

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Informāciju par to, kā ziņot par nevēlamajām blakusparādībām, skatīt 4.8. apakšpunktā.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TECVAYLI 10 mg/ml šķīdums injekcijām

TECVAYLI 90 mg/ml šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

TECVAYLI 10 mg/ml šķīdums injekcijām

Viens 3 ml flakons satur 30 mg teklistamaba (*teclistamabum*) (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml šķīdums injekcijām

Viens 1,7 ml flakons satur 153 mg teklistamaba (*teclistamabum*) (90 mg/ml).

Teklistamabs ir humanizēta dubultspecifiska G4 prolīna, alanīna, alanīna (IgG4-PAA) imūnglobulīna tipa antivielu, kas darbojas pret B šūnu nobriešanas antigēnu (BCMA) un CD3 receptoriem, un ir iegūta zīdītāju (Ķīnas kāmjū olnīcu jeb CHO) šūnu līnijā, izmantojot rekombinantas DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Šķīdums ir bezkrāsains vai viegli iedzeltens, tā pH ir 5,2, un tā osmolaritāte ir aptuveni 296 mOsm/l (10 mg/ml injekciju šķīdumam) vai aptuveni 357 mOsm/l (90 mg/ml injekciju šķīdumam).

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

TECVAYLI monoterapijas veidā indicēts pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri saņēmuši vismaz trīs iepriekšējas terapijas, ietverot imūnmodulējošu līdzekli, proteasomu inhibitoru un CD38 antivielu, un kuriem pēdējās saņemtās terapijas laikā novērota slimības progresēšana.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar TECVAYLI jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze multiplās mielomas ārstēšanā.

TECVAYLI jāievada veselības aprūpes speciālistam, sadarbojoties ar pienācīgi apmācītu medicīnas personālu un izmantojot medicīnisko aprīkojumu smagu reakciju, tai skaitā citokīnu atbrīvošanas sindroma (*cytokine release syndrome; CRS*), kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Devas

Premedikācijai izmantojamās zāles jāievada pirms katras TECVAYLI secīgi palielinātas devas ievadīšanas (skatīt turpmāk).

TECVAYLI secīgi palielinātas devas nav atļauts ievadīt pacientiem ar aktīvu infekciju (skatīt 3. tabulu un 4.4. apakšpunktu).

#### *Ieteicamā dozēšanas shēma*

Ieteicamā TECVAYLI dozēšanas shēma ir norādīta 1. tabulā. TECVAYLI ieteicamā deva ir 1,5 mg/kg subkutānas (s.c.) injekcijas veidā vienreiz nedēļā pēc tam, kad ir ievadītas secīgi palielinātas 0,06 un 0,3 mg/kg devas. Pacientiem, kuriem pēc vismaz sešiem mēnešiem ir bijusi pilnīga vai vēl labāka atbildes reakcija, var apsvērt devu retāku ievadīšanu – pa 1,5 mg/kg s.c. ik pēc divām nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšana ar TECVAYLI jāsāk saskaņā ar 1. tabulā norādīto devu pakāpeniskas palielināšanas shēmu, lai mazinātu citokīnu atbrīvošanās sindroma sastopamību un smagumu. Tā kā pastāv citokīnu atbrīvošanās sindroma risks, pacientiem jānorāda atrasties netālu no veselības aprūpes iestādes, un viņi 48 stundas pēc TECVAYLI secīgi palielinātu devu ievadīšanas katru dienu jākontrolē, vai nerodas simptomi un pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja, uzsākot ārstēšanu, nav ievērotas ieteicamās devas vai dozēšanas shēma vai ja terapija ir atsākta pēc devas ievadīšanas atlikšanas, var palielināties ar šo zāļu darbības mehānismu saistīto nevēlamo blakusparādību, īpaši citokīnu atbrīvošanās sindroma, sastopamība un smagums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### **1. tabula. TECVAYLI dozēšanas shēma**

