

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TECVAYLI 10 mg/ml süstelahus

TECVAYLI 90 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

TECVAYLI 10 mg/ml süstelahus

Üks 3 ml vial sisaldab 30 mg teklistamabi (*teclistamabum*) (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml süstelahus

Üks 1,7 ml vial sisaldab 153 mg teklistamabi (*teclistamabum*) (90 mg/ml).

Teklistamab on humaniseeritud IgG4-PAA (immunoglobuliin G4-proliin,alaniin,alaniin) bispetsiifiline antikeha, mis on suunatud B-rakkude küpsemise antigeeni (*B cell maturation antigen*, BCMA) ja CD3 retseptorite vastu ja mis on toodetud imetajate rakuliinis (Hiina hamstri munasarjas (*Chinese hamster ovary*, CHO)) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Värvitu kuni helekollane lahus, mille pH on 5,2 ja osmolaarsus ligikaudu 296 mOsm/l (10 mg/ml süstelahus) või ligikaudu 357 mOsm/l (90 mg/ml süstelahus).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

TECVAYLI monoteraapiana on näidustatud retsidi veeruva ja refraktaarse hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on eelnevalt saanud vähemalt kolme ravi, sh immunomodulaatori, proteasoomi inhibiitori ja CD38-vastase antikehaga, ning kelle haigus on pärast viimast ravi progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi TECVAYLI'ga peab alustama ja jälgima hulgimüeloomi ravile spetsialiseerunud arst.

TECVAYLI't tohib manustada tervishoiutöötaja, kelle käsutuses on vastava väljaõppe saanud meditsiinipersonal ja sobivad vahendid raskete reaktsioonide, sh tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) raviks (vt lõik 4.4).

Annustamine

Annuse tiitrimise perioodil peab enne iga TECVAYLI annust manustama patsiendile premedikatsiooni ravimeid (vt allpool).

TECVAYLI annuse tiitrimise skeemi ei tohi kasutada aktiivse infektsiooniga patsientidel (vt tabel 3 ja lõik 4.4).

Soovitav annustamisskeem

TECVAYLI soovitatav annustamisskeem on esitatud tabelis 1. TECVAYLI soovitatavad annused on 1,5 mg/kg subkutaanse (s.c.) süstena üks kord nädalas, millele eelnevad tiitrimisannused 0,06 mg/kg ja 0,3 mg/kg. Patsientidel, kellel on püsinud täielik või parem ravivastus vähemalt 6 kuu jooksul, võib kaaluda vähendatud annustamissagedust, viies nad üle skeemile 1,5 mg/kg s.c. iga kahe nädala järel (vt lõik 5.1).

Ravi TECVAYLI'ga peab alustama vastavalt annuste tiitrimise skeemile, mis on tabelis 1, et vähendada tsütokiinide vabanemise sündroomi esinemissagedust ja raskust. Tsütokiinide vabanemise sündroomi ohu tõttu tuleb patsiente juhendada, et nad püsiksid raviasutuse läheduses, ning neid jälgida nähtude ja sümptomite suhtes üks kord ööpäevas 48 tunni jooksul pärast TECVAYLI annuse tiitrimise skeemi iga annuse manustamist (vt lõik 4.4).

Soovitavatest annustest või annustamisskeemist kõrvalekaldumine ravi alustamisel või ravi taasalustamine pärast annuse hilinemist võib põhjustada toimetehhanismiga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskuse suurenemist, eriti kehtib see tsütokiinide vabanemise sündroomi kohta (vt lõik 4.4).

Tabel 1. TECVAYLI annustamisskeem

Annustamisskeem	Päev	Annus ^a	
Kõik patsiendid			
Annuse tiitrimise skeem^b	1. päev	1. tiitrimisannus	0,06 mg/kg s.c. üksikannus
	3. päev ^c	2. tiitrimisannus	0,3 mg/kg s.c. üksikannus
	5. päev ^d	Esimene säilitusannus	1,5 mg/kg s.c. üksikannus
Iganädalase annustamise skeem^b	Üks nädal pärast esimest säilitusannust ja edasi üks kord nädalas ^e	Järgnevad säilitusannused	1,5 mg/kg s.c. üks kord nädalas
Patsiendid, kellel on püsinud täielik või parem ravivastus vähemalt 6 kuu jooksul			
Annustamise skeem iga kahe nädala järel (igal teisel nädalal)^b	Kaaluda annustamissageduse vähendamist skeemini 1,5 mg/kg iga kahe nädala järel		

^a Annus põhineb tegelikul kehakaalul ja tuleb manustada subkutaanselt.

^b Vt tabelist 2 soovitusi ravi taasalustamiseks TECVAYLI'ga, kui annuse manustamine on hilineanud.

^c 2. tiitrimisannuse võib manustada kaks kuni seitse päeva pärast 1. tiitrimisannust.

^d Esimese säilitusannuse võib manustada kaks kuni seitse päeva pärast 2. tiitrimisannust. See on esimene täielik säilitusannus (1,5 mg/kg).

^e Iganädalaste säilitusannuste vaheline intervall peab olema vähemalt viis päeva.

Ravi kestus

Patsiente tuleb ravida TECVAYLI'ga kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Premedikatsiooni ravimid

Tsütokiinide vabanemise sündroomi riski vähendamiseks tuleb annuse tiitrimise skeemi ajal manustada järgmisi premedikatsiooni ravimeid 1...3 tundi enne iga TECVAYLI annust (vt tabel 1) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

- Kortikosteroid (suukaudne või intravenoosne deksametasoon 16 mg)
- Antihistamiin (suukaudne või intravenoosne difenhüdramiin 50 mg või selle ekvivalent)
- Antipüreetikum (suukaudne või intravenoosne atsetaminofeen 650...1000 mg või selle ekvivalent)

Premedikatsiooni ravimite manustamine võib olla vajalik ka enne TECVAYLI järgnevate annuste manustamist järgmiste patsientide puhul:

- patsiendid, kes kordavad TECVAYLI tiitrimiskeemi annuseid, sest annuse manustamine hilines (tabel 2), või
- patsiendid, kellel tekkis eelmise annuse järel CRS (tabel 3).

Herpes zoster'i reaktivatsiooni ennetamine

Enne ravi alustamist TECVAYLI'ga tuleb kaaluda viirusvastast profülaktikat *herpes zoster'*i viiruse reaktivatsiooni ennetamiseks vastavalt kohalikule asutuse ravijuhendile.

TECVAYLI ravi taasalustamine pärast annuse hilinemist

Kui TECVAYLI annus on hilineunud, tuleb ravi taasalustada soovitude alusel, mis on tabelis 2, ja TECVAYLI'ga tuleb jätkata annustamiskeemi järgi (vt tabel 1). Premedikatsiooni ravimeid tuleb manustada nii, nagu on näidatud tabelis 2. Patsiente tuleb vastavalt jälgida (vt lõik 4.2).

Tabel 2. Soovitused TECVAYLI'ga ravi taasalustamiseks pärast annuse hilinemist

Viimane manustatud annus	Viivituse kestus pärast viimast manustatud annust	Tegevus
1. tiitrimisannus	Rohkem kui 7 päeva	Taasalustada TECVAYLI annuse tiitrimise skeemiga 1. tiitrimisannusest (0,06 mg/kg) ^a .
2. tiitrimisannus	8 päeva kuni 28 päeva	Korrata 2. tiitrimisannust (0,3 mg/kg) ^a ja jätkata TECVAYLI annuse tiitrimise skeemiga.
	Rohkem kui 28 päeva	Taasalustada TECVAYLI annuse tiitrimise skeemiga 1. tiitrimisannusest (0,06 mg/kg) ^a .
Mis tahes säilitusannus	8 päeva kuni 28 päeva	Jätkata TECVAYLI viimase säilitusannuse ja skeemiga.
	Rohkem kui 28 päeva	Taasalustada TECVAYLI annuse tiitrimise skeemiga 1. tiitrimisannusest (0,06 mg/kg) ^a .

^a Enne TECVAYLI annust tuleb manustada premedikatsiooni ravimeid ning patsiente tuleb vastavalt jälgida.

Annuse muutmised

Ravi TECVAYLI'ga tuleb alustada vastavalt tabeli 1 annuse tiitrimise skeemile.

TECVAYLI annust ei ole soovitatav vähendada.

TECVAYLI'ga seotud kõrvaltoimete ravimiseks võib olla vajalik annustamist edasi lükata (vt lõik 4.4). Soovitused TECVAYLI ravi taasalustamiseks pärast annustamise edasilükkamist on tabelis 2.

Soovitatavad tegevused pärast kõrvaltoimete tekkimist TECVAYLI manustamise järel on loetletud tabelis 3.

Tabel 3. Soovitavad tegevused pärast kõrvaltoimete tekkimist TECVAYLI manustamise järel

Kõrvaltoimed	Raskusaste	Tegevused
Tsütokiinide vabanemise sündroom ^a (vt lõik 4.4)	1. raskusaste <ul style="list-style-type: none"> • Kehatemperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Lükata TECVAYLI manustamine edasi, kuni kõrvaltoime on lahenenud. • Tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi vt tabel 4. • Enne TECVAYLI järgmist annust tuleb manustada premedikatsiooni ravimeid.
	2. raskusaste <ul style="list-style-type: none"> • Kehatemperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ ja üks kahest: <ul style="list-style-type: none"> • hüpotensioon, mis allub vedelikravile ega vaja vasopressoreid, või • hapnikuvajadus: madala pealevooluga ninakanüül^c või vabavool. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lükata TECVAYLI manustamine edasi, kuni kõrvaltoime on lahenenud. • Tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi vt tabel 4. • Enne TECVAYLI järgmist annust tuleb manustada premedikatsiooni ravimeid. • Jälgida patsienti üks kord ööpäevas 48 tundi pärast TECVAYLI järgmise annuse manustamist. Juhendada patsiente, et nad peavad igapäevase jälgimise perioodil püsima raviastutuse läheduses.
	3. raskusaste (kestusega vähem kui 48 tundi) <ul style="list-style-type: none"> • Kehatemperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ ja üks kahest: <ul style="list-style-type: none"> • hüpotensioon, mille tõttu on vajalik üks vasopressor koos vasopressiiniga või ilma, või • hapnikuvajadus: kõrge pealevooluga ninakanüül^c, näomask, reservuaarkotiga mask või Venturi mask. 	

	<p>3. raskusaste (korduv või kestusega rohkem kui 48 tundi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kehatemperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ ja üks kahest: <ul style="list-style-type: none"> • hüpotensioon, mille tõttu on vajalik üks vasopressor koos vasopressiiniga või ilma, või • hapnikuvajadus: kõrge pealevooluga ninakanüül^c, näomask, reservuaarkotiga mask või Venturi mask. <p>4. raskusaste</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kehatemperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ ja üks kahest: <ul style="list-style-type: none"> • hüpotensioon, mille tõttu on vajalik kasutada mitut vasopressorit (välja arvatud vasopressiin), või • positiivse rõhuga hapniku vajadus (nt pidev positiivne rõhk hingamisteedes [<i>continuous positive airway pressure</i>, CPAP], vahelduv positiivne rõhk hingamisteedes [<i>bilevel positive airway pressure</i>, BiPAP], intubatsioon ja mehaaniline ventilatsioon). 	<ul style="list-style-type: none"> • Lõpetada jäädavalt ravi TECVAYLI'ga. • Tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi vt tabel 4.
<p>Immuunefektor-rakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (<i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>, ICANS)^d (vt lõik 4.4)</p>	<p>1. raskusaste</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lükata TECVAYLI manustamine edasi, kuni kõrvaltoime on lahenenud. • Immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi ravi vt tabel 5.
	<p>2. raskusaste 3. raskusaste (esmakordne)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lükata TECVAYLI manustamine edasi, kuni kõrvaltoime on lahenenud. • Immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi ravi vt tabel 5. • Jälgida patsienti üks kord ööpäevas 48 tundi pärast TECVAYLI järgmise annuse manustamist. Juhendada patsiente, et nad peavad igapäevase jälgimise perioodil püsima raviasutuse läheduses.
	<p>3. raskusaste (korduv) 4. raskusaste</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lõpetada jäädavalt ravi TECVAYLI'ga. • Immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi ravi vt tabel 5.

Infektsioonid (vt lõik 4.4)	Kõik raskusastmed	<ul style="list-style-type: none"> Aktiivse infektsiooniga patsientidele ei tohi manustada TECVAYLI't annuse tiitrimise skeemi järgi. TECVAYLI annuse tiitrimise skeemiga võib jätkata pärast aktiivse infektsiooni lahenemist.
	3. raskusaste 4. raskusaste	<ul style="list-style-type: none"> Lükata edasi TECVAYLI järgnevate säilitusannuste manustamine (st annused, mida manustatakse pärast TECVAYLI annuse tiitrimise skeemi läbimist), kuni infektsioon on paranenud vähemalt 2. või väiksema raskusastmeni.
Hematoloogiline toksilisus (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	Neutrofiilide absoluutarv alla $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Lükata TECVAYLI manustamine edasi, kuni neutrofiilide absoluutarv on vähemalt $0,5 \times 10^9/l$.
	Febriilne neutropeenia	<ul style="list-style-type: none"> Lükata TECVAYLI manustamine edasi, kuni neutrofiilide absoluutarv on vähemalt $1,0 \times 10^9/l$ ning palavik on taandunud.
	Hemoglobiin alla 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> Lükata TECVAYLI manustamine edasi, kuni hemoglobiin on vähemalt 8 g/dl.
	Vereliistakute arv alla 25 000/ μl Vereliistakute arv vahemikus 25 000/ μl kuni 50 000/ μl koos veritsusega	<ul style="list-style-type: none"> Lükata TECVAYLI manustamine edasi, kuni vereliistakute arv on vähemalt 25 000/μl ja puuduvad veritsuse tunnused.
Muud kõrvaltoimed (vt lõik 4.8) ^e	3. raskusaste 4. raskusaste	<ul style="list-style-type: none"> Lükata TECVAYLI manustamine edasi, kuni kõrvaltoime on paranenud vähemalt 2. või väiksema raskusastmeni.

^a Põhineb Ameerika transplantatsiooni- ja rakuravi liidu (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT*) CRS-i raskusastmete klassifikatsioonil (Lee *et al* 2019).

^b CRSiga seotud. Hüpotensiooni või hüpoksiaga samaaegselt ei pruugi alati tekkida palavik, sest see võib olla varjatud sekkumiste, nagu antipüreetikumid või tsütokiinidevastane ravi (nt totalsilizumab või kortikosteroidid), tõttu.

^c Madala pealevooluga ninakanüül on ≤ 6 l/min ning kõrge pealevooluga ninakanüül on > 6 l/min.

^d Põhineb ASTCT ICANS-i raskusastmetel.

^e Põhineb riikliku vähiinstituudi ühtsetel kõrvaltoimete terminoloogias kriteeriumitel (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE*), versioon 4.03.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Puudub TECVAYLI asjakohane kasutus lastel hulgemüeloomi raviks.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

TECVAYLI on ette nähtud ainult subkutaanseks süstimiseks.

Ravimpreparaadi käsitlemise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

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 (*cytokine release syndrome*, CRS)

TECVAYLI'ga ravitud patsientidel võib tekkida tsütokiinide vabanemise sündroom, sh eluohtlikud või surmaga lõppevad reaktsioonid.

CRS-i kliiniliste nähtude ja sümptomite hulka võivad muuhulgas kuuluda palavik, hüpoksia, külmavärinad, hüpotensioon, tahhükardia, peavalu ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine. CRS-i potentsiaalselt eluohtlike komplikatsioonide hulka kuuluvad südamefunktsiooni häire, täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom, neuroloogiline toksilisus, neeru- ja/või maksapuudulikkus ning dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK).

CRS-i riski vähendamiseks tuleb ravi TECVAYLI'ga alustada vastavalt annuse tiitrimise skeemile. CRS-i riski vähendamiseks tuleb enne TECVAYLI annuse tiitrimise skeemi iga annuse manustamist patsiendile manustada premedikatsiooni ravimeid (kortikosteroidid, anhistamiinid ja antipüreetikumid) (vt lõik 4.2).

Järgmiseid patsiente tuleb juhendada, et nad peavad püsima tervishoiuasutuse läheduses ja neid tuleb jälgida üks kord ööpäevas 48 tunni jooksul:

- kui patsient on saanud mis tahes annuse vastavalt TECVAYLI annuse tiitrimise skeemile (CRS-i tõttu);
- kui patsient on saanud TECVAYLI't pärast 2. või suurema raskusastme CRS-i.

Patsientidele, kellel tekkis CRS pärast nende eelmist annust, tuleb enne TECVAYLI järgmist annust manustada premedikatsiooni ravimeid.

Patsiente tuleb nõustada, et nad peavad otsima arstiabi, kui neil tekivad CRS-i nähud või sümptomid. CRS-i esimeste nähtude ilmnemisel tuleb patsiendi seisundit kohe hinnata, et selgitada välja haiglaravi vajadus. Tuleb alustada toetavat ravi koos tosilizumabi ja kortikosteroididega vastavalt seisundi raskusele, nagu on näidatud allpool tabelis 4. Müeloidsete kasvufaktorite, eeskätt granulotütide-makrofaagide kolooniat stimuleeriva faktori (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-

CSF) kasutamine võib halvendada CRS-i sümptomeid ja nende kasutamist tuleb CRS-i kestel vältida. Ravi TECVAYLI'ga tuleb edasi lükata, kuni CRS on lahenenud, nagu näidatud tabelis 3 (vt lõik 4.2).

Tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi

CRS-i peab diagnoosima kliinilise pildi alusel. Patsiente tuleb hinnata palaviku, hüpoksia ja hüpotensiooni teiste põhjuste suhtes ning neid põhjuseid ravida.

CRS-i kahtluse korral tuleb TECVAYLI kasutamine edasi lükata, kuni kõrvaltoime on taandunud (vt tabel 3). CRS-i tuleb ravida vastavalt tabelis 4 antud soovitudele. Vastavalt vajadusele tuleb manustada CRS-i toetavat ravi (sh, kuid mitte ainult antipüreetikumid, intravenoosne vedelikravi, vasopressorid, lisahapnik jne). Tuleb kaaluda laboriuuringuid, et hinnata patsiente dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni (DIK) suhtes, samuti hindamaks hematoloogilisi näitajaid ning kopsu-, südame-, neeru- ja maksafunktsiooni.

Tabel 4. Soovitused tsütokiinide vabanemise sündroomi ravimiseks totsilizumabi ja kortikosteroididega

Raskusaste ^c	Patsiendi sümptomid	Totsilizumab ^a	Kortikosteroidid ^b
1. raskusaste	Kehatemperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$	Võib kaaluda	Ei kohaldata
2. raskusaste	Kehatemperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ ja üks kahest: <ul style="list-style-type: none"> • hüpotensioon, mis allub vedelikravile ega vaja vasopressoreid, või • hapnikuvajadus: madala pealevooluga ninakanüül^d või vabavool. 	Manustada totsilizumabi ^b 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte ületada 800 mg). Korrata vastavalt vajadusele totsilizumabi manustamist iga 8 tunni järel, kui patsiendi seisund ei allu intravenoossele vedelikravile või lisahapniku manustamise suurendamisele. 24-tunnise ajavahemiku jooksul tohib manustada maksimaalselt 3 annust; kokku tohib manustada maksimaalselt 4 annust.	Kui 24 tunni jooksul alates totsilizumabiga ravi alustamisest ei ole seisund paranenud, tuleb manustada metüülprednisolooni 1 mg/kg intravenoosselt kaks korda ööpäevas või deksametasooni 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel. Jätkata kortikosteroidide kasutamist, kuni seisund on paranenud vähemalt 1. raskusastmeni, seejärel vähendada annuseid järk-järgult 3 ööpäeva jooksul.

3. raskusaste	Kehatemperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ ja üks kahest: <ul style="list-style-type: none"> • hüpotensioon, mille tõttu on vajalik üks vasopressor koos vasopressiiniga või ilma, või • hapnikuvajadus: kõrge pealevooluga ninakanüül^d, näomask, reservuaarkotiga mask või Venturi mask. 	Manustada totsilizumabi 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte ületada 800 mg). Korrata vastavalt vajadusele totsilizumabi manustamist iga 8 tunni järel, kui patsiendi seisund ei allu intravenoossele vedelikravile või lisahapniku manustamise suurendamisele. 24-tunnise ajavahemiku jooksul tohib manustada maksimaalselt 3 annust; kokku tohib manustada maksimaalselt 4 annust.	Kui seisund ei ole paranenud, manustada metüülprednisolooni 1 mg/kg intravenoosselt kaks korda ööpäevas või deksametasooni 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel. Jätkata kortikosteroidide kasutamist, kuni seisund on paranenud vähemalt 1. raskusastmeni, seejärel vähendada annuseid järk-järgult 3 ööpäeva jooksul.
4. raskusaste	Kehatemperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ ja üks kahest: <ul style="list-style-type: none"> • hüpotensioon, mille tõttu on vajalik kasutada mitut vasopressorit (välja arvatud vasopressiin), või • positiivse rõhuga hapniku vajadus (nt pidev positiivne rõhk hingamisteedes [CPAP], vahelduv positiivne rõhk hingamisteedes [BiPAP], intubatsioon ja mehaaniline ventilatsioon). 	Manustada totsilizumabi 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte ületada 800 mg). Korrata vastavalt vajadusele totsilizumabi manustamist iga 8 tunni järel, kui patsiendi seisund ei allu intravenoossele vedelikravile või lisahapniku manustamise suurendamisele. 24-tunnise ajavahemiku jooksul tohib manustada maksimaalselt 3 annust; kokku tohib manustada maksimaalselt 4 annust.	Nagu eespool või manustada metüülprednisolooni 1000 mg intravenoosselt ööpäeva kohta 3 ööpäeva jooksul vastavalt arsti otsusele. Kui seisund ei ole paranenud või halveneb, kaaluda teiste immunosupressantide kasutamist ^b .

^a Vt täpsemalt totsilizumabi ravimiteabest.

^b Ravile allumatu CRS-i ravi vastavalt raviasutuse ravijuhendile.

^c Seotud CRS-iga. Samaaegselt hüpotensiooni või hüpoksiaga ei pruugi alati esineda palavikku, sest seda võivad varjata sellised sekkumised, nagu antipüreetikumide või tsütokiinidevastase ravi (nt totsilizumab või kortikosteroidid) manustamine.

^d Madala pealevooluga ninakanüülis on pealevool ≤ 6 l/min ning kõrge pealevooluga ninakanüülis on pealevool >6 l/min.

^e Põhineb ASTCT CRS-i raskusastmetel (Lee *et al* 2019).

Neuroloogiline toksilisus, sh ICANS

Pärast TECVAYLI kasutamist tekkis tõsine või eluohtlik neuroloogiline toksilisus, sh immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS).

Ravi käigus tuleb patsiente jälgida neuroloogilise toksilisuse nähtude ja sümptomite suhtes ning neid kohe ravida.

Patsiente tuleb nõustada, et nad otsiksid arstiabi, kui neil tekivad neuroloogilise toksilisuse nähud või sümptomid. Neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i esimeste nähtude tekkimisel peab patsiendi seisundit kohe hindama ning ravima vastavalt seisundi raskusele. Patsiente, kellel tekkis TECVAYLI eelmise annusega seoses 2. või suurema raskusastme ICANS või esmakordne 3. raskusastme ICANS, tuleb juhendada, et nad peavad püsima tervishoiuasutuse läheduses ning neid tuleb jälgida nähtude ja sümptomite suhtes üks kord ööpäevas 48 tunni jooksul.

ICANS-i ja muu neuroloogilise toksilisuse korral tuleb ravi TECVAYLI'ga edasi lükata, nagu näidatud tabelis 3 (vt lõik 4.2).

Võimaliku ICANS-i tõttu peab soovutama patsientidel mitte juhtida sõidukit ega käsitseda keerulisi masinaid TECVAYLI annuse tiitrimise skeemi läbimise ajal ja 48 tunni jooksul pärast TECVAYLI annuse tiitrimise skeemi lõpetamist ning mis tahes uue neuroloogilise sümptomi tekkimisel (vt lõik 4.7).

Neuroloogilise toksilisuse ravi

ICANS-i ja muu neuroloogilise toksilisuse esimese nähu ilmnemisel tuleb kaaluda neuroloogilist hindamist. Välistada tuleb neuroloogiliste sümptomite teised põhjused. TECVAYLI manustamine tuleb edasi lükata, kuni kõrvaltoime on taandunud (vt tabel 3). Raske või eluohtliku neuroloogilise toksilisuse korral on vajalik intensiivravi ja toetav ravi. Neuroloogilise toksilisuse (nt ICANS, koos samaaegse CRS-iga või ilma) üldine ravi on kokku võetud tabelis 5.

Tabel 5. Immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) ravijuhend

Raskusaste	Patsiendi sümptomid ^a	Samaaegse CRS-iga	Ilma samaaegse CRS-ita
1. raskusaste	ICE skoor 7...9 ^b või teadvuse taseme langus ^c : ärkab spontaanselt.	CRS-i ravi vastavalt tabelile 4. Jälgida neuroloogilisi sümptomeid ja kaaluda neuroloogi konsultatsiooni ja neuroloogilist hindamist vastavalt arsti otsusele.	Jälgida neuroloogilisi sümptomeid ja kaaluda neuroloogi konsultatsiooni ja neuroloogilist hindamist vastavalt arsti otsusele.
		Kaaluda krampihoogude profülaktikaks krampihoogude vastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam), mis ei ole sedatiivsed.	
2. raskusaste	ICE skoor 3...6 ^b või teadvuse taseme langus ^c : ärkab hääle kuulmisel.	Manustada totsilizumabi CRS-i raviks vastavalt tabelile 4. Kui pärast totsilizumabiga ravi alustamist seisund ei parane, manustada deksametasooni ^d 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel, kui juba ei kasutata teisi kortikosteroide. Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni seisund on paranenud vähemalt 1. raskusastmeni, seejärel vähendada annust järk-järgult.	Manustada deksametasooni ^d 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni seisund on paranenud vähemalt 1. raskusastmeni, seejärel vähendada annust järk-järgult.
		Kaaluda krampihoogude profülaktikaks krampihoogude vastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam), mis ei ole sedatiivsed. Kaaluda vajadusel neuroloogi konsultatsiooni ja teiste spetsialistide konsultatsioone edasiseks hindamiseks.	

3. raskusaste	<p>ICE skoor 0...2^b</p> <p>või teadvuse taseme langus^c: ärkab üksnes pärast taktiilset stimulatsiooni, või</p> <p>krambihood^c, kas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mis tahes kliiniline krambihoo, fokaalne või generaliseerunud, mis laheneb kiiresti, või • mittekonvulsiiivsed krambihood elektroentsefalogrammil (EEG), mis lahenevad sekkumisel, või <p>intrakraniaalse rõhu suurenemine: fokaalne/lokaalne turse neuroloogilisel piltuuringul^c.</p>	<p>Manustada totsilizumabi CRS-i raviks vastavalt tabelile 4.</p> <p>Lisaks manustada deksametasooni^d 10 mg intravenoosselt koos totsilizumabi esimese annusega ning korrata annust iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni seisund on paranenud vähemalt 1. raskusastmeni, seejärel vähendada annust järkjärgult.</p> <p>Kaaluda krambihooegade profülaktikaks krambihooegade vastaseid ravimeid (nt levitiratsetaam), mis ei ole sedatiivsed. Kaaluda vajadusel neuroloogi konsultatsiooni ja teiste spetsialistide konsultatsioone edasiseks hindamiseks.</p>	<p>Manustada deksametasooni^d 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel.</p> <p>Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni seisund on paranenud vähemalt 1. raskusastmeni, seejärel vähendada annust järkjärgult.</p>
4. raskusaste	<p>ICE skoor 0^b</p> <p>või teadvuse taseme langus^c, üks kahest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patsient ei ole äratav või vajab ärkamiseks jõulist või korduvat taktiilset stimulatsiooni või • stuupor või kooma või <p>krambihood^c, kas:</p>	<p>Manustada totsilizumabi CRS-i raviks vastavalt tabelile 4.</p> <p>Nagu eespool või kaaluda metüülprednisolooni manustamist 1000 mg ööpäevas intravenoosselt koos esimese totsilizumabi annusega ning jätkata metüülprednisolooniga 1000 mg ööpäevas intravenoosselt veel 2 või enama päeva jooksul.</p>	<p>Nagu eespool või kaaluda metüülprednisolooni 1000 mg ööpäevas intravenoosselt 3 päeva jooksul; seisundi paranemisel ravida nagu eespool.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • eluohtlik prolungeeritud krampihoog (> 5 minutit) või • korduvad kliinilised või elektrilised krampid ilma taastumiseta algtasemele või <p>motoorsed leiud^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • süvafokaalne motoorne nõrkus, nagu hemiparees või paraparees, või <p>suurenenud intrakraniaalne rõhk / ajuturse^c, koos nähtude/sümptomitega, nagu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • difuusne ajuturse neuroloogilisel pilturingul või • detserebraalne või dekortikaalne hoiak või • VI kraniaalnärvi paralüüs või • papillödeem või • Cushingi triaad. 	<p>Kaaluda krampihoogude profülaktikaks krampihoogude vastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam), mis ei ole sedatiivsed. Kaaluda vajadusel neuroloogi konsultatsiooni ja teiste spetsialistide konsultatsioone edasiseks hindamiseks. Intrakraniaalse rõhu suurenemise / ajuturse korral tuleb järgida asutuse ravijuhendit.</p>
--	---	--

^a Ravi aluseks on kõige raskem kõrvaltoime, mida ei saa seostada ühegi teise põhjusega.

^b Kui patsient on äratav ja võimeline tegema immuunefektorakkudega seotud entsefalopaatiat (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE) hindamist, siis hinnata: **orienteerumist** (teab aastat, kuud, linna, haiglat = 4 punkti); **nimetamist** (nimetab 3 objekti, nt näitab kellale, pliiatsile, nõobile = 3 punkti); **käskluste täitmist** (nt „näidake mulle 2 sõrme“ või „pange silmad kinni ja näidake keelt“ = 1 punkt); **kirjutamist** (võimeline kirjutama standardlause = 1 punkt; ja **tähelepanu** (loendab tagurpidi 100-st kümneni = 1 punkt). Kui patsient ei ole äratav ega ole võimeline tegema ICE hindamist (4. raskusastme ICANS) = 0 punkti.

^c Ei saa seostada ühegi teise põhjusega.

^d Kõigis viidetes deksametasooni kasutamisele on mõeldud deksametasooni või selle ekvivalenti.

Infektsioonid

TECVAYLI'ga ravitud patsientidel on teatatud rasketest, eluohtlikest või surmaga lõppenud infektsioonidest (vt lõik 4.8). Ravi ajal TECVAYLI'ga on tekkinud uued viirusinfektsioonid või viirusinfektsioonide reaktivatsioon. Ravi ajal TECVAYLI'ga on esinenud ka progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML).

Patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes enne ravi TECVAYLI'ga ja ravi ajal, ning vastavalt ravida. Vastavalt kohalikule asutuse ravijuhendile tuleb manustada profülaktilisi antibiootikume.

TECVAYLI annuse tiitrimise skeemi ei tohi kasutada aktiivse infektsiooniga patsientidel. TECVAYLI järgnevate annuste manustamine tuleb edasi lükata, nagu kirjeldatud tabelis 3 (vt lõik 4.2).

B-hepatiidi viiruse reaktivatsioon

Patsientidel, keda ravitakse B-rakkude vastu suunatud ravimitega, võib tekkida B-hepatiidi viiruse reaktivatsioon, mõnedel juhtudel võib see põhjustada fulminantset hepatiiti, maksapuudulikkust või surma.

Patsiente, kellel on tõendeid HBV-positiivse seroloogia kohta, tuleb jälgida HBV reaktivatsiooni kliiniliste ja laboratoorsete tunnuste suhtes ravi ajal TECVAYLI'ga ja vähemalt kuus kuud pärast TECVAYLI'ga ravi lõpetamist.

Patsientidel, kellel tekib ravi ajal TECVAYLI'ga HBV reaktivatsioon, tuleb ravi TECVAYLI'ga lõpetada, nagu näidatud tabelis 3, ning ravida vastavalt kohalikule asutuse ravijuhendile (vt lõik 4.2).

Hüpagammaglobulineemia

TECVAYLI't saanud patsientidel on teatatud hüpagammaglobulineemiast (vt lõik 4.8).

Ravi ajal TECVAYLI'ga tuleb jälgida immunoglobuliinide taset. Intravenooset või subkutaanset immunoglobuliinravi kasutati hüpagammaglobulineemia raviks 39% patsientidest. Patsiente tuleb ravida vastavalt kohalikule asutuse ravijuhendile, sh infektsioonide ennetus, antibiootikumide manustamine või viirusvastane profülaktika ning immunoglobuliini asendusravi.

Vaktsiinid

TECVAYLI võtmise ajal võib immuunvastus vaktsiinidele olla nõrgem.

Elusviirusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust ravi ajal TECVAYLI'ga või pärast seda ei ole uuritud. Vaktsineerimine elusviirusvaktsiinidega ei ole soovitatav vähemalt 4 nädala jooksul enne ravi alustamist, ravi ajal ja vähemalt 4 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Neutropeenia

TECVAYLI'ga ravi saavatel patsientidel on teatatud neutropeeniast ja febrilsest neutropeeniast (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal tuleb jälgida täisvere analüüsi. Vastavalt kohalikule asutuse ravijuhendile tuleb pakkuda toetavat ravi.

Neutropeeniaga patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude suhtes.

Ravi TECVAYLI'ga tuleb edasi lükata, nagu näidatud tabelis 3 (vt lõik 4.2).

Abiained

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

TECVAYLI koostoimeid ei ole uuritud.

TECVAYLI ravi alustamisega seotud tsütokiinide esialgne vabanemine võib inhibeerida CYP450 ensüüme. Eeldatavasti on suurim risk koostoimeteks alates TECVAYLI tiitrimiskeemi alustamisest kuni 7 päeva pärast esimest säilitusannust või CRS-i juhu ajal. Selle aja jooksul tuleb jälgida toksilisust või ravimi (nt tsüklosporiini) kontsentratsioone patsientidel, kes saavad samaaegselt CYP450 substraate, millel on kitsas terapeutiline vahemik. Vajadusel tuleb kohandada samaaegselt manustatava ravimi annust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Enne TECVAYLI'ga ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelisi naisi kontrollida raseduse suhtes.

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja viie kuu jooksul pärast TECVAYLI viimast annust. Kliinilistes uuringutes kasutasid meessoost patsiendid, kellel oli rasestumisvõimeline naissoost partner, tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kolme kuu jooksul pärast viimast teklistamabi annust.

Rasedus

Puuduvad andmed teklistamabi kasutamise kohta rasedatel või loomkatsetes, et hinnata teklistamabiga seotud riski raseduse ajal. Inimese IgG läbib teadaolevalt platsentaarbarjääri pärast raseduse esimest trimestrit. Seetõttu võib teklistamab, mis on humaniseeritud IgG4-põhine antikeha, kanduda emalt arenevale lootele. TECVAYLI't ei ole soovitatav kasutada rasedatel naistel. TECVAYLI on seotud hüpogammaglobulineemiaga, seetõttu tuleb TECVAYLI'ga ravitud emade vastsündinutel kaaluda immunoglobuliinide taseme hindamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas teklistamab eritub rinnapiima või looma piima, mõjutab rinnapiimaga toidetavaid imikuid või mõjutab piima teket. Kuna TECVAYLI võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid rinnapiimaga toidetavatel imikutel, tuleb patsientidel soovitada mitte imetada ravi ajal TECVAYLI'ga ja vähemalt viie kuu jooksul pärast viimast annust.

Fertiilsus

Puuduvad andmed teklistamabi mõju kohta fertiilsusele. Loomkatsetes ei ole hinnatud teklistamabi toimet isas- ja emasloomade fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TECVAYLI mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

ICANS-i tekkevõimaluse tõttu on TECVAYLI'ga ravitud patsientidel risk teadvuse taseme alanemiseks (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada, et nad peavad vältima autojuhtimist ja raskete või potentsiaalselt ohtlike masinate käsitlemist TECVAYLI annuse tiitrimise skeemi ajal ja 48 tunni jooksul pärast selle lõpetamist ning mis tahes uue neuroloogilise sümptomi (tabel 1) tekkimisel (vt lõik 4.2 ja lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamad mis tahes raskusastmega kõrvaltoimed olid hüpogammaglobulineemia (75%), tsütokiinide vabanemise sündroom (72%), neutropeenia (71%), aneemia (55%), lihaste ja luustiku valu (52%), väsimus (41%), trombotsütopeenia (40%), süstekoha reaktsioon (38%), ülemiste hingamisteede infektsioon (37%), lümfopenia (35%), kõhulahtisus (28%), pneumoonia (28%), iiveldus (27%), püreeksia (27%), peavalu (24%), köha (24%), kõhukinnisus (21%) ja valu (21%).

65% TECVAYLI't saanud patsientidest teatati tõsistest kõrvaltoimetest, sh pneumoonia (16%), COVID-19 (15%), tsütokiinide vabanemise sündroom (8%), sepsis (7%), püreeksia (5%), lihaste ja luustiku valu (5%), äge neerukahjustus (4,8%), kõhulahtisus (3,0%), tselluliit (2,4%), hüpoksia (2,4%), febriline neutropeenia (2,4%) ja entsefalopaatia (2,4%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

TECVAYLI ohutusandmeid hinnati uuringus MajesTEC-1, milles osales 165 hulgimüeloomiga täiskasvanud patsienti, kellele manustati monoterapiana TECVAYLI't soovitatava annustamisskeemi alusel. TECVAYLI ravi kestuse mediaan oli 8,5 (vahemik: 0,2...24,4) kuud.

Tabelis 6 on kokku võetud kõrvaltoimed, millest teatati TECVAYLI'ga ravitud patsientidel. TECVAYLI ohutusandmeid hinnati ka kogu ravitud populatsioonis (N = 302), kus täiendavaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Allpool on loetletud kliiniliste uuringute kestel esinenud kõrvaltoimed vastavalt esinemissageduste kategooriatele. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgnevalt: 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 esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6. Kõrvaltoimed hulgimüeloomiga patsientidel, keda raviti TECVAYLI'ga uuringus MajesTEC-1 monoterapiaks soovitatava annusega

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemis- sagedus (kõik raskus- astmed)	N = 165	
			n (%)	
			Kõik raskus- astmed	3. või 4. raskusaste
Infektsioonid ja infestatsioonid	Pneumoonia ¹	Väga sage	46 (28%)	32 (19%)
	Sepsis ²	Sage	13 (7,9%)	11 (6,7%)
	COVID-19 ³	Väga sage	30 (18%)	20 (12%)
	Ülemiste hingamisteede infektsioon ⁴	Väga sage	61 (37%)	4 (2,4%)
	Tselluliit	Sage	7 (4,2%)	5 (3,0%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia	Väga sage	117 (71%)	106 (64%)
	Febriilne neutropeenia	Sage	6 (3,6%)	5 (3,0%)
	Trombotsütopeenia	Väga sage	66 (40%)	35 (21%)
	Lümfopeenia	Väga sage	57 (35%)	54 (33%)
	Aneemia ⁵	Väga sage	90 (55%)	61 (37%)
	Leukopeenia	Väga sage	29 (18%)	12 (7,3%)
	Hüpfibrinogeneemia	Sage	16 (9,7%)	2 (1,2%)
Immuunsüsteemi häired	Tsütokiinide vabanemise sündroom	Väga sage	119 (72%)	1 (0,6%)
	Hüpagammaglobulineemia ⁶	Väga sage	123 (75%)	3 (1,8%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperamüloseemia	Sage	6 (3,6%)	4 (2,4%)
	Hüperkaleemia	Sage	8 (4,8%)	2 (1,2%)
	Hüperkaltseemia	Väga sage	19 (12%)	5 (3,0%)
	Hüponatreemia	Sage	13 (7,9%)	8 (4,8%)
	Hüpokaleemia	Väga sage	23 (14%)	8 (4,8%)
	Hüpokaltseemia	Sage	12 (7,3%)	0
	Hüpfosfateemia	Väga sage	20 (12%)	10 (6,1%)
	Hüpoalbumineemia	Sage	4 (2,4%)	1 (0,6%)
	Hüpomagneseemia	Väga sage	22 (13%)	0
	Vähenenud söögiisu	Väga sage	20 (12%)	1 (0,6%)
Närvisüsteemi häired	Immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroom	Sage	5 (3,0%)	0
	Entsefalopaatia ⁷	Sage	16 (9,7%)	0
	Perifeerne neuropaatia ⁸	Väga sage	26 (16%)	1 (0,6%)
	Peavalu	Väga sage	39 (24%)	1 (0,6%)
Vaskulaarsed häired	Hemorraagia ⁹	Väga sage	20 (12%)	5 (3,0%)
	Hüpertensioon ¹⁰	Väga sage	21 (13%)	9 (5,5%)
Respiratoorse süsteemi, rindkere ja mediastiinumi häired	Hüpköha	Sage	16 (9,7%)	6 (3,6%)
	Düspnoe ¹¹	Väga sage	22 (13%)	3 (1,8%)
	Köha ¹²	Väga sage	39 (24%)	0

Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage	47 (28%)	6 (3,6%)
	Oksendamine	Väga sage	21 (13%)	1 (0,6%)
	Iiveldus	Väga sage	45 (27%)	1 (0,6%)
	Kõhukinnisus	Väga sage	34 (21%)	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe häired	Lihaste ja luustiku valu ¹³	Väga sage	85 (52%)	14 (8,5%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreeksia	Väga sage	45 (27%)	1 (0,6%)
	Süstekoha reaktsioon ¹⁴	Väga sage	62 (38%)	1 (0,6%)
	Valu ¹⁵	Väga sage	34 (21%)	3 (1,8%)
	Ödeem ¹⁶	Väga sage	23 (14%)	0
	Väsimus ¹⁷	Väga sage	67 (41%)	5 (3,0%)
Uuringud	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	9 (5,5%)	0
	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ¹⁸	Sage	16 (9,7%)	4 (2,4%)
	Lipaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	10 (6,1%)	2 (1,2%)
	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Väga sage	18 (11%)	3 (1,8%)
	Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	16 (9,7%)	5 (3,0%)
	Aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine	Sage	13 (7,9%)	2 (1,2%)
	Rahvusvahelise normaliseeritud suhte suurenemine	Sage	10 (6,1%)	2 (1,2%)

Kõrvaltoimete kodeerimisel kasutati MedDRA versiooni 24.0.

Märkus. Väljund sisaldab CRS-i ja ICANS-i diagnoosi; CRS-i või ICANS-i sümptomid on välja jäetud.

- 1 Pneumoonia hõlmab enterobakterpneumooniat, alumiste hingamisteede infektsiooni, alumiste hingamisteede viirusinfektsiooni, metapneumoviiruspneumooniat, *Pneumocystis jirovecii* pneumooniat, pneumooniat, adenoviiruspneumooniat, bakteriaalset pneumooniat, klebsiellapneumooniat, moraksellapneumooniat, pneumokokkpneumooniat, pseudomonaspneumooniat, respiratoorse süntsütaalviiruse pneumooniat, stafülokokkpneumooniat ja viiruslikku pneumooniat.
- 2 Sepsis hõlmab baktereemiat, meningokokksepsist, neutropeenilist sepsist, pseudomonasbaktereemiat, pseudomonassepsist, sepsist ja stafülokokkbaktereemiat.
- 3 COVID-19 hõlmab asümptomaatilist COVID-19 ja COVID-19.
- 4 Ülemiste hingamisteede infektsioon hõlmab bronhiiti, nasofarüngiiti, farüngiiti, hingamisteede infektsiooni, hingamisteede bakteriaalset infektsiooni, riniiti, rinoviirusinfektsiooni, sinusiiti, trahheiti, ülemiste hingamisteede infektsiooni ja ülemiste hingamisteede viirusinfektsiooni.
- 5 Aneemia hõlmab aneemiat, rauavaegust ja rauavaegusaneemiat.
- 6 Hüpopogammaglobulineemia hõlmab patsiente, kellel esinesid kõrvaltoimena hüpopogammaglobulineemia, hüpoglobulineemia, immunoglobuliinide arvu vähenemine, ja/või patsiente, kelle IgG taseme laboriväärtus oli pärast ravi teklistamabiga vähem kui 500 mg/dl.
- 7 Entsefalopaatia hõlmab segasusseisundit, vähenenud teadvuse taset, letargiat, mälu halvenemist ja unisust.
- 8 Perifeerne neuropaatia hõlmab düsesteesiat, hüpoesteesiat, suu hüpoesteesiat, neuralgiat, paresteesiat, suu paresteesiat, perifeerset sensoorset neuropaatiat ja istmikunärvivalu.
- 9 Hemorraagia hõlmab konjunktiivset hemorraagiat, ninaverejooksu, hematoomi, hematuuriat, hemoperitoneumi, hemorroidide veritsust, seedetrakti alaosa veritsust, meleenat, suu hemorraagiat ja subduraalset hematoomi.
- 10 Hüpertensioon hõlmab essentsiaalset hüpertensiooni ja hüpertensiooni.
- 11 Düspnoe hõlmab ägedat respiratoorset puudulikkust, düspnoed ja pingutusdüspnoed.
- 12 Köha hõlmab allergilist köha, köha, produktiivset köha ja ülemiste hingamisteede köhasündroomi.
- 13 Lihaste ja luustiku valu hõlmab liigesevalu, seljavalu, lihaste ja luustiku rindkerevalu, lihaste ja luustiku valu, liigesevalu, kaelavalu ja jäseme valu.
- 14 Süstekoha reaktsioon hõlmab süstekoha verevalumit, süstekoha tselluliiti, süstekoha ebamugavustunnet, süstekoha punetust, süstekoha hematoomi, süstekoha induratsiooni, süstekoha põletikku, süstekoha turset, süstekoha kihelust, süstekoha lõövet, süstekoha reaktsiooni ja süstekoha paistetust.
- 15 Valu hõlmab kõrvavalu, valu küljes, kubemevalu, südamega mitteseotud rindkerevalu, orofarüingeaalset valu, valu, valu lõuas, hambavalu ja kasvajavalu.
- 16 Ödeem hõlmab näo turset, vedeliku ülekoormust, perifeerseid turseid ja perifeerset paistetust.
- 17 Väsimus hõlmab jõuetust, väsimust ja haigusetunnet.
- 18 Transaminaaside aktiivsuse suurenemine hõlmabalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist ja aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Uuringus MajesTEC-1 (N = 165) teatati pärast ravi TECVAYLI'ga CRS-ist 72% patsientidest. Ühel kolmandikul (33%) patsientidest esines rohkem kui üks CRS-i juht. Enamikul patsientidest tekkis CRS pärast 1. tiitrimisannust (44%), 2. tiitrimisannust (35%) või esimest säilitusannust (24%). Vähem kui 3% patsientidest tekkis CRS esmakordselt pärast TECVAYLI järgnevate annuste manustamist. CRS-i juhud olid 1. raskusastme (50%) ja 2. raskusastme (21%) või 3. raskusastmega (0,6%). Aja mediaan CRS-i alguseni oli 2 (vahemik: 1...6) päeva pärast kõige viimast annust, kestuse mediaaniga 2 (vahemik: 1...9) päeva.

Kõige sagedamad CRS-iga seotud nähud ja sümptomid olid palavik (72%), hüpoksia (13%), külmavärinad (12%), hüpotensioon (12%), siinustahhükardia (7%), peavalu (7%) ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (aspartaadi aminotransferaasi jaalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine; kumbki 3,6%).

Uuringus MajesTEC-1 kasutati CRS-i raviks totalsilizumabi, kortikosteroide ja totalsilizumabi kombinatsioonis kortikosteroididega vastavalt 32%-l, 11%-l ja 3%-l CRS-i juhtudest.

Neuroloogiline toksilisus, sh ICANS

Uuringus MajesTEC-1 (N = 165) teatati neuroloogilise toksilisuse juhtudest 15% TECVAYLI't saanud patsientidest. Neuroloogilise toksilisuse juhud olid 1. raskusastme (8,5%), 2. raskusastme (5,5%) või 4. raskusastmega (< 1%). Kõige sagedamini teatatud neuroloogiline kõrvaltoime oli peavalu (8%).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse käigus teatati ICANS-ist, sh 3. ja suurema raskusastme juhtudest. ICANS-i kõige sagedamini teatatud kliinilised ilmingud olid segasusseisund, vähenenud teadvuse tase, desorientatsioon, düsgraafia, afaasia, apraksia ja unisus. Neuroloogiline toksilisus võib tekkida samaaegselt CRS-iga, pärast CRS-i lahenemist või ka CRS-i puudumisel. ICANS-i tekkimiseni täheldatud aeg jäi vahemikku 0 kuni 21 päeva pärast kõige viimast annust.

Immunogeensus

Uuringus MajesTEC-1 subkutaanse teklistamabi monoterapiaga ravitud patsientidel (N = 238) hinnati teklistamabi antikehade olemasolu, kasutades elektrokemiluminestsensil põhinevat immuunanaluüsi meetodit. Ühel isikul (0,4%) tekkisid madalas tiitris teklistamabi vastased neutraliseerivad antikehad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja nähud

Teklistamabi maksimaalset talutavat annust ei ole kindlaks tehtud. Kliinilistes uuringutes on manustatud annuseid kuni 6 mg/kg.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mis tahes kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning rakendada kohe sobivat sümptomaatilist ravi.

5 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FX24

Toimemehhanism

Teklistamab on täissuuruses IgG4-PAA bispetsiifiline antikeha, mis on suunatud T-rakkude pinnal ekspresseeritud CD3-retseptorile ning pahaloomulise hulgemüeloomi B-liini rakkude, samuti hilisstaadiumi B-rakkude ja plasmarakkude pinnal ekspresseeritud B-rakkude küpsemise antigeenile (*B cell maturation antigen*, BCMA). Tänu oma kahele seondumiskohale suudab teklistamab tõmmata CD3⁺ T-rakke BCMA⁺ rakkude lähedusse, mille tulemuseks on T-rakkude aktiveerumine ja sellele järgnev BCMA⁺ rakkude lüüs ja surm, mida vahendavad tsütotoksiliste T-rakkude sekretoorsetest põiekesest erituvad perforiin ja mitmesugused gransüümid. See toime ilmneb sõltumatult T-rakkude retseptorite spetsiifilisusest või peamise koesobivuskompleksi (*major histocompatibility complex*, MHC) 1. klassi molekulide leidumisest antigeeni esitavate rakkude pinnal.

Farmakodünaamilised toimed

Esimese ravikuu jooksul täheldati T-rakkude aktiveerumist, T-rakkude ümberjaotumist, B-rakkude vähenemist ja seerumi tsütokiinide indutseerimist.

Ühe kuu jooksul pärast ravi teklistamabiga vähenes enamikul ravivastusega patsientidest lahustuva BCMA sisaldus, kusjuures teklistamabiga parema ravivastuse saavutanud isikutel täheldati suuremat lahustuva BCMA vähenemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

TECVAYLI monoterapia efektiivsust hinnati retsivedeerunud või refraktaarse hulgemüeloomiga patsientidel üheharulises avatud mitmekeskuselises I/II faasi uuringus (MajesTEC-1). Uuringus osalesid patsiendid, kes olid eelnevalt saanud vähemalt kolme varasemat ravi, sh proteasoomi inhibiitorit, immunomodulaatorit ja CD38-vastast monoklonaalset antikeha. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli viimase 6 kuu jooksul esinenud insult või krampihoog, ning patsiendid, kellel oli Ida onkoloogiaalase tööühma sooritusvõime skoor (*Eastern Cooperative Oncology Group performance score*, ECOG PS) ≥ 2 , plasmarakuline leukeemia, teadaolev aktiivne kesknärvisüsteemi haigus või hulgemüeloomi meningealse haiguse väljendunud kliinilised nähud või aktiivne või dokumenteeritud autoimmuunhaigus anamneesis, välja arvatud vitiliigo, 1. tüüpi diabeet ja eelnev autoimmuunne türeoidiit.

Patsientidele manustati subkutaanselt TECVAYLI algseid tiitrimisannuseid 0,06 mg/kg ja 0,3 mg/kg, millele järgnes TECVAYLI säilitusannus 1,5 mg/kg, mida manustati seejärel üks kord nädalas subkutaanselt kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuseni. Patsientidel, kellel on täielik või parem ravivastus püsinud vähemalt 6 kuu jooksul, võib vähendada annustamissagedust skeemini 1,5 mg/kg subkutaanselt iga kahe nädala järel kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuseni (vt lõik 4.2). 1. tiitrimisannuse ja 2. tiitrimisannuse vahelise intervalli mediaan oli 2,9 (vahemik: 2...7) päeva. 2. tiitrimisannuse ja esimese säilitusannuse vahelise intervalli mediaan oli 3,1 (vahemik: 2...9) päeva. Patsiendid hospitaliseeriti jälgimise eesmärgil pärast TECVAYLI annuse tiitrimise skeemi iga annuse manustamist vähemalt 48 tunniks.

Efektiivsuse populatsiooni kuulus 165 patsienti. Vanuse mediaan oli 64 (vahemik: 33...84) aastat, kusjuures 15% isikutest olid ≥ 75 -aastased; 58% olid mehed; 81% olid euroopiidsest rassist, 13% mustanahalised, 2% asiaadid. Rahvusvahelise staadiumite süsteemi (*International Staging System*, ISS) järgi oli uuringusse kaasamisel 52% isikutest I staadium, 35% II staadium ja 12% III staadium. Kõrge riskiga tsütogeneetika (del(17p), t(4;14) või t(14;16) leid) esines 26% patsientidest. Seitsmeteistkümnel protsendil patsientidest oli ekstramedullaarne plasmatsütoom.

Aja mediaan alates hulgemüeloomi esmasest diagnoosimisest kuni uuringusse kaasamiseni oli 6 (vahemik: 0,8...22,7) aastat. Varasemate ravide arvu mediaan oli 5 (vahemik: 2...14), kusjuures 23% patsientidest oli saanud 3 varasemat ravi. Kaheksakümmend kaks protsenti patsientidest olid eelnevalt läbinud autoloogse tüvirakkude siirdamise ja 4,8% patsientidest eelneva allogeense siirdamise. Seitsmekümne kaheksal protsendil patsientidest oli kolme ravimiklassi (refraktaarne proteasoomi inhibiitor, immunomodulaator ja CD38-vastane monoklonaalne antikeha) suhtes refraktaarne haigus.

Efektiivsuse tulemused põhinesid üldisel ravivastuse määral, mis määrati sõltumatu hindamiskomitee (*Independent Review Committee*, IRC) hinnangul, kasutades rahvusvahelise müeloomi tööühma (*International Myeloma Working Group*, IMWG) 2016. aasta kriteeriume (vt tabel 7).

Tabel 7. Efektiivsustulemused uuringus MajesTEC-1

	Kõik ravitud patsiendid (N = 165)
Üldine ravivastuse määr (overall response rate, ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n (%)	104 (63,0%)
95% CI (%)	(55,2%; 70,4%)
Range täielik ravivastus (<i>stringent complete response, sCR</i>)	54 (32,7%)
Täielik ravivastus (<i>complete response, CR</i>)	11 (6,7%)
Väga hea osaline ravivastus (<i>very good partial response, VGPR</i>)	32 (19,4%)
Osaline ravivastus (<i>partial response, PR</i>)	7 (4,2%)
Ravivastuse kestus (duration of response, DOR) (kuud)	
Ravivastusega patsientide arv	104
DOR (kuud): mediaan (95% CI)	18,4 (14,9; NE) ¹
Aeg esimese ravivastuseni (kuud)	
Ravivastusega patsientide arv	104
Mediaan	1,2
Vahemik	(0,2; 5,5)
MRD-negatiivsuse määr² kõigi ravitud patsientide seas, n (%) [N = 165]	44 (26,7%)
95% CI (%)	(20,1%; 34,1%)
MRD-negatiivsuse määr^{2,3} CR-i või sCR-i saavutanud patsientide seas, n (%) [N = 65]	30 (46,2%)
95% CI (%)	(33,7%; 59,0%)

¹ NE = ei ole hinnatav

² MRD-negatiivsuse määr on defineeritud kui nende isikute osakaal, kes saavutasid MRD-negatiivse staatuse (10^{-5} juures) mis tahes ajahetkel pärast algannuse saamist ning enne haiguse progressiooni (*progressive disease, PD*) või järgnevat müeloomivastast ravi.

³ Arvesse on võetud ainult MRD hinnanguid (10^{-5} testimislävend) ajavahemikul 3 kuud pärast CR/sCR saavutamist kuni surma/haiguse progressiooni/järgneva ravini (eranditult).

Patsientidel, kes läksid üle skeemile 1,5 mg/kg subkutaanselt iga kahe nädala järel, oli raviskeemi muutmisele järgnenud jälgimisperioodi mediaan 12,6 kuud (vahemik: 1,0...24,7 kuud).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama TECVAYLI'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hulgimüeloomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba.

See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Teklistamabi farmakokineetika oli ligikaudu annusega proportsionaalne pärast subkutaanset manustamist annusevahemikus 0,08 mg/kg kuni 3 mg/kg (ületab soovitatavat annust 0,05...2,0 korda). Üheksakümmend protsenti püsikontsentratsiooni seisundi ekspositsioonist saavutati pärast 12 iganädalast säilitusannust. Keskmine kumulatsioonikiirus esimese ja 13. iganädalase säilitusannuse 1,5 mg/kg vahel vastas 4,2-kordsele C_{max} -i, 4,1-kordsele C_{trough} ja 5,3-kordsele AUC_{tau} väärtusele.

Teklistamabi C_{max} , C_{trough} , and AUC_{tau} on esitatud tabelis 8.

Tabel 8. Teklistamabi farmakokineetilised parameetrid 13. soovitatava iganädalase säilitusannuse (1,5 mg/kg) kasutamisel retsidiveeruva või refraktaarse hulгимüeloomiga patsientidel uuringus MajesTEC-1

Farmakokineetilised parameetrid	Teklistamab Geomeetriline keskmine (CV%)
C_{max} (µg/ml)	23,8 (55%)
C_{trough} (µg/ml)	21,1 (63%)
AUC_{tau} (µg·h/ml)	3838 (57%)

C_{max} = maksimaalne teklistamabi kontsentratsioon seerumis; C_{trough} = teklistamabi kontsentratsioon seerumis enne järgmise annuse manustamist; CV = geomeetriline variatsioonikordaja; AUC_{tau} = aja-kontsentratsioonikõvera alune pindala iganädalasel manustamisel.

Imendumine

Teklistamabi keskmine biosaadavus subkutaansel manustamisel oli 72%. Teklistamabi mediaanne T_{max} (vahemik) pärast esimest ja 13. iganädalast säilitusannust oli vastavalt 139 (19 kuni 168) tundi ja 72 (24 kuni 168) tundi.

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala oli 5,63 l (29% variatsioonikordaja (CV, *coefficient of variation*)).

Eritumine

Teklistamabi kliirens väheneb aja jooksul; seejuures oli keskmine (CV%) maksimaalne langus algväärtusest 13. iganädalase säilitusannuseni 40,8% (56%). Geomeetriline keskmine (CV%) kliirens on 13. iganädalase säilitusannuse korral 0,472 l ööpäevas (64%). Patsientidel, kes lõpetavad teklistamabi kasutamise pärast 13. iganädalast säilitusannust langeb teklistamabi kontsentratsioon 50% võrra C_{max} -ist eeldatavasti aja mediaaniga (5. kuni 95. protsentiil) 15 (7 kuni 33) päeva pärast T_{max} -i, ja 97% võrra C_{max} -ist aja mediaaniga 69 (32 kuni 163) päeva pärast T_{max} -i.

Populatsiooni farmakokineetika analüüs (põhineb uuringul MajesTEC-1) näitas, et lahustuv BCMA ei mõjutanud teklistamabi kontsentratsioone seerumis.

Patsientide erirühmad

TECVAYLI farmakokineetikat 17-aastastel ja noorematel noorukitel ja lastel ei ole uuritud.

Farmakokineetika analüüsi tulemused näitavad, et vanus (24...84 aastat) ega sugu ei mõjutanud teklistamabi farmakokineetikat.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole TECVAYLI'ga ametlikke uuringuid läbi viidud.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemused näitavad, et kerge neerukahjustus ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ega mõõdukas neerukahjustus ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ei mõjutanud märkimisväärselt teklistamabi farmakokineetikat. Raske neerukahjustusega patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole TECVAYLI'ga ametlikke uuringuid läbi viidud.

Populatsiooni farmakokineetika analüüside tulemused näitavad, et kerge maksakahjustus (üldbilirubiin $> 1...1,5$ korda üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN) koos mis tahes aspartaadi

aminotransferaasi väärtusega (ASAT) või üldbilirubiin \leq ULN ja ASAT $>$ ULN) ei mõjutanud märkimisväärselt teklistamabi farmakokineetikat. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide kohta andmeid ei ole.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus ja mutageensus

Loomkatseid teklistamabi kartsinogeense ja genotoksilise potentsiaali hindamiseks ei ole läbi viidud.

Reproduktsoonitoksilisus ja viljakus

Loomkatseid hindamaks teklistamabi mõju reproduktsoonivõimele ja loote arengule ei ole läbi viidud. Ühes 5-nädalases kroonilise toksilisuse uuringus makaakidel ei esinenud märgatavaid mõjusid isas- ja emasloomade suguelunditele annuste juures kuni 30 mg/kg nädalas (ligikaudu 22 korda suurem võrreldes inimese maksimaalse soovitatava annusega AUC ekspositsiooni alusel), mida manustati intravenoosselt viie nädala jooksul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

EDTA dinaatriumsoola dihüdraat
Jää-äädikhape
Polüsorbaat 20 (E432)
Naatriumatsetaattriühüdraat
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat

Ettevalmistatud süstal

Ettevalmistatud süstlad tuleb kohe ära kasutada. Kui ravimit ei ole võimalik manustada kohe, ei tohi ettevalmistatud süstla kasutuseelne säilitusaeg ületada 20 tundi temperatuuril 2°C...8°C või ümbritseva ruumi temperatuuril (15°C...30°C). Kasutamata süstal tuleb 20 tunni pärast hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3 ml süstelahust I tüüpi klaasviaalis, millel on elastomeerist kork ja äratõmmatava kettaga alumiiniumkaas. Viaalis on 30 mg teklistamabi (10 mg/ml).
Pakendi suurus: 1 viaal.

1,7 ml süstelahust I tüüpi klaasviaalis, millel on elastomeerist kork ja äratõmmatava kettaga alumiiniumkaas. Viaalis on 153 mg teklistamabi (90 mg/ml).
Pakendi suurus: 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

On väga tähtis rangelt järgida selles lõigus antud ettevalmistamise ja manustamise juhiseid, et minimeerida võimalikke annustamisvigu TECVAYLI 10 mg/ml ja TECVAYLI 90 mg/ml viaalide kasutamisel.

TECVAYLI't tohib manustada ainult subkutaanse süstena. Ärge manustage TECVAYLI't intravenoosselt.

TECVAYLI't tohib manustada tervishoiutöötaja, kelle käsutuses on vastava väljaõppe saanud meditsiinipersonal ja sobivad vahendid raskete reaktsioonide, sh tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks (vt lõik 4.4).

TECVAYLI 10 mg/ml ja TECVAYLI 90 mg/ml viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Erineva tugevusega TECVAYLI viaale ei tohi säilitusannuse saamiseks omavahel kombineerida.

TECVAYLI ettevalmistamisel ja manustamisel tuleb järgida aseptika reegleid.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

TECVAYLI ettevalmistamine

- Kontrollige iga TECVAYLI süste puhul arsti poolt määratud annust. Vigade minimeerimiseks kasutage TECVAYLI süstelahuse ettevalmistamisel järgmiseid tabeleid.
 - Vaadake tabelist 9 koguannust, süstitavat mahtu ja vajaminevat viaalide arvu vastavalt patsiendi tegelikule kehakaalule, mis on vajalik 1. tiitrimisannuse manustamiseks TECVAYLI 10 mg/ml viaalist.

Tabel 9. TECVAYLI (10 mg/ml) 1. tiitrimisannuse (0,06 mg/kg) süstitavad mahud

	Kehakaal (kg)	Koguannus (mg)	Süstitav maht (ml)	Viaalide arv (1 viaal = 3 ml)
1. tiitrimisannus (0,06 mg/kg)	35...39	2,2	0,22	1
	40...44	2,5	0,25	1
	45...49	2,8	0,28	1
	50...59	3,3	0,33	1
	60...69	3,9	0,39	1
	70...79	4,5	0,45	1
	80...89	5,1	0,51	1
	90...99	5,7	0,57	1
	100...109	6,3	0,63	1
	110...119	6,9	0,69	1
	120...129	7,5	0,75	1
	130...139	8,1	0,81	1
	140...149	8,7	0,87	1
	150...160	9,3	0,93	1

- Vaadake tabelist 10 koguannust, süstitavat mahtu ja vajaminevat viaalide arvu vastavalt patsiendi tegelikule kehakaalule, mis on vajalik 2. tiitrimisannuse manustamiseks TECVAYLI 10 mg/ml viaalist.

Tabel 10. TECVAYLI (10 mg/ml) 2. tiitrimisannuse (0,3 mg/kg) süstitavad mahud

	Kehakaal (kg)	Koguannus (mg)	Süstitav maht (ml)	Viaalide arv (1 vial = 3 ml)
2. tiitrimisannus (0,3 mg/kg)	35...39	11	1,1	1
	40...44	13	1,3	1
	45...49	14	1,4	1
	50...59	16	1,6	1
	60...69	19	1,9	1
	70...79	22	2,2	1
	80...89	25	2,5	1
	90...99	28	2,8	1
	100...109	31	3,1	2
	110...119	34	3,4	2
	120...129	37	3,7	2
	130...139	40	4,0	2
	140...149	43	4,3	2
	150...160	47	4,7	2

- Vaadake tabelist 11 koguannust, süstitavat mahtu ja vajaminevat viaalide arvu vastavalt patsiendi tegelikule kehakaalule, mis on vajalik säilitusannuse manustamiseks TECVAYLI 90 mg/ml vialist.

Tabel 11. TECVAYLI (90 mg/ml) säilitusannuse (1,5 mg/kg) süstitavad mahud

	Kehakaal (kg)	Koguannus (mg)	Süstitav maht (ml)	Viaalide arv (1 vial = 1,7 ml)
Säilitusannus (1,5 mg/kg)	35...39	56	0,62	1
	40...44	63	0,70	1
	45...49	70	0,78	1
	50...59	82	0,91	1
	60...69	99	1,1	1
	70...79	108	1,2	1
	80...89	126	1,4	1
	90...99	144	1,6	1
	100...109	153	1,7	1
	110...119	171	1,9	2
	120...129	189	2,1	2
	130...139	198	2,2	2
	140...149	216	2,4	2
	150...160	234	2,6	2

- Võtke külmkapist (2°C...8°C) välja sobiv TECVAYLI vial ja laske sellel soojeneda ümbritseva ruumi temperatuurini (15°C...30°C) nii kaua kui tarvis, vähemalt 15 minuti jooksul. Ärge soojendage TECVAYLI't ühelgi muul viisil.
- Keerutage ülessoojenenud viali segamiseks ettevaatlikult ligikaudu 10 sekundi jooksul. Ärge loksutage viali.
- Tõmmake viali(de)st ülekandenõela abil õige suurusega süstlasse vajalik maht TECVAYLI't.
 - Ühegi süste maht ei tohi ületada 2,0 ml. Annused, mis ületavad mahult 2,0 ml, tuleb jagada võrdselt mitme süstla vahel.
- TECVAYLI sobib kokku roostevabast terasest nõeltega ning polüpropüleenist ja polükarbonaadist süstlamaterjalidega.
- Asendage ülekandenõel sobiva suurusega süstenõelaga.
- Enne manustamist kontrollige TECVAYLI't visuaalselt tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes. Mitte kasutada, kui lahuse värv on muutunud, lahus on hägune või sisaldab tahkeid osakesi.
 - TECVAYLI süstelahus on värvitu kuni helekollane.

TECVAYLI manustamine

- Süstige vajalik maht TECVAYLI't kõhu subkutaansesse koesse (eelistatud süstekoht). Teise võimalusena võib TECVAYLI't süstida mujale subkutaansesse koesse (nt reide). Kui on tarvis teha mitu süstet, tuleb TECVAYLI süsted manustada üksteisest vähemalt 2 cm kaugusele.
- Mitte süstida tätoveeringute või armide piirkonda või kohtadesse, kus nahk on punetav, verevalumitega, hell või ei ole terve.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1675/001 (10 mg/ml)
EU/1/22/1675/002 (90 mg/ml)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. august 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://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**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

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

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Iirimaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
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**

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus TECVAYLI't turustatakse, antakse kõigile patsientidele/hooldajatele, kes eeldatavasti hakkavad teklistamabi kasutama, patsiendikaart/ligipääs patsiendikaardile, milles teavitatakse ja selgitatakse patsientidele CRS-i ja neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i riski. Patsiendikaart sisaldab ka hoiatust patsienti ravivatele tervishoiutöötajatele, et patsiendile manustatakse teklistamabi.

Patsiendikaart sisaldab järgmisi põhipunkte:

- CRS-i ja neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i peamiste nähtude ja sümptomite kirjeldus;
- kirjeldus olukordadest, millal tuleb kiiresti abi saamiseks pöörduda tervishoiutöötaja või erakorralise meditsiini osakonna poole, kui peaksid tekkima CRS-i või neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i nähud ja sümptomid;
- ravimit määrava arsti kontaktandmed.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Et kinnitada teklistamabi monoterapia efektiivsust ja ohutust retsidiveeruva ja refraktaarse hulгимüeloomi ravi näidustusel täiskasvanud patsientidel, kes on saanud vähemalt kolme eelnevat ravi, sh immunomodulaatori, proteasoomi inhibiitori ja CD38-vastase antikehaga, ning kelle haigus on pärast viimast ravi edasi arenenud, esitab müügiloa hoidja uuringu 64007957MMY3001 (III faasi randomiseeritud uuring, milles hinnatakse teklistamabi ja subkutaanse daratumumabi kombinatsiooni võrreldes subkutaanse daratumumabi, pomalidomiidi ja deksametasooniga (DPd) või subkutaanse daratumumabi, bortesomiibi ja deksametasooniga (DVd) retsidiveeruva ja refraktaarse hulгимüeloomiga uuritavatel) tulemused.	Märts 2028
Et täiendavalt kirjeldada ravivastuse kestust ja pikaajalist ohutust hulгимüeloomiga isikutel, kes on saanud vähemalt kolme eelnevat ravi, sh immunomodulaatori, proteasoomi inhibiitori ja CD38-vastase antikehaga, esitab müügiloa hoidja uuringu 64007957MMY1001 (I/II faasi uuring retsidiveeruva ja refraktaarse hulгимüeloomiga isikutel: esimene inimestel läbi viidud avatud annuse suurendamise uuring teklistamabiga, mis on inimese BCMA x CD3 bispetsiifiline antikeha) lõpliku aruande.	Detsember 2028

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TECVAYLI 10 mg/ml süstelahus
teclistamabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 3 ml viaal sisaldab 30 mg teklistamabi (10 mg/ml)

3. ABIAINED

Abiained: EDTA dinaatriumsoola dihüdraat, jää-äädikhape, polüsorbaat 20, naatriumatsetaatrihüdraat, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 viaal, 30 mg/3 ml
Tiitrimisannus

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult subkutaanne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
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**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1675/001

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**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

TECVAYLI 10 mg/ml süstevedelik
teclistamabum
teclistamabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 mg/3 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TECVAYLI 90 mg/ml süstelahus
teclistamabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1,7 ml viaal sisaldab 153 mg teklistamabi (90 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: EDTA dinaatriumsoola dihidraat, jää-äädikhape, polüsorbaat 20, naatriumatsetaatrihüdraat, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 viaal, 153 mg/1,7 ml
Säilitusannus

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult subkutaanne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
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**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1675/002

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**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

TECVAYLI 90 mg/ml süstevedelik
teclistamabum
teclistamabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

153 mg/1,7 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

TECVAYLI 10 mg/ml süstelahus
TECVAYLI 90 mg/ml süstelahus
teklistamab (*teclistamabum*)

▼ 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 teile manustamist 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 TECVAYLI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne TECVAYLI teile manustamist
3. Kuidas TECVAYLI't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas TECVAYLI't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on TECVAYLI ja milleks seda kasutatakse

TECVAYLI on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainet nimega teklistamab. Seda kasutatakse teatud tüüpi luuüdi vähi, mida nimetatakse hulgemüeloomiks, raviks täiskasvanutel. Seda kasutatakse patsientidel, kes on saanud vähemalt kolme muud tüüpi ravi, mis kas ei andnud tulemust või ei toimi enam.

Kuidas TECVAYLI toimib

TECVAYLI on antikeha, teatud tüüpi valk, mis on arendatud ära tundma ja kinnituma spetsiifilistele sihtmärkidele teie kehas. TECVAYLI sihtmärk on B-raku küpsemise antigeen (BCMA), mida leidub hulgemüeloomi vähirakkudes, ning diferentseerumise klaster 3 (CD3), mida leidub teie immuunsüsteemi niinimetatud T-rakkudes. See ravim toimib, kinnitudes nendele rakkudele ja tuues need kokku, et teie immuunsüsteem saaks hävitada hulgemüeloomi vähirakud.

2. Mida on vaja teada enne TECVAYLI teile manustamist

TECVAYLI't ei tohi teile manustada, kui olete teklistamabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, kas olete allergiline, pidage enne teile TECVAYLI manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne TECVAYLI teile manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teil on olnud insult või krambihoo viimase 6 kuu jooksul.

TECVAYLI ja vaktsiinid

Enne TECVAYLI teile manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teid on hiljuti vaktsineeritud või kui teid on plaanis vaktsineerida.

Teile ei tohi manustada elusvaktsiine nelja nädala jooksul enne, ravi ajal ja kuni nelja nädala jooksul pärast TECVAYLI'ga ravi saamist.

Analüüsid ja läbivaatused

Enne TECVAYLI teile manustamist kontrollib arst teie vereanalüüsi infektsiooni nähtude suhtes. Kui teil on mis tahes infektsioon, ravitakse seda enne, kui alustate ravi TECVAYLI'ga. Samuti kontrollib teie arst, kas te olete rase või toidate last rinnapiimaga.

Ravi ajal TECVAYLI'ga jälgib arst teid kõrvaltoimete suhtes. Teie arst kontrollib regulaarselt teie vereanalüüsi, sest vererakkude ja teiste verekomponentide arvud võivad väheneda.

Olge tähelepanelik, et märkaksite tõsiseid kõrvaltoimeid.

Rääkige kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib midagi järgnevast.

- Tsütokiinide vabanemise sündroomiks (*cytokine release syndrome*, CRS) nimetatava seisundi nähud. Tsütokiinide vabanemise sündroom on tõsine immuunreaktsioon, mis võib põhjustada selliseid sümptomeid, nagu palavik, külmavärinad, iiveldus, peavalu, kiire südamelöögisagedus, pearinglustunne ja hingamisraskus.
- Toimed teie närvisüsteemile. Sümptomite hulka kuuluvad segasuse tunne, vähenenud ärksuse tunne, unisuse tunne või raskused kirjutamisel ja/või kõnelemisel. Mõned neist võivad olla tõsise immuunreaktsiooni, mida nimetatakse immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomiks (*immune effector cell associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), nähud.
- Infektsiooni nähud ja sümptomid.

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate midagi eespool loetletud nähtudest.

Lapsed ja noorukid

Ärge manustage TECVAYLI't lastele ega alla 18-aastastele noorukitele, sest ei ole teada, kuidas see ravim neile mõjub.

Muud ravimid ja TECVAYLI

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Siia kuuluvad ka ilma retseptita ostetud ravimid ja taimsed ravimid.

Rasedus ja imetamine

Ei ole teada, kas TECVAYLI mõjutab sündimata last või kas see eritub rinnapiima.

Rasedus – teave naistele

Enne TECVAYLI manustamist teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui olete rase, arvate, et võite olla rase või kavatsete rasestuda.

Kui rasestute selle ravimiga ravimise ajal, rääkige sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele.

Rasedus – teave meestele

Kui teie partner rasestub ajal, kui te saate seda ravimit, rääkige sellest kohe oma arstile.

Raseduse vältimine – teave rasestumisvõimelistele naistele

Kui te võite rasestuda, peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 5 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist TECVAYLI'ga.

Raseduse vältimine – teave meestele

Kui teie partner võib rasestuda, peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist TECVAYLI'ga.

Imetamine

Te peate koos arstiga otsustama, kas imetamisest saadav kasu on suurem kui riskid teie lapsele. Kui te koos arstiga otsustate lõpetada selle ravimi kasutamise, ei tohi te last rinnapiimaga toita 5 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõnedel inimestel võib TECVAYLI kasutamise ajal tekkida väsimustunne, pearinglus või segasus. Ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ja keerukaid masinaid ega tehke asju, mis võivad teie jaoks ohtlikud olla, enne kui TECVAYLI kolmanda annuse saamisest on möödunud vähemalt 48 tundi või nii, nagu arst on teile öelnud.

TECVAYLI sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas TECVAYLI't teile manustatakse

Kui palju ravimit manustatakse

Teie TECVAYLI annuse määrab arst. Annus sõltub teie kehakaalust. Esimesed kaks annust on väiksemad.

TECVAYLI't manustatakse järgmisel viisil:

- teile manustatakse esimese annusena 0,06 mg ravimit kehakaalu iga kilogrammi kohta;
- teise annusena manustatakse teile 2...7 päeva hiljem 0,3 mg ravimit kehakaalu iga kilogrammi kohta;
- seejärel manustatakse teile 2...7 päeva pärast teist annust säilitusannus 1,5 mg ravimit kehakaalu iga kilogrammi kohta;
- seejärel jätkatakse teile säilitusannuste manustamist üks kord nädalas nii kaua, kuni te saate TECVAYLI'st kasu.

Kui te saate 6 kuu pärast TECVAYLI'st jätkuvalt kasu, võib arst otsustada, et teile manustatakse säilitusannus iga kahe nädala järel.

Teie arst jälgib teid iga kord pärast esimese kolme annuse manustamist kõrvaltoimete suhtes. Pärast iga annust jälgivad nad teid 2 ööpäeva.

Esimese kolme annuse saamise järel peate püsima selle raviasutuse läheduses, kus teile ravimit manustati, juhaks kui teil tekivad kõrvaltoimed.

Kuidas seda ravimit manustatakse

TECVAYLI't süstib arst või meditsiiniõde teile naha alla (subkutaanne süste). See süstitakse teile kõhupiirkonda või reide.

Teised ravimid, mida teile manustatakse ravi ajal TECVAYLI'ga

1...3 tundi enne TECVAYLI esimest kolme annust antakse teile iga kord ravimeid, mis aitavad vähendada kõrvaltoimete, näiteks tsütokiinide vabanemise sündroomi, tekke võimalust. Nende hulka võivad kuuluda:

- allergilise reaktsiooni riski vähendavad ravimid (antihistamiinid);
- põletiku riski vähendavad ravimid (kortikosteroidid);
- palaviku riski vähendavad ravimid (nt paratsetamool).

Samuti võidakse teile neid ravimeid anda koos TECVAYLI hilisemate annustega sõltuvalt sellest, kas teil tekib mingeid sümptomeid.

Samuti võidakse teile anda täiendavaid ravimeid sõltuvalt teil tekkivatest sümptomitest või teie haigusloost.

Kui teile manustatakse TECVAYLI't rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde ning on ebatõenäoline, et teile antakse liiga palju ravimit. Juhul kui teile on manustatud liiga palju ravimit (üleannustamine), kontrollib arst teid kõrvaltoimete suhtes.

Kui te unustate minna visiidile TECVAYLI manustamiseks

On väga tähtis, et te lähete alati kokkulepitud visiidile. Kui teil jääb visiidil käimata, leppige uus visiit kokku niipea kui võimalik.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Tõsised kõrvaltoimed

Otsige kohe arstiabi, kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, mis võivad olla rasked ja põhjustada surma.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- tõsine immuunreaktsioon (tsütokiini vabanemise sündroom), mis võib põhjustada palavikku, külmavärinaid, iiveldust, peavalu, kiirenenud südame löögisagedust, pearinglustunnet ja hingamisraskust;
- immunoglobuliinideks nimetatavate antikehade väike sisaldus veres (hüpogammaglobulineemia), mis võib suurendada infektsioonide tõenäosust;
- teatud tüüpi vere valgeliblede väike sisaldus (neutropeenia);
- infektsioon, mille korral võivad esineda palavik, külmavärinad, värisemine, köha, hingeldus, kiire hingamine ja kiire pulss.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- Toimed teie närvisüsteemile. Need võivad olla tõsise immuunreaktsiooni, mida nimetatakse immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomiks (ICANS), nähud. Mõned selle sümptomitest on:
 - segasuse tunne,
 - vähenenud ärksuse tunne,
 - raskused kirjutamisel,
 - raskused kõnelemisel,
 - unisus,
 - oskusi nõudvate liigutuste ja žestide tegemise võime kaotus (vaatamata füüsilisele võimekusele ja soovile neid läbi viia).

Rääkige kohe oma arstile, kui märkate mõnda eespool loetletud tõsistest kõrvaltoimetest.

Muud kõrvaltoimed

Allpool on loetletud muud kõrvaltoimed. Rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- kopsuinfektsioon (kopsupõletik);
- COVID-19 infektsioon, mida põhjustab viirus nimega koroonaviirus (SARS-CoV-2);
- nina, ninakõrvalkoobaste või kurgu infektsioon (ülemiste hingamisteede infektsioon);
- vere punaliblede väike arv (aneemia);
- vereliistakute väike arv (vere hüübimises osalevad rakud; trombotsütopeenia);
- vere valgeliblede väike arv (leukopeenia);
- teatud tüüpi vere valgeliblede väike arv (lümfopeenia);
- vere väike fosfaadi-, magneesiumi- või kaaliumisisaldus (hüpopofateemia, hüpomagneseemia või hüpokaleemia);
- kaltsiumisisalduse suurenemine (hüperkaltseemia);
- alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres;

- vähenenud söögiisu;
- iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine;
- peavalu;
- närvikahjustus, mis võib põhjustada torkimistunnet, tuimust või valu või valutundlikkuse kadu;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- veritsus, mis võib olla tugev (hemorraagia);
- köha;
- hingeldus (düspnoe);
- palavik;
- suur väsimustunne;
- valu või lihasevalud;
- labakäte, pahklude või labajalgade turse (ödeem);
- nahareaktsioonid süstekohal või selle lähedal, sh naha punetus, sügelus, turse, valu, verevalumid, lööve, veritsus.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- raske kogu keha haarav infektsioon (sepsis);
- nahainfektsioon, mis põhjustab punetust (tselluliit);
- vere valgeliblede väike arv koos palavikuga (febrilne neutropeenia);
- fibrinogeeni (teatud verevalk) vähenenud sisaldus veres, mille tagajärjel on vere hüübimine raskendatud;
- ajufunktsiooni muutused (entsefalopaatia);
- vere väike kaltsiumi- või naatriumisisaldus (hüpokaltseemia või hüponatreemia);
- vere suur kaaliumisisaldus (hüperkaleemia);
- vere väike albumiinisaldus (hüpoalbumineemia);
- vere väike hapnikusaldus (hüpoksia);
- gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine veres;
- maksaensüümide transaminaaside aktiivsuse suurenemine veres;
- vere kreatiniinisalduse suurenemine;
- amülaasi aktiivsuse suurenemine veres (hüperamülaseemia);
- lipaasi aktiivsuse suurenemine veres (hüperlipaseemia);
- vereanalüüside tulemused võivad näidata, et vere hüübimine on aeglustunud (INR-i suurenemine ja PTT pikenedamine).

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 TECVAYLI't säilitada

TECVAYLI't säilitab teie arst haiglas või kliinikus.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Teie tervishoiutöötaja viskab ära ravimid, mida enam ei kasutata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida TECVAYLI sisaldab

- Toimeaine on teklistamab. TECVAYLI on saadaval kahes tugevuses:
 - 10 mg/ml – üks 3 ml viaal sisaldab 30 mg teklistamabi;
 - 90 mg/ml – üks 1,7 ml viaal sisaldab 153 mg teklistamabi.
- Teised koostisosad on EDTA dinaatriumsoola dihüdraat, jää-äädikhape, polüsorbaat 20, naatriumatsetaatrihüdraat, sahharoos, süstevesi (vt „TECVAYLI sisaldab naatriumi“ lõigus 2).

Kuidas TECVAYLI välja näeb ja pakendi sisu

TECVAYLI on süstelahus (süstevedelik), mis on värvitu kuni helekollane vedelik. TECVAYLI on saadaval pappkarpides, mis sisaldavad 1 klaasviaali.

Müügiloa hoidja

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Tootja

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

On väga tähtis rangelt järgida selles lõigus antud ettevalmistamise ja manustamise juhiseid, et minimeerida võimalikke annustamisvigu TECVAYLI 10 mg/ml ja TECVAYLI 90 mg/ml viaalide kasutamisel.

TECVAYLI't tohib manustada ainult subkutaanse süstena. Ärge manustage TECVAYLI't intravenoosselt.

TECVAYLI't tohib manustada tervishoiutöötaja, kelle käsutuses on vastava väljaõppe saanud meditsiinipersonal ja sobivad vahendid raskete reaktsioonide, sh tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

TECVAYLI 10 mg/ml ja TECVAYLI 90 mg/ml viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Erineva tugevusega TECVAYLI viaale ei tohi säilitusannuse saamiseks omavahel kombineerida.

TECVAYLI ettevalmistamisel ja manustamisel tuleb järgida aseptika reegleid.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

TECVAYLI ettevalmistamine

- Kontrollige iga TECVAYLI süste puhul arsti poolt määratud annust. Vigade minimeerimiseks kasutage TECVAYLI süstelahuse ettevalmistamisel järgmiseid tabeleid.
 - Vaadake tabelist 1 koguannust, süstitavat mahtu ja vajaminevat viaalide arvu vastavalt patsiendi tegelikule kehakaalule, mis on vajalik 1. tiitrimisannuse manustamiseks TECVAYLI 10 mg/ml viaalist.

Tabel 1. TECVAYLI (10 mg/ml) 1. tiitrimisannuse (0,06 mg/kg) süstitavad mahud

	Kehakaal (kg)	Koguannus (mg)	Süstitav maht (ml)	Viaalide arv (1 viaal=3 ml)
1. tiitrimisannus (0,06 mg/kg)	35...39	2,2	0,22	1
	40...44	2,5	0,25	1
	45...49	2,8	0,28	1
	50...59	3,3	0,33	1
	60...69	3,9	0,39	1
	70...79	4,5	0,45	1
	80...89	5,1	0,51	1
	90...99	5,7	0,57	1
	100...109	6,3	0,63	1
	110...119	6,9	0,69	1
	120...129	7,5	0,75	1
	130...139	8,1	0,81	1
	140...149	8,7	0,87	1
	150...160	9,3	0,93	1

- Vaadake tabelist 2 koguannust, süstitavat mahtu ja vajaminevat viaalide arvu vastavalt patsiendi tegelikule kehakaalule, mis on vajalik 2. tiitrimisannuse manustamiseks TECVAYLI 10 mg/ml viaalidest.

Tabel 2. TECVAYLI (10 mg/ml) 2. tiitrimisannuse (0,3 mg/kg) süstitavad mahud

	Kehakaal (kg)	Koguannus (mg)	Süstitav maht (ml)	Viaalide arv (1 viaal = 3 ml)
2. tiitrimisannus (0,3 mg/kg)	35...39	11	1,1	1
	40...44	13	1,3	1
	45...49	14	1,4	1
	50...59	16	1,6	1
	60...69	19	1,9	1
	70...79	22	2,2	1
	80...89	25	2,5	1
	90...99	28	2,8	1
	100...109	31	3,1	2
	110...119	34	3,4	2
	120...129	37	3,7	2
	130...139	40	4,0	2
	140...149	43	4,3	2
	150...160	47	4,7	2

- Vaadake tabelist 3 koguannust, süstitavat mahtu ja vajaminevat viaalide arvu vastavalt patsiendi tegelikule kehakaalule, mis on vajalik säilitusannuse manustamiseks TECVAYLI 90 mg/ml viaalidest.

Tabel 3. TECVAYLI (90 mg/ml) säilitusannuse (1,5 mg/kg) süstitavad mahud

	Kehakaal (kg)	Koguannus (mg)	Süstitav maht (ml)	Viaalide arv (1 viaal = 1,7 ml)
Säilitusannus (1,5 mg/kg)	35...39	56	0,62	1
	40...44	63	0,70	1
	45...49	70	0,78	1
	50...59	82	0,91	1
	60...69	99	1,1	1
	70...79	108	1,2	1
	80...89	126	1,4	1
	90...99	144	1,6	1

	100...109	153	1,7	1
	110...119	171	1,9	2
	120...129	189	2,1	2
	130...139	198	2,2	2
	140...149	216	2,4	2
	150...160	234	2,6	2

- Võtke külmkapist (2°C...8°C) välja sobiva tugevusega TECVAYLI vial ja laske sellel soojeneda ümbritseva ruumi temperatuurini (15°C...30°C) nii kaua kui tarvis, vähemalt 15 minuti jooksul. Ärge soojendage TECVAYLI't ühelgi muul viisil.
- Keerutage ülessoojenenud vial segamiseks ettevaatlikult ligikaudu 10 sekundi jooksul. Ärge loksutage vial.
- Tõmmake vial(de)st ülekandenõela abil õige suurusega süstlasse vajalik maht TECVAYLI't.
 - Ühegi süste maht ei tohi ületada 2,0 ml. Annused, mis ületavad mahult 2,0 ml, tuleb jagada võrdselt mitme süstla vahel.
- TECVAYLI sobib kokku roostevabast terasest nõeltega ning polüpropüleenist ja polükarbonaadist süstlamaterjalidega.
- Asendage ülekandenõel sobiva suurusega süstenõelaga.
- Enne manustamist kontrollige TECVAYLI't visuaalselt tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes. Mitte kasutada, kui lahuse värv on muutunud, lahus on hägune või sisaldab tahkeid osakesi.
 - TECVAYLI süstelahus on värvitu kuni helekollane.

TECVAYLI manustamine

- Süstige vajalik maht TECVAYLI't kõhu subkutaansesse koesse (eelistatud süstekoht). Teise võimalusena võib TECVAYLI't süstida mujale subkutaansesse koesse (nt reide). Kui on tarvis teha mitu süstet, tuleb TECVAYLI süsted manustada üksteisest vähemalt 2 cm kaugusele.
- Mitte süstida tätoveeringute või armide piirkonda või kohtadesse, kus nahk on punetav, verevalumitega, hell või ei ole terve.

Jälgitavus

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