutina	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Ihottuma	Yleinen	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hypotensio	Yleinen	Yleinen
	Hypertensio	Yleinen	Yleinen

<sup>a</sup> Sisältää pienentyneen neutrofilimäärän.

<sup>b</sup> Sisältää pienentyneen lymfosyyttimäärän.

<sup>c</sup> Lisätietoja on kohdassa ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset”.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

##### *Sytokiinioireyhtymä (CRS)*

Kliinisissä tutkimuksissa, joiden yhdistetyt turvallisuustiedot kattoivat 473 SCLC-potilasta, jotka saivat Imdylltra-valmistetta 1 mg ensimmäisenä annoksena ja 10 mg toisena ja myöhemminä annoksina, sytokiinioireyhtymää esiintyi 56,7 %:lla potilaista: 39,3 %:lla esiintyi 1. asteen, 15,4 %:lla 2. asteen, 1,7 %:lla 3. asteen ja 0,2 %:lla 4. asteen tapahtumia. Vakavia sytokiinioireyhtymän tapahtumia raportoitiin 19,7 %:lla potilaista. Ensimmäisen Imdylltra-annoksen jälkeen minkä tahansa vaikeusasteen sytokiinioireyhtymää esiintyi 41,4 %:lla potilaista ja toisen annoksen jälkeen 34,0 %:lla potilaista. Suurin osa sytokiinioireyhtymän tapahtumista kehittyi kahden ensimmäisen annoksen jälkeen, ja 8,5 %:lle potilaista sytokiinioireyhtymä kehittyi kolmannen annoksen jälkeen tai myöhemmin. Päivänä 1 annetun infuusion jälkeen 13,7 %:lla potilaista ilmeni ≥ 2. asteen sytokiinioireyhtymä. Päivänä 8 annetun infuusion jälkeen 4,4 %:lla potilaista ilmeni ≥ 2. asteen sytokiinioireyhtymä. Mediaaniaika viimeisimmästä Imdylltra-annoksesta sytokiinioireyhtymän ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 15,9 tuntia (vaihteluväli: 9,0–26,5 tuntia). Niiden 1. asteen tapahtumien osalta, jotka etenivät 2. tai korkeamman asteen tapahtumiksi, mediaaniaika 1. asteen tapahtumasta 2. tai korkeamman asteen tapahtumiin oli 22,1 tuntia (kvartiiliväli: 8,5–31,6 tuntia). Sytokiinioireyhtymä johti tarlatamabihoidon keskeyttämiseen ja/tai annoksen muuttamiseen 2,1 %:lla potilaista ja hoidon lopettamiseen 0,6 %:lla potilaista.

Kuolemaan johtaneita sytokiinioireyhtymätapauksia on ilmoitettu myyntiin tulon jälkeisessä käytössä.

Sytokiinioireyhtymän kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

### *Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksinen oireyhtymä (ICANS)*

Tarlatamabi voi aiheuttaa ICANS-oireyhtymän, mukaan lukien henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia tapahtumia.

Kliinisissä tutkimuksissa, joiden yhdistetyt turvallisuustiedot kattoivat 473 SCLC-potilasta, jotka saivat Imdylltraa 10 mg:n annoksena, ICANS-oireyhtymää raportoitiin 4,7 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäisestä Imdylltra-annoksesta ICANS-oireyhtymän ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 9,0 vuorokautta (kvartiiliväli: 2–13 vuorokautta). Mediaaniaika ICANS-oireyhtymän häviämiseen oli 4 vuorokautta (kvartiiliväli: 2–8 vuorokautta).

ICANS-oireyhtymän kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

### *Neutropenia*

Kliinisissä tutkimuksissa, joiden yhdistetyt turvallisuustiedot kattoivat 473 SCLC-potilasta, jotka saivat Imdylltraa 10 mg:n annoksena, neutropeniaa esiintyi 16,9 %:lla potilaista ja 3. tai 4. asteen neutropeniatapahtumia 8,2 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäisestä Imdylltra-annoksesta neutropenian ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 43 vuorokautta (vaihteluväli: 29–109 vuorokautta). Hoidon keskeyttämiseen johtanutta neutropeniaa esiintyi 3,2 %:lla potilaista, mutta hoitoa ei lopetettu yhdessäkään tapauksessa. Kuusi prosenttia potilaista tarvitsi G-CSF-hoitoa.

Neutropenian kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Kliinisissä tutkimuksissa arvioidut annokset ovat olleet enimmillään 100 mg 2 viikon välein ja 200 mg 3 viikon välein. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava tiiviisti haittavaikutusten oireiden tai löydösten varalta, oireenmukaista hoitoa on annettava ja tukitoimiin on ryhdyttävä tarpeen mukaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, muut monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FX33

#### Vaikutusmekanismi

Tarlatamabi on bispesifinen delta-tyypin ligandiin 3 (DLL3) kohdennettu CD3-T-solujen sitoja, joka sitoutuu kasvainsolujen pinnalla ilmentyvään DLL3:een ja T-solujen pinnalla ilmentyvään CD3:een. Tarlatamabin bispesifinen sitoutuminen T-soluihin ja DLL3-positiivisiin kasvainsoluihin laukaisee T-solujen aktivaation, tulehdusta edistävien sytokiinien tuotannon ja sytotoksisten proteiinien vapautumisen, mikä johtaa kasvainsolujen uudelleenkohdennettuun hajoamiseen.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

Yhden tarlatamabi-infuusion jälkeen farmakodynaamista vastetta luonnehtivat T-solujen uudelleenjakautuminen ja aktivoituminen sekä ohimenevä sytokiinipitoisuuksien nousu. Perifeeristen T-solujen uudelleenjakautumista (eli T-solujen adheesiota verisuonten endoteeliin ja/tai transmigraatiota kudoksiin) havaittiin 24 tunnin kuluessa päivänä 1 annetusta tarlatamabin 1 mg:n aloitusannoksesta. T-soluarvot pienenivät 6 tunnin kuluessa infuusiosta ja palasivat suurimmalla osalla potilaista lähtöarvoihin ennen seuraavan infuusion antamista päivänä 8.

Seerumin sytokiinien IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$  ja TNF- $\alpha$  pitoisuudet suurenivat ohimenevästi tarlatamabin päivänä 1 annetun ensimmäisen 1 mg:n annoksen jälkeen. Sytokiinien huippupitoisuudet saavutettiin ensimmäisten 2 vuorokauden aikana tarlatamabi-infuusion aloittamisen jälkeen ja palasivat yleensä lähtöarvoihin ennen seuraavan infuusion antamista päivänä 8. Myöhempien hoitokertojen yhteydessä sytokiiniarvojen nousua esiintyi harvemmillä potilailla, ja se oli lievempää verrattuna päivänä 1 annettuun ensimmäiseen infuusioon.

## *Immunogeenisuus*

Lääkevasta-aineita (ADA) havaittiin yleisesti. Lääkevasta-aineiden ei todettu vaikuttavan farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen, mutta tietoja on toistaiseksi vähän.

## Kliininen teho ja turvallisuus

### *DeLLphi-304-tutkimus*

Imdylltran tehoa tutkittiin vaiheen 3 satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa (DeLLphi-304-tutkimus). Tutkimukseen soveltuvilla potilailla oli SCLC, joka oli edennyt yhden platinapohjaisen hoidon jälkeen. Alueilla, joilla platinapohjaisen solunsalpaajahoidon ja PD-(L)1-estäjän yhdistelmä oli tavanomainen systeeminen ensilinjan hoito potilaille, joilla oli diagnosoitu levinnyt sairaus, systeemisen ensilinjan hoidon osana annetun PD-(L)1-estäjähoitoon oli pitänyt epäonnistua tai potilaiden oli pitänyt olla soveltumattomia saamaan PD-(L)1-estäjähoitoa. Lisäksi potilaiden *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) -toimintakykyluokan piti olla 0–1, ja heillä piti olla vähintään yksi mitattavissa oleva leesio kiinteiden kasvainten vastearviointikriteerien (RECIST v1.1) mukaan. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli oireita aiheuttavia aivometastaaseja tai aktiivinen immuunipuutos.

Kaikkiaan 509 potilasta otettiin tutkimukseen ja satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Imdylltraa tai tavanomaista solunsalpaajahoidoa. 254 potilasta satunnaistettiin saamaan Imdylltraa 1 mg:n aloitusannoksena syklin 1 päivänä 1, minkä jälkeen he saivat 10 mg:n annoksen päivinä 8 ja 15 ja sitten 2 viikon välein 28 vuorokauden sykleinä, kunnes sairaus eteni tai ilmeni sietämättömiä haittavaikutuksia. Tavanomaisia solunsalpaajia olivat topotekaani (n = 185), lurbinektediini (n = 47) tai amrubisiini (n = 23). Satunnaistaminen ositettiin aiemman PD-(L)1-vasta-ainealtistuksen (kyllä vs. ei), platinaherkkyuden (aika ilman solunsalpaajahoidoa  $\geq 180$  vuorokautta,  $< 180 - \geq 90$  vuorokautta tai  $< 90$  vuorokautta), aivometastaasien (aiemmat tai senhetkiset) (kyllä vs. ei) ja tavanomaisen hoidon (topotekaani/amrubisiini vs. lurbinektediini) mukaan. Hoitoa jatkettiin, kunnes sairaus eteni tai ilmeni sietämättömiä haittavaikutuksia. Kasvainten arvioinnit tehtiin 6 viikon välein ensimmäisten 48 viikon ajan ja sen jälkeen 12 viikon välein.

Tutkimuspopulaation demografiset tiedot ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat seuraavat: mediaani-ikä oli 65 vuotta (vaihteluväli: 20–86 vuotta); 41,3 % oli 65–74-vuotiaita; 10,8 % oli vähintään 75-vuotiaita; 69 % oli miehiä; 57,2 % oli valkoihoisia ja 40,1 % oli aasialaisia; 32 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 67,2 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 1; 91 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa metastaattinen sairaus; 44,8 %:lla oli lähtötilanteessa aivometastaaseja; 35,2 %:lla oli lähtötilanteessa maksametastaaseja. 68,8 % potilaista oli tupakoinut aiemmin, 20,6 % oli tupakoijia ja 10,6 % ei ollut koskaan tupakoinut. Kaikki potilaat olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa platinapohjaista kemoterapiaa (vaihteluväli: 1–3 hoitolinjaa); 97,6 % potilaista oli saanut yhtä aiempaa hoitolinjaa; 70,7 % oli saanut aiempaa PD-(L)1-vasta-ainehoitoa; 223 potilasta (43,8 %) oli ollut ilman

solunsalpaajahoitoa < 90 vuorokauden ajan ensilinjan platinahoidon päättymisen jälkeen ja 286 potilasta (56,2 %) oli ollut ilman solunsalpaajahoitoa ≥ 90 vuorokauden ajan.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselinaika (OS). Tärkeimpiä toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat tutkijan arvioon perustuva etenemättömyysaika (PFS) kiinteiden kasvainten vastearviointikriteerin (RECIST v1.1) mukaan sekä tietyt potilaiden raportoimat tulokset. Muihin päätetapahtumiin sisältyi tutkijan arvioon perustuva kokonaisvasteprosentti (ORR) RECIST v1.1 -kriteerin mukaan.

Potilaiden Imdylltra-hoidon keston mediaani oli 5 sykliä (vaihteluväli: 1–19 sykliä) ja tavanomaisen hoidon mediaani 4 sykliä (vaihteluväli: 1–21 sykliä).

Yhteenveto tehotuloksista on esitetty taulukossa 9 ja kuvassa 1. Kokonaiselinajan seurannan mediaani (95 %:n luottamusväli) oli tarlatamabiryhmässä 11,2 kuukautta (10,4–12,1) ja tavanomaista solunsalpaajahoitoa saaneessa ryhmässä 11,7 kuukautta (10,6–12,3). Etenemättömyysajan seurannan mediaani (95 %:n luottamusväli) oli tarlatamabiryhmässä 11,0 kuukautta (8,5–11,2) ja tavanomaista solunsalpaajahoitoa saaneessa ryhmässä 9,7 kuukautta (8,4–11,1).

**Taulukko 9. SCLC-potilaiden tehotulokset DeLLphi-304-tutkimuksessa**

Tehon parametri	Imdylltra (N = 254)	Tavanomainen hoito (N = 255)
<b>Kokonaiselinaika (OS)</b>		
Kuolemia (%)	111 (43,7)	152 (59,6)
Mediaani <sup>a</sup> kuukausina (95 % CI)	13,6 (11,1–NE)	8,3 (7,010,2)
Vaarasuhde <sup>b</sup> (95 % CI)	0,60 (0,47–0,77)	
p-arvo (ositettu <i>log-rank</i> )	< 0,001	
<b>Etenemättömyysaika (PFS)<sup>c</sup></b>		
Tapahtumia (%)	191 (75,2)	205 (80,4)
Mediaani <sup>a</sup> kuukausina (95 % CI)	4,2 (3,0–4,4)	3,2 (2,9–4,2)
Vaarasuhde <sup>b</sup> (95 %:n CI)	0,72 (0,59–0,88)	
p-arvo (ositettu <i>log-rank</i> )	< 0,001	
<b>Kokonaisvasteprosentti (ORR)<sup>c</sup></b>		
ORR, %	35,0	20,4

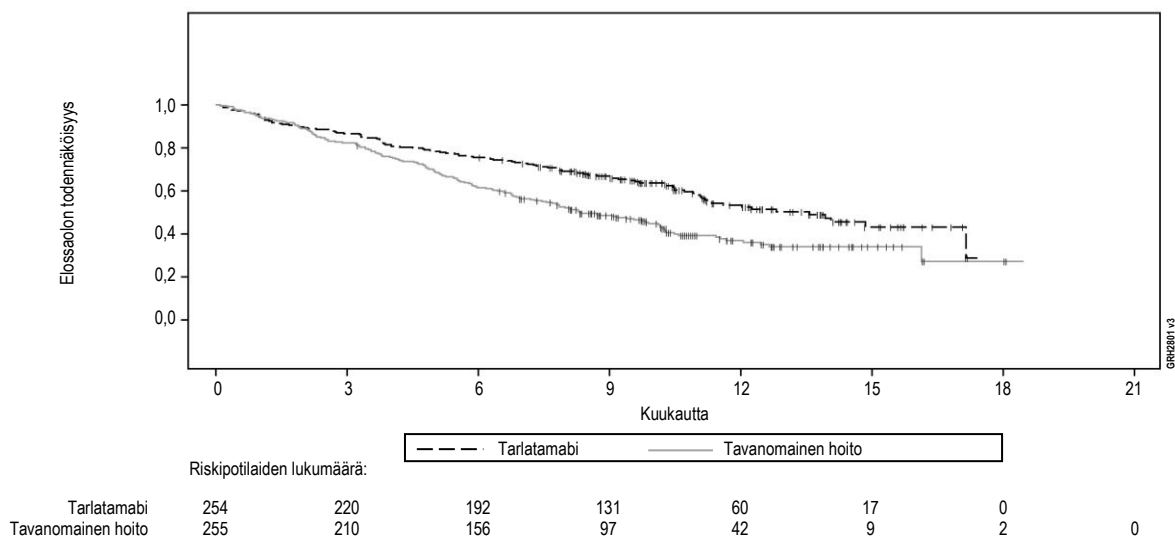
<sup>a</sup> Kaplan-Meier-estimaattien mukaan.

<sup>b</sup> Vaarasuhde perustuu ositettuun Coxin suhteellisen vaaran malliin.

<sup>c</sup> PFS ja ORR perustuvat RECIST v1.1 -kriteerien mukaiseen tutkijan arvioon.

CI = luottamusväli; N = lukumäärä; NE = ei arvioitavissa

**Kuva 1. Kaplan-Meierin käyrä kokonaiselinajasta (hoitoaikeen mukainen analyysijoukko)**



### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tarlatamabin käytöstä pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Aikuisilla tutkittavilla ( $n = 702$ ), joilla oli aiemmin hoidettu levinnyt SCLC, tehtiin tarlatamabin populaatiofarmakokineettisiä analyyseja seerumin tarlatamabipitoisuuksien ajallisen profiilin luonnehtimiseksi laskimoon annon jälkeen, yksilöiden välisen vaihtelun kvantifioimiseksi sekä sen arvioimiseksi, miten yksilökohtaiset kovariaatit vaikuttavat tarlatamabin farmakokineettisiin parametreihin.

Tarlatamabin huippupitoisuus seerumissa ( $C_{max}$ ), jäännöspitoisuus seerumissa ( $C_{trough}$ ) ja seerumin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue vakaassa tilassa ( $AUC_{tau}$ ) suurenevät suhteessa annokseen arvioidulla annosalueella 1–100 mg 2 viikon välein (10-kertainen annos suositeltuun annokseen nähden). Seerumin tarlatamabialtistuksen likimääräinen vakaa tila saavutettiin syklin 2 päivään 15 mennessä.

### Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisellä analyysillä arvioitu sentraalisen jakautumistilavuuden tyypillinen arvo (tutkittavien välinen CV %) on 3,23 l (38 %), ja vakaan tilan jakautumistilavuuden arvo on 8,19 l.

### Biotransformaatio

Tarlatamabin metaboliareittiä ei ole määritetty. Muiden proteiinilääkkeiden tavoin tarlatamabin odotetaan hajoavan pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi katabolisten reittien kautta.

### Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisellä analyysillä arvioitu systeeminen puhdistuma (tutkittavien välinen CV %) oli 0,728 l/vrk (34 %) ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli noin 10,6 vuorokautta tutkittavilla, joilla oli SCLC.

## Erityisryhmät

Tarlatamabin puhdistumassa ei todettu kliinisesti merkittäviä ikään (vaihteluväli: 20–86 vuotta), painoon (vaihteluväli: 35–149 kg), sukupuoleen, rotuun, lievään tai keskivaikeaan munuaisten vajaatoimintaan (eGFR  $\geq$  30 ml/min) tai lievään maksan vajaatoimintaan (kokonaisbilirubiini  $\leq$  normaalialueen yläraja [ULN] ja ASAT  $>$  ULN) perustuvia eroja. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla vain vähän tietoja, ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla lainkaan tietoja.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

#### Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Tarlatamabilla ei ole tehty genotoksisuus- eikä karsinogeenisuustutkimuksia.

#### Hedelmällisyyden heikentyminen

Tarlatamabin vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole arvioitu tutkimuksissa.

#### Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Hiirillä tehdyssä lisääntymistoksisuustutkimuksessa, jossa käytettiin hiiriperäistä korvaavaa molekyyliä muS757, todettiin muS757:n kulkeutuvan istukan läpi, mutta se ei indusoinut alkio- ja sikiötoksisuutta eikä teratogeenisuutta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kuiva-aine

Glutamiinihappo

Sakkarosi

Polysorbaatti 80 (E433)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

#### Liuos (stabilointiliuos)

Sitruunahappomonohydraatti (E330)

Lysiinihydrokloridi

Polysorbaatti 80 (E433)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tunnettuja yhteensopimattomuuksia.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pullo

4 vuotta.

## Laimennettu liuos annettavaksi infuusiona laskimoon (infuusiopussi)

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 28 vuorokauden ajalta 2–8 °C:ssa ja 8 tunnin ajalta 20–25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattamista ja laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Imdylltra-valmisteesta on saatavana kaksi pakkausvaihtoehtoa. Yksi Imdylltra-pakkaus sisältää seuraavat: 1 injektiopullo, jossa kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, ja 2 injektiopulloa liuosta (stabilointiliuosta).

#### IMDYLLTRA 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos

- 1 mg tarlatamabikuiva-ainetta tyyppin 1 lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on elastomeerinen tulppa, alumiinisineti ja irti napsautettava harmaa korkki
- 7 ml liuosta tyyppin 1 lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on elastomeerinen tulppa, alumiinisineti ja irti napsautettava valkoinen korkki

#### IMDYLLTRA 10 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos

- 10 mg tarlatamabikuiva-ainetta tyyppin 1 lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on elastomeerinen tulppa, alumiinisineti ja irti napsautettava oranssi korkki
- 7 ml liuosta tyyppin 1 lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on elastomeerinen tulppa, alumiinisineti ja irti napsautettava valkoinen korkki

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

#### Aseptinen valmistaminen

Infuusioliuoksen valmistamisessa on noudatettava tarkoin aseptista tekniikkaa, sillä tarlatamabi-injektiopullot eivät sisällä antimikrobisia säilytysaineita.

#### Muut ohjeet

- **Kun Imdylltra saatetaan käyttökuntoon, se liuotetaan injektionesteisiin käytettävään veteen. Älä käytä liuosta (stabilointiliuosta) Imdylltra-kuiva-aineen liuottamiseen.** Liuosta (stabilointiliuosta) käytetään infuusiopussin esikäsitteilyyn ennen käyttökuntoon saatetun Imdylltra-valmisteen lisäämistä, jotta estetään Imdylltran adsorptio infuusiopussiin ja infusioletkuun.
- Etyylivinyylisetaatista (EVA), polyolefiinista ja polyvinyylidikloridista (PVC) valmistettujen infuusiopussien on osoitettu olevan yhteensopivia tarlatamabin kanssa mainituissa anto-olosuhteissa.

- Polyolefiinista, PVC:stä ja polyuretaanista valmistettujen infuusioletkujen ja katetrimateriaalien on osoitettu olevan yhteensopivia tarlatamabin kanssa mainituissa anto-olosuhteissa.
- Suljetun siirtojärjestelmän (CSTD) käyttöä ei suositella mahdollisen lääkitysvirheriskin vuoksi. Injektiopullosovittimella varustettujen suljettujen siirtojärjestelmien yhteensopivuutta Imdylltra-valmisteen kanssa ei ole testattu.

### Infuusioliuoksen valmistaminen

#### *Tarlatamabin saattaminen käyttökuntoon*

#### **Taulukko 10. Imdylltra-kuiva-aineen liuottamiseen tarvittava määrä injektionesteisiin käytettävää vettä<sup>a</sup>**

Imdylltra-injektiopullon vahvuus	Imdylltra-kuiva-aineen liuottamiseen tarvittava määrä injektionesteisiin käytettävää vettä	Lopullinen pitoisuus
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

<sup>a</sup> Jokainen injektiopullo on ylitäytetty siten, että siitä voidaan ottaa käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1,1 ml (1 mg:n injektiopullo) tai 4,2 ml (10 mg:n injektiopullo) sen varmistamiseksi, että potilas saa injektiopulloon merkittävää vahvuutta ilmoitettuna pitoisuutena.

1. Siirrä tarvittava määrä injektionesteisiin käytettävää vettä (ks. taulukko 10) tarlatamabi-injektiopulloon, jolloin tarlatamabin lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,9 mg/ml (1 mg:n injektiopullo) tai 2,4 mg/ml (10 mg:n injektiopullo). Suuntaa vesi Imdylltra-injektiopullon sisäseinämää kohti, ei suoraan kylmäkuivattuun jauheeseen.
  - **Älä käytä liuosta (stabilointiliuosta) Imdylltra-kuiva-aineen liuottamiseen.**
2. Pyörittele sisältöä varovasti. **Älä ravista.**
3. Tarkista silmämääräisesti, että liuos on kirkasta tai hieman opalisoivaa ja väritöntä tai kellertävää. **Älä** käytä liuosta, jos se on sameaa tai sisältää hiukkasia.

#### *Imdylltra-infuusiopussin valmisteleminen käyttövalmiiksi*

#### **Taulukko 11. Valmisteluohjeet 1 tunnin infuusiota varten**

Imdylltra-injektiopullon vahvuus	Imdylltra-annos	Infuusiopussista poistettavan natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) - infuusionesteen tilavuus	Infuusiopussiin lisättävän liuoksen (stabilointiliuoksen) tilavuus	Infuusiopussiin lisättävän käyttökuntoon saatetun Imdylltran tilavuus
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Huomautus: eri vahvuisten injektiopullojen lopulliset pitoisuudet EIVÄT ole samat käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

1. Käytä 250 ml:n esitäytettyä infuusiopussia, jossa on natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä.
2. Vedä poistettava määrä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä esitäytetystä infuusiopussista ja hävitä se (ks. taulukko 11). Infuusiopussin mahdollisesta ylitäytöstä ei tarvitse välittää.
3. Lisää liuos (stabilointiliuos).
  - Esikäsittele infuusiopussi siirtämällä 13 ml liuosta (stabilointiliuosta) natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä sisältävään infuusiopussiin.
  - Sekoita pussin sisältö varovasti, jotta vältetään vaahtoaminen. **Älä ravista.**

4. Lisää käyttökuntoon saatettu Imdylltra.
  - Siirrä tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua Imdylltraa stabiloituun infuusiopussiin, joka sisältää natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä ja liuosta (stabilointiliuosta). Ks. taulukko 11.
  - Sekoita pussin sisältö varovasti, jotta vältetään vaahtoaminen. **Älä ravista.**
5. Poista infuusiopussista ilma tyhjällä ruiskulla, jotta vältetään vaahtoaminen.
6. Esitäytä infuusioletku natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionesteellä tai infuusiopussissa olevalla valmiilla infuusioliuoksella.

Kohdan 6.3 mukainen säilytysaika tarkoittaa sallittua kokonaisaika, joka alkaa ensimmäisen injektiopullon saattamisesta käyttökuntoon ja päättyy lääkkeenannon päättymiseen. Jääkaapista poistamisen jälkeen anna infuusiopussin lämmetä huoneenlämpöiseksi ja suorita laimennetun Imdylltra-infuusioliuoksen anto loppuun huoneenlämpöä koskevan sallitun säilytysajan puitteissa (infuusioon kuluva aika mukaan lukien). Jos käyttövalmiin tarlatamabi-infuusiopussin sisältöä ei anneta mainittujen aikarajojen ja lämpötilojen puitteissa, se on hävitettävä, eikä sitä saa laittaa takaisin jääkaappiin.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen kuin Imdylltra tuodaan kussakin jäsenvaltiossa markkinoille myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, käytettävät tiedotusvälineet ja jakelukanavat mukaan lukien, sekä muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Koulutusohjelman tavoitteena on ohjeistaa potilaita / potilaista huolehtivia henkilöitä Imdylltra-hoitoon liittyvistä sytokiinioireyhtymän (CRS) ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisen oireyhtymän (ICANS) tärkeistä tunnistetuista riskeistä.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Imdylltra on markkinoilla, kaikille potilaille / potilaista huolehtiville henkilöille, joiden odotetaan käyttävän Imdylltraa, toimitetaan potilaskortti. Potilaskortti sisältää seuraavat keskeiset viestit:

- Sytokiinioireyhtymän ja ICANS-oireyhtymän tärkeimpien oireiden ja löydösten kuvaus
- Kuvaus siitä, milloin tulee hakeutua kiireellisesti lääkärinhoitoon tai hakeutua ensiapuun, jos sytokiinioireyhtymän tai ICANS-oireyhtymän merkkejä ja oireita ilmenee.
- Muistutus, että potilaan on pysyttävä terveydenhuollon toimintayksikön läheisyydessä ja hänestä huolehtivan henkilön seurassa 24 tunnin ajan jokaisen Imdylltra-infuusion aloittamisesta päivänä 1 ja päivänä 8.
- Valmisteen määränneen lääkärin yhteystiedot

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### KOTELO

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMDYLLTRA 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos tarlatamabi

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 1 mg tarlatamabia.  
Kun kuiva-aine on liuotettu injektioneiteisiin käytettävään veteen, yksi injektiopullo sisältää tarlatamabia 0,9 mg/ml.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine: sakkaroosi, polysorbaatti 80 (E433), glutamiinihappo ja natriumhydroksidi.  
Liuos (stabilointiliuos): sitruunahappomonohydraatti (E330), lyysiinihydrokloridi, polysorbaatti 80 (E433), natriumhydroksidi ja injektioneiteisiin käytettävä vesi.  
**Katso lisätietoja pakkausselosteesta.**

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

**Kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos**  
1 injektiopullo kuiva-ainetta  
2 injektiopulloa liuosta (stabilointiliuosta). Lisätään vain natriumkloridi-infuusionestepussiin.

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon liuottamisen ja laimentamisen jälkeen.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä ravista käyttökuntoon saatettua liuosta.

#### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä ja kuljeta kylmässä.  
Ei saa jäättyä.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/26/2033/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
KUIVA-AINETTA SISÄLTÄVÄ INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

IMDYLLTRA 1 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten  
tarlatamabi  
i.v. liuottamisen ja laimentamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### KOTELO

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMDYLLTRA 10 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos tarlatamabi

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 10 mg tarlatamabia.  
Kun kuiva-aine on liuotettu injektioneiteisiin käytettävään veteen, yksi injektiopullo sisältää tarlatamabia 2,4 mg/ml.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine: sakkaroosi, polysorbaatti 80 (E433), glutamiinihappo ja natriumhydroksidi.  
Liuos (stabilointiliuos): sitruunahappomonohydraatti (E330), lyysiinihydrokloridi, polysorbaatti 80 (E433), natriumhydroksidi ja injektioneiteisiin käytettävä vesi.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos  
1 injektiopullo kuiva-ainetta  
2 injektiopulloa liuosta (stabilointiliuosta). Lisätään vain natriumkloridi-infuusionestepussiin.

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon liuottamisen ja laimentamisen jälkeen.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä ravista käyttökuntoon saatettua liuosta.

#### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä ja kuljeta kylmässä.  
Ei saa jäättyä.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/26/2033/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
KUIVA-AINETTA SISÄLTÄVÄ INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

IMDYLLTRA 10 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten  
tarlatamabi  
i.v. liuottamisen ja laimentamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
LIUOSTA (STABILOINTILIUOSTA) SISÄLTÄVÄ INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Liuos (stabilointiliuos)  
IMDYLLTRA

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

7 ml

**6. MUUTA**

Lisätään vain natriumkloridi-infusionestepussiin.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**IMDYLLTRA 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos  
IMDYLLTRA 10 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos  
tarlatamabi**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Imdylltra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imdylltraa
3. Miten Imdylltraa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imdylltran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### 1. Mitä Imdylltra on ja mihin sitä käytetään

Imdylltra sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltään tarlatamabi. Se kuuluu syöpälääkkeisiin ja vaikutus kohdistuu syöpäsoluihin.

Imdylltra-valmistetta käytetään aikuisille, joiden pienisolainen keuhkosityöpä on levinnyt keuhkoihin ja/tai muualle elimistöön (levinnyt pienisolainen keuhkosityöpä). Sitä käytetään aikuisille, joiden syöpä ei ole reagoinut tai on lakannut reagoimasta platinaa sisältävään solunsalpaajahoittoon.

Imdylltra vaikuttaa eri tavalla kuin solunsalpaajat. Imdylltran sisältämä vaikuttava aine, tarlatamabi, etsii ja tuhoaa pienisolaisen keuhkosityövän soluja elimistön immuunijärjestelmän kanssa. Se tehoaa yhdistämällä toisiinsa DLL3-proteiinin, jota esiintyy syöpäsoluissa, ja CD3-proteiinin, jota esiintyy T-soluissa (tietynä tyyppinen valkosolu). Kun tarlatamabi yhdistää nämä proteiinit toisiinsa, T-solut aktivoituvat ja vapauttavat aineita, jotka tuhoavat syöpäsoluja.

### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imdylltraa

#### Älä käytä Imdylltraa

- jos olet allerginen tarlatamabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Imdylltraa.

#### Varoitukset ja varotoimet

**Tarlatamabi voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten alla on kuvattu. Jos sinulla on kysyttävää, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Imdylltraa.**

**Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos sinulla ilmenee mitä tahansa seuraavista Imdylltra-hoidon aikana, sillä oireet saattavat vaatia hoitoa:

- **Sytokiinioireyhtymä on tila, jossa verenkiertoon vapautuu sytokiineiksi kutsuttuja aineita. Sytokiinioireyhtymää esiintyy hyvin yleisesti, ja tila voi olla henkeä uhkaava tai johtaa kuolemaan. Kerro lääkärille tai hakeudu lääkärinhoitoon välittömästi, jos sinulla ilmenee mitä tahansa sytokiinioireyhtymän merkkejä ja oireita, joita ovat esimerkiksi:**
  - kuume
  - hengenahdistus, hengitysvaikeudet
  - nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke: sydämentykytys
  - heitehuimaus
  - päänsärky
  - vilunväristykset
  - pahoinvointi
  - oksentelu.
- **Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksinen oireyhtymä (ICANS) on henkeä uhkaava, mahdollisesti kuolemaan johtava tila, joka vaikuttaa aivoihin ja hermostoon. Tällaisia ongelmia voi kehittyä päiviä tai viikkoja Imdylltran antamisen jälkeen. Kerro lääkärille tai hakeudu lääkärinhoitoon välittömästi, jos sinulla ilmenee mitä tahansa ICANS-oireyhtymän merkkejä tai oireita, joita ovat esimerkiksi:**
  - puhevaikeudet
  - muistinmenetys
  - tajunnantilan muutos tai heikentynyt tajunnantila
  - sekavuus
  - ajan ja paikan tajun hämärtyminen tai vaikeudet ajatella selkeästi (delirium)
  - kouristuskohtaus
  - tasapaino- tai koordinaatiohäiriö (ataksia)
  - käsivarsien ja jalkojen heikkous tai puutuminen
  - käsien tai raajojen värinä (vapina)
  - päänsärky.
- **Pieni neutrofiilimäärä (infektioita vastaan taistelevia valkosoluja) (neutropenia). Kerro lääkärille tai hakeudu lääkärinhoitoon välittömästi, jos sinulla ilmenee mitä tahansa infektion merkkejä ja oireita, joita ovat esimerkiksi:**
  - vilunväristykset
  - lämmöntunne
  - korkea kehon lämpötila.
- **Allergiset reaktiot (yliherkkyys), esimerkiksi hengitysteiden lihasten liiallinen ja pitkittynyt supistustila, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia (bronkospasmi). Kerro lääkärille tai hakeudu lääkärinhoitoon välittömästi, jos sinulla ilmenee allergisten reaktioiden merkkejä ja oireita, joita ovat esimerkiksi:**
  - ihottuma
  - hengitysvaikeudet.

Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa sinua näiden reaktioiden merkkien ja oireiden varalta infuusion aikana ja sen jälkeen ja kertoo sinulle ja sinusta huolehtivalle henkilölle sytokiinioireyhtymän ja ICANS-oireyhtymän merkeistä ja oireista.

## Lapset ja nuoret

Imdylltraa ei ole tutkittu lapsilla tai nuorilla. Imdylltra-hoitoa ei suositella alle 18 vuoden ikäisille potilaille.

## **Muut lääkevalmisteet ja Imdylltra**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

## **Raskaus, imetys ja raskaudenehkäisy**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Imdylltraa ei pidä käyttää raskauden aikana. Tämä johtuu siitä, että Imdylltran vaikutuksia raskaana olevilla naisilla ei tunneta. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri tai sairaanhoitaja tekee sinulle raskaustestin, ennen kuin aloitat Imdylltra-hoidon.

Kerro lääkärille, jos tulet raskaaksi Imdylltra-hoidon aikana. Lääkärin on ehkä keskusteltava kanssasi mahdollisista riskeistä.

Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Imdylltra-hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa sopivista ehkäisy menetelmistä.

Et saa imettää Imdylltra-hoidon aikana etkä vähintään 2 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen. Ei tiedetä, erittyvätkö Imdylltra-valmisteen ainesosat ihmisillä äidinmaitoon. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos imetät tai aiot imettää.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Imdylltralla voi olla huomattavia vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tämä johtuu oireista, joita immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksinen oireyhtymä (ICANS) saattaa aiheuttaa. Jos sinulla esiintyy hermostoon vaikuttavia haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta, kouristuskohtauksia ja sekavuutta sen jälkeen, kun sinulle on annettu Imdylltra-infuusio, vältä autolla ajamista, raskaiden tai mahdollisesti vaarallisten koneiden käyttöä ja vaarallisia työtehtäviä tai aktiviteetteja, kunnes oireet ovat hävinneet.

## **Imdylltra sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **Imdylltra sisältää polysorbaattia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,04 mg polysorbaatti 80:tä per 1 mg:n injektioipullo ja 0,2 mg per 10 mg:n injektioipullo. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

## **3. Miten Imdylltraa käytetään**

### **Miten Imdylltraa annetaan**

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Imdylltran sinulle infuusiona (tiputuksena) laskimoon 1 tunnin kuluessa.

Saat 1 mg:n Imdylltra-annoksen päivänä 1. Saat täyden 10 mg:n Imdylltra-hoitoannoksen päivänä 8, päivänä 15 ja sen jälkeen 2 viikon välein.

Enintään tuntia ennen kahta ensimmäistä Imdylltra-annosta sinulle annetaan kortikosteroidien ryhmään kuuluvaa lääkettä, joka pienentää sytokiinioireyhtymän riskiä. Saat lääkkeen infuusiona (tiputuksena) laskimoon. Kahden ensimmäisen Imdylltra-annoksen jälkeen saatat saada myös nesteitä infuusiona laskimoon.

Lääkäri päättää, miten kauan Imdylltra-hoitoasi jatketaan.

Lääkäri saattaa tauottaa Imdylltra-hoidon tai lopettaa sen kokonaan, jos sinulle kehittyy sytokiinioireyhtymä, neurologisia ongelmia tai mitä tahansa muita vaikea-asteisia häiritseviä vaikutuksia.

#### **Seuranta Imdylltra-infuusion jälkeen**

Lääkäri seuraa vointiasi terveydenhuollon toimintayksikössä 6–8 tunnin ajan Imdylltra-infuusion aloittamisesta päivänä 1 ja päivänä 8. Lääkäri kertoo sinulle, jos seuranta on tarpeen jatkaa pidempään. Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa sinua Imdylltra-hoidon aikana sytokiinioireyhtymän ja hermostoon vaikuttavien häiritsevien vaikutusten oireiden ja löydösten varalta ja myös muiden häiritsevien vaikutusten varalta, ja saat hoitoa tarvittaessa. Sinut voidaan ottaa sairaalahoitoon, jos sinulle kehittyy sytokiinioireyhtymän tai neurologisten ongelmien merkkejä tai oireita Imdylltra-hoidon aikana.

Varaudu pysymään terveydenhuollon toimintayksikön läheisyydessä ja sinusta huolehtivan henkilön seurassa 24 tunnin ajan Imdylltra-infuusion aloittamisesta päivänä 1 ja päivänä 8.

Myöhempien Imdylltra-infusioiden kohdalla lääkäri kertoo, miten kauan sinua täytyy seurata infuusion jälkeen.

#### **4. Mahdolliset häiritsevät vaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa häiritseviä vaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

##### **Vakavat häiritsevät vaikutukset**

**Kerro lääkärille välittömästi**, jos sinulle kehittyy mikä tahansa seuraavista häiritsevästä vaikutuksesta:

- **hyvin yleiset:** äkillinen ja vaikea-asteinen tulehdusoireyhtymä, johon liittyviä oireita ovat esimerkiksi kuume, vilunväristykset, pieni veren happipitoisuus, päänsärky, verenpaineen lasku, pahoinvointi tai oksentelu. Nämä voivat olla sytokiinioireyhtymän oireita.
- **yleiset:** tärinä (tai vapina), sekavuus, aivojen toiminnan häiriöt (enkefalopatia), kommunikaatiovaikeudet (afasia) tai kouristuskohtaus. Nämä voivat olla immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisen oireyhtymän (ICANS) oireita.

##### **Muut mahdolliset häiritsevät vaikutukset**

Seuraavia muita häiritseviä vaikutuksia on ilmoitettu Imdylltraa saaneilla:

**Hyvin yleiset häiritsevät vaikutukset** (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- vähentynyt ruokahalu
- kuume
- paha maku suussa (makuhäiriö)
- ummetus
- pienentynyt punasoluarvo (anemia)
- väsymys (uupumus)
- huonovointisuus (pahoinvointi)
- fyysinen heikkous tai energian puute (heikkous)
- päänsärky
- neutrofiilien (infektioita vastaan taistelevia valkosoluja) väheneminen (neutropenia)
- lymfosyyttien pieni määrä (tietyn tyyppisiä valkosoluja) (lymfopenia)
- alentunut paino
- oksentelu
- kuiva tai limainen yskä, hengenahdistus

- ripuli
- suurentunut maksaentsyymiarvo (suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo)
- kutina
- pieni veren natriumpitoisuus (hyponatremia)
- pieni veren kaliumpitoisuus (hypokalemia).

**Yleiset** (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- suurentunut maksaentsyymiarvo (suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo)
- pieni veren magnesiumipitoisuus (hypomagnesemia)
- heitehuimaus
- ihottuma
- pienentynyt verihutalemäärä (veren hyytymistä edistäviä veren osasia) (trombosytopenia)
- matala verenpaine
- korkea verenpaine
- lihaskipu (lihassärky)
- pienentynyt valkosolumäärä
- tiettyjen valkosolujen väheneminen (leukopenia)
- vilunväristykset
- sekavuus (sekavuustila)
- käsien ja raajojen värinä (vapina)
- ajan ja paikan tajun hämärtyminen (delirium).

**Melko harvinaiset** (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta):

- hermoston normaalin toiminnan muutokset (neurotoksisuus)
- kouristuskohtaus
- tasapaino- tai koordinaatiohäiriö (ataksia)
- puhevaikeudet, muistinmenetykset, persoonallisuuden muutokset (enkefalopatia).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Imdylltran säilyttäminen**

Terveydenhuollon ammattilaiset huolehtivat Imdylltran säilyttämisestä sairaalassa tai vastaanotolla.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

### Avaamattomat injektiopullot

- Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).
- Ei saa jäätyä.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### Käyttövalmis Imdylltra (infuusiopussi)

- Kun valmiste on otettu huoneenlämpöön (20–25 °C), sitä saa säilyttää enintään 8 tunnin ajan.
- Jääkaapissa (2–8 °C) säilytetty infuusiopussi on käytettävä 28 vuorokauden kuluessa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Imdylltra sisältää

- Vaikuttava aine on tarlatamabi.
- Imdylltra 1 mg: yksi injektiopullo sisältää 1 mg tarlatamabia. Kun kuiva-aine liuotetaan injektionesteisiin käytettävään veteen, lopullinen tarlatamabipitoisuus on 0,9 mg/ml.
- Imdylltra 10 mg: yksi injektiopullo sisältää 10 mg tarlatamabia. Kun kuiva-aine liuotetaan injektionesteisiin käytettävään veteen, lopullinen tarlatamabipitoisuus on 2,4 mg/ml.
- Kuiva-aineen muut aineet ovat glutamiinihappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80 ja natriumhydroksidi (ks. kohta 2).
- Liuos (stabilointiliuos) sisältää sitruunahappomonohydraattia, lyysiinihydrokloridia, polysorbaatti 80:tä, natriumhydroksidia ja injektionesteisiin käytettävää vettä (ks. kohta 2).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Imdylltra on kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos. Yksi pakkaus sisältää 1 lasisen injektiopullon, joka sisältää kuiva-ainetta, ja 2 injektiopulloa, jotka sisältävät 7 ml liuosta (stabilointiliuosta).

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### 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

**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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tlf: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

## Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

### Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

---

### Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Imdylltran suositeltu annostusaikataulu on 1 mg:n aloitusannos päivänä 1 ja sitten 10 mg päivinä 8 ja 15 ja sen jälkeen 2 viikon välein (ks. taulukko 1). Imdylltra annetaan 1 tunnin kestoisena infuusiona infuusionopeudella 250 ml/tunti.

#### Taulukko 1. Imdylltran suositeltu annostusaikataulu

Imdylltra-annos	
Päivä 1	1 mg
Päivä 8	10 mg
Päivä 15 ja sen jälkeen 2 viikon välein	10 mg

Imdylltra saatetaan käyttökuntoon (kuiva-aine liuotetaan) ja sitten laimennetaan edelleen ennen antamista infuusiona laskimoon.

### **Liuota Imdylltra injektionesteisiin käytettävään veteen. Älä käytä liuosta (stabilointiliuosta) Imdylltra-injektionesteiden sisällön liuottamiseen.**

Ks. jäljempää ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

#### Aseptinen valmistaminen

Infuusioliuoksen valmistamisessa on noudatettava tarkoin aseptista tekniikkaa, sillä tarlatamabi-injektionesteet eivät sisällä antimikrobisia säilytysaineita.

#### Muut ohjeet

- **Kun Imdylltra saatetaan käyttökuntoon, se liuotetaan injektionesteisiin käytettävään veteen. Älä käytä liuosta (stabilointiliuosta) Imdylltra-kuiva-aineen liuottamiseen.** Liuosta (stabilointiliuosta) käytetään infuusiopussin esikäsitteilyyn ennen käyttökuntoon saatetun Imdylltra-valmisteen lisäämistä, jotta estetään Imdylltran adsorptio infuusiopussiin ja infuusioletkuun.
- Etyylivinyylasetaatista (EVA), polyolefiinista ja polyvinyylidikloridista (PVC) valmistettujen infuusiopussien on osoitettu olevan yhteensopivia tarlatamabin kanssa mainituissa anto-olosuhteissa.
- Polyolefiinista, PVC:stä ja polyuretaanista valmistettujen infuusioletkujen ja katetrimateriaalien on osoitettu olevan yhteensopivia tarlatamabin kanssa mainituissa anto-olosuhteissa.
- Suljetun siirtojärjestelmän (CSTD) käyttöä ei suositella mahdollisen lääkitysvirheriskin vuoksi. Injektionestepullosovitinvarustettujen suljetun siirtojärjestelmien yhteensopivuutta Imdylltra-valmisteen kanssa ei ole testattu.

## Infuusioliuoksen valmistaminen

### *Tarlatamabin saattaminen käyttökuntoon*

#### **Taulukko 2. Imdylltra-kuiva-aineen liuottamiseen tarvittava määrä injektionesteisiin käytettävää vettä<sup>a</sup>**

<b>Imdylltra-injektiopullon vahvuus</b>	<b>Imdylltra-kuiva-aineen liuottamiseen tarvittava määrä injektionesteisiin käytettävää vettä</b>	<b>Lopullinen pitoisuus</b>
1 mg	1,3 ml	0,9 mg/ml
10 mg	4,4 ml	2,4 mg/ml

<sup>a</sup> Jokainen injektiopullo on ylitäytetty siten, että siitä voidaan ottaa käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1,1 ml (1 mg:n injektiopullo) tai 4,2 ml (10 mg:n injektiopullo) sen varmistamiseksi, että potilas saa injektiopulloon merkittävä vahvuutta ilmoitettuna pitoisuutena.

- Siirrä tarvittava määrä injektionesteisiin käytettävää vettä (ks. taulukko 2) tarlatamabi-injektiopulloon, jolloin tarlatamabin lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,9 mg/ml (1 mg:n injektiopullo) tai 2,4 mg/ml (10 mg:n injektiopullo). Suuntaa vesi Imdylltra-injektiopullon sisäseinämää kohti, ei suoraan kylmäkuivattuun jauheeseen.
  - Älä käytä liuosta (stabilointiliuosta) Imdylltra-kuiva-aineen liuottamiseen.**
- Pyörittele sisältöä varovasti. **Älä ravista.**
- Tarkista silmämääräisesti, että liuos on kirkasta tai hieman opalisoivaa ja väritöntä tai kellertävää. **Älä** käytä liuosta, jos se on sameaa tai sisältää hiukkasia.

### *Imdylltra-infuusiopussin valmisteleminen käyttövalmiiksi*

#### **Taulukko 3. Valmisteluohjeet 1 tunnin infuusiota varten**

<b>Imdylltra-injektiopullon vahvuus</b>	<b>Imdylltra-annos</b>	<b>Infuusiopussista poistettavan natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusion esteen tilavuus</b>	<b>Infuusiopussiin lisättävän liuoksen (stabilointiliuoksen) tilavuus</b>	<b>Infuusiopussiin lisättävän käyttökuntoon saatetun tarlatamabiliuoksen tilavuus</b>
1 mg	1 mg	14 ml	13 ml	1,1 ml
10 mg	10 mg	17 ml	13 ml	4,2 ml

Huomaus: eri vahvuisten injektiopullojen lopulliset pitoisuudet EIVÄT ole samat käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

- Käytä 250 ml:n esitäytettyä infuusiopussia, jossa on natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä.
- Vedä poistettava määrä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä esitäytetystä infuusiopussista ja hävitä se (ks. taulukko 3). Infuusiopussin mahdollisesta ylitäytöstä ei tarvitse välittää.
- Lisää liuos (stabilointiliuos).
  - Esikäsittele infuusiopussi siirtämällä 13 ml liuosta (stabilointiliuosta) natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä sisältävään infuusiopussiin.
  - Sekoita pussin sisältö varovasti, jotta vältetään vaahtoaminen. **Älä ravista.**
- Lisää käyttökuntoon saatettu Imdylltra.
  - Siirrä tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua Imdylltraa stabiloituun infuusiopussiin, joka sisältää natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä ja liuosta (stabilointiliuosta). Ks. taulukko 3.
  - Sekoita pussin sisältö varovasti, jotta vältetään vaahtoaminen. **Älä ravista.**

5. Poista infuusiopussista ilma tyhjällä ruiskulla, jotta vältetään vaahtoaminen.
6. Esitäytä infuusioletku natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionesteellä tai valmiilla infuusioliuksella.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### Antotapa

Esilääkitykseen käytettävää infuusioletkua voidaan käyttää Imdylltran antoon. Infuusioletku on huuhdeltava samanaikaisten lääkevalmisteiden ja Imdylltran antamisen välillä.

Koko tarlatamabiannos annetaan 1 tunnin kestoisena laskimoinfuusiona infuusiopumpulla tasaisella virtausnopeudella. Pumpun on oltava ohjelmoitava ja lukittava, se ei saa olla elastomeerinen ja siinä on oltava hälytin.

Infuusioletku esitäytetään natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionesteellä TAI valmiilla tarlatamabi-infuusioliuksella.

Imdylltra annetaan 1 tunnin kestoisena infuusiona infuusionopeudella 250 ml/tunti.

Imdylltra-infuusion päätyttyä infuusioletkua on huuhdeltava 3–5 minuutin ajan natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionesteellä.

### Säilytys ja kesto aika

#### *Avaamaton injektio pullon*

4 vuotta.

#### *Laimennettu liuos annettavaksi infuusiona laskimoon (infuusiopussi)*

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 28 vuorokauden ajalta 2–8 °C:ssa ja 8 tunnin ajalta 20–25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattamista ja laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Säilytysaika tarkoittaa sallittua kokonaisaika, joka alkaa ensimmäisen injektio pullon saattamisesta käyttökuntoon ja päättyy lääkkeenannon päättymiseen. Jääkaapista poistamisen jälkeen anna infuusiopussin lämmitä huoneenlämpöiseksi ja suorita laimennetun Imdylltra-infuusioliuksen anto loppuun huoneenlämpöä koskevan sallitun säilytysajan puitteissa (infuusion kuluva aika mukaan lukien). Jos käyttövalmiin tarlatamabi-infuusiopussin sisältöä ei anneta mainittujen aikarajojen ja lämpötilojen puitteissa, se on hävitettävä, eikä sitä saa laittaa takaisin jääkaappiin.

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.