<b>Dozēšanas shēma</b>	<b>Diena</b>	<b>Devā<sup>a</sup></b>	
<b>Visi pacienti</b>			
<b>Devas pakāpeniskas palielināšanas shēma<sup>b</sup></b>	1. diena	1. soļa deva	Viena 0,06 mg/kg s.c. deva
	3. diena <sup>c</sup>	2. soļa deva	Viena 0,3 mg/kg s.c. deva
	5. diena <sup>d</sup>	1. balstdeva	Viena 1,5 mg/kg s.c. deva
<b>Iknedēļas dozēšanas shēma<sup>b</sup></b>	Vienu nedēļu pēc 1. balstdevas un pēc tam vienreiz nedēļā <sup>e</sup>	Nākamās balstdevas	1,5 mg/kg s.c. vienreiz nedēļā
<b>Pacienti, kuriem pēc vismaz sešiem mēnešiem ir bijusi pilnīga vai vēl labāka atbildes reakcija</b>			
<b>Dozēšanas shēma, kas paredz zāļu ievadīšanu reizi divās nedēļās<sup>b</sup></b>	Jāapsver retāka devu ievadīšana – pa 1,5 mg/kg s.c. ik pēc divām nedēļām		

<sup>a</sup> Deva jānosaka, pamatojoties uz faktisko ķermeņa masu, un jāievada subkutāni.

<sup>b</sup> Ieteikumus par TECVAYLI lietošanas atsākšanu pēc tā devu ievadīšanas atlikšanas skatīt 2. tabulā.

<sup>c</sup> 2. soļa devu var ievadīt divas līdz septiņas dienas pēc 1. soļa devas ievadīšanas.

<sup>d</sup> Pirmo balstdevu var ievadīt divas līdz septiņas dienas pēc 2. soļa devas ievadīšanas. Šī ir pirmā pilnā balstdeva (1,5 mg/kg).

<sup>e</sup> Starp katru nedēļu ievadāmajām balstdevām jāsiglabā vismaz piecas dienas ilgs starplaiks.

#### *Ārstēšanas ilgums*

Pacienti ar TECVAYLI jāārstē līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

#### Premedikācijas līdzekļi

1–3 stundas pirms katras secīgi palielinātas TECVAYLI devas (skatīt 1. tabulu) ievadīšanas jāievada tālāk minētās premedikācijai izmantojamās zāles, lai mazinātu citokīnu atbrīvošanās sindroma risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

- Kortikosteroīdi (perorāli vai intravenozi 16 mg deksametazona).
- Antihistamīna līdzekļi (perorāli vai intravenozi 50 mg difenhidramīna vai līdzvērtīga citu zāļu deva).
- Pretdrudža līdzekļi (perorāli vai intravenozi 650–1000 mg acetaminofēna vai līdzvērtīga citu zāļu deva).

Pirms nākamo TECVAYLI devu saņemšanas premedikācijai lietojamās zāles var būt jāievada arī šādiem pacientiem:

- pacientiem, kuriem atkārtotas TECVAYLI devas tiek ievadītas devas pakāpeniskas palielināšanas laikā aizkavētu devu dēļ (skatīt 2. tabulu), vai
- pacientiem, kuriem pēc iepriekšējās devas ievadīšanas ir bijis CRS (skatīt 3. tabulu).

#### *Herpes zoster reaktivācijas profilakse*

Pirms uzsākt ārstēšanu ar TECVAYLI, *Herpes zoster* vīrusa reaktivācijas profilaksei jāapsver pretvīrusu terapija saskaņā ar vietējo iestāžu vadlīnijām.

#### TECVAYLI lietošanas atsākšana pēc devu ievadīšanas atlikšanas

Ja TECVAYLI devas ievadīšana ir bijusi atlikta, ārstēšana jāatsāk, pamatojoties uz ieteikumiem 2. tabulā un attiecīgi turpinot TECVAYLI dozēšanas shēmu (skatīt 1. tabulu). Premedikācijai lietojamās zāles jāievada tā, kā norādīts 2. tabulā. Pacienti atbilstoši jākontrolē (skatīt 4.2. apakšpunktu).

**2. tabula. Ieteikumi par TECVAYLI lietošanas atsākšanu pēc devas ievadīšanas atlikšanas**

<b>Pēdējā ievadītā deva</b>	<b>Laiks, kas pagājis pēc pēdējās devas ievadīšanas</b>	<b>Rīcība</b>
1. soļa deva	Vairāk nekā 7 dienas	Atsākt TECVAYLI devas pakāpeniskas palielināšanas shēmu, ievadot 1. soļa devu (0,06 mg/kg) <sup>a</sup> .
2. soļa deva	8–28 dienas	Atkārtot 2. soļa devu (0,3 mg/kg) <sup>a</sup> un turpināt TECVAYLI devu pakāpeniskas palielināšanas shēmu.
	Vairāk nekā 28 dienas	Atsākt TECVAYLI devas pakāpeniskas palielināšanas shēmu, ievadot 1. soļa devu (0,06 mg/kg) <sup>a</sup> .
Jebkuras balstdevas	8–28 dienas	Turpināt TECVAYLI pēdējās dozēšanas shēmas izmantošanu.
	Vairāk nekā 28 dienas	Atsākt TECVAYLI devas pakāpeniskas palielināšanas shēmu, ievadot 1. soļa devu (0,06 mg/kg) <sup>a</sup> .

<sup>a</sup> Premedikācijai lietojamās zāles jāievada pirms TECVAYLI devas, un pacienti atbilstoši jākontrolē.

#### Devas mainīšana

Ārstēšana ar TECVAYLI jāuzsāk, devu palielinot pakāpeniski, kā norādīts 1. tabulā.

TECVAYLI devas samazināšana nav ieteicama.

Devas ievadīšana var būt jāatliek, lai kontrolētu TECVAYLI toksicitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ieteikumi par TECVAYLI lietošanas atsākšanu pēc devas ievadīšanas atlikšanas ir aprakstīti 2. tabulā.

Ieteicamā rīcība tad, kad pēc TECVAYLI ievadīšanas ir radušās nevēlamas blakusparādības, ir aprakstīta 3. tabulā.

**3. tabula. Ieteicamā rīcība, kad pēc TECVAYLI ievadīšanas ir radušās nevēlamās blakusparādības**

Nevēlamās blakusparādības	Pakāpe	Rīcība
Citokīnu atbrīvošanās sindroms <sup>a</sup> (skatīt 4.4 apakšpunktu)	<p>1. pakāpe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ķermeņa temperatūra <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^b</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TECVAYLI ievadīšana jāatliek, līdz nevēlamā blakusparādība ir izzudusi.</li> <li>• Informāciju par citokīnu atbrīvošanās sindroma ārstēšanu skatīt 4. tabulā.</li> <li>• Pirms nākamās TECVAYLI devas ievadīšanas ievadīt premedikācijai lietojamās zāles.</li> </ul>
	<p>2. pakāpe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ķermeņa temperatūra <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^b</math> vienlaikus ar <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotensiju, kas reaģē uz šķidrumu ievadīšanu un nav jālieto vazopresorie līdzekļi vai</li> <li>• nepieciešamību pēc skābekļa terapijas, izmantojot mazas plūsmas<sup>c</sup> deguna kanulu vai bezkontakta (<i>blow-by</i>) metodi.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TECVAYLI ievadīšana jāatliek, līdz nevēlamā blakusparādība ir izzudusi.</li> <li>• Informāciju par citokīnu atbrīvošanās sindroma ārstēšanu skatīt 4. tabulā.</li> <li>• Pirms nākamās TECVAYLI devas ievadīšanas ievadīt premedikācijai lietojamās zāles.</li> </ul>
	<p>3. pakāpe (ilgums &lt; 48 stundas)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ķermeņa temperatūra <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^b</math> vienlaikus ar <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotensiju, kuras dēļ jāievada viens vazopresorais līdzeklis kopā ar vazopresīnu vai bez tā vai</li> <li>• nepieciešamību pēc skābekļa terapijas, izmantojot lielas plūsmas<sup>c</sup> deguna kanulu, sejas masku, skābekļa masku vai Venturi masku.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pēc nākamās TECVAYLI devas pacients 48 stundas pēc kārtas katru dienu jākontrolē. Pacienti jānorāda, ka ikdienas novērošanas laikā jāturpina atrasties veselības aprūpes iestādes tuvumā.</li> </ul>

	<p>3. pakāpe (recidīvs vai ilgāk nekā 48 stundas)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ķermeņa temperatūra <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^b</math> vienlaikus ar <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotensiju, kuras dēļ jāievada viens vazopresorais līdzeklis kopā ar vazopresīnu vai bez tā, vai</li> <li>• nepieciešamību pēc skābekļa terapijas, izmantojot lielas plūsmas deguna kanulu<sup>c</sup>, sejas masku, skābekļa masku vai Venturi masku.</li> </ul> </li> </ul> <p>4. pakāpe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ķermeņa temperatūra <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^b</math> vienlaikus ar <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotensiju, kuras dēļ jāievada vairāki vazopresorie līdzekļi, izņemot vazopresīnu, vai</li> <li>• nepieciešamību pēc skābekļa terapijas, izmantojot pozitīvu spiedienu (piemēram, ilgstošu pozitīvu spiedienu elpceļos (<i>continuous positive airway pressure</i>, CPAP), divlīmeņu pozitīvu spiedienu elpceļos (<i>bilevel positive airway pressure</i>, BiPAP), intubāciju un mehānisku ventilāciju).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ārstēšana ar TECVAYLI pilnībā jāpārtrauc.</li> <li>• Informāciju par citokīnu atbrīvošanās sindroma ārstēšanu skatīt 4. tabulā.</li> </ul>
--	--	---

Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindroms ( <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS</i> ) <sup>d</sup> (skatīt 4.4. apakšpunktu).	1. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TECVAYLI ievadīšana jāatliek, līdz nevēlamā blakusparādība ir izzudusi.</li> <li>• Informāciju par to, kā ārstējams ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindroms, skatīt 5. tabulā.</li> </ul>
	2. pakāpe 3. pakāpe (pirmoreiz)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TECVAYLI ievadīšana jāatliek, līdz nevēlamā blakusparādība ir izzudusi.</li> <li>• Informāciju par to, kā ārstējams ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindroms, skatīt 5. tabulā.</li> <li>• Pēc nākamās TECVAYLI devas pacients 48 stundas pēc kārtas katru dienu jākontrolē. Pacienti jānorāda, ka ikdienas novērošanas laikā jāturpina atrasties veselības aprūpes iestādes tuvumā.</li> </ul>
	3. pakāpe (recidīvs) 4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ārstēšana ar TECVAYLI pilnībā jāpārtrauc.</li> <li>• Informāciju par to, kā ārstējams ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindroms, skatīt 5. tabulā.</li> </ul>
Infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Visas pakāpes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientiem ar aktīvu infekciju TECVAYLI devas pakāpeniska palielināšana nav atļauta. TECVAYLI devas pakāpenisku palielināšanu var turpināt, kad aktīvā infekcija ir izārstēta.</li> </ul>
	3. pakāpe 4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nākamo TECVAYLI balstdevu ievadīšana (t. i., devu, kas tiek ievadītas pēc TECVAYLI devu pakāpeniskās palielināšanas) jāatliek, līdz infekcija vājinās vismaz līdz 2. pakāpei.</li> </ul>
Hematoloģiskā toksicitāte (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).	Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TECVAYLI ievadīšana jāatliek, līdz absolūtais neitrofilo leikocītu skaits ir vismaz <math>0,5 \times 10^9/l</math>.</li> </ul>
	Febrila neitropēnija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TECVAYLI ievadīšana jāatliek, līdz absolūtais neitrofilo leikocītu skaits ir vismaz <math>1,0 \times 10^9/l</math> un ir pārgājis drudzis.</li> </ul>
	Hemoglobīna līmenis $< 8$ g/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TECVAYLI ievadīšana jāatliek, līdz hemoglobīna līmenis ir vismaz 8 g/dl.</li> </ul>

	Trombocītu skaits < 25 000/μl Trombocītu skaits 25 000–50 000/μl kopā ar asiņošanu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TECVAYLI ievadīšana jāatliek, līdz trombocītu skaits ir vismaz 25 000/μl un nav asiņošanas pazīmju.</li> </ul>
Citas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu) <sup>e</sup>	3. pakāpe 4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TECVAYLI ievadīšana jāatliek, līdz nevēlamās blakusparādības vājinās līdz vismaz 2. pakāpei.</li> </ul>

<sup>a</sup> Pamatojoties uz Amerikas Transplantoloģijas un šūnu terapijas biedrības (ASTCT) izstrādāto CRS pakāpju klasifikāciju (Lee et al 2019).

<sup>b</sup> Saistībā ar CRS. Ne vienmēr kopā ar hipotensiju vai hipoksiju var būt novērojams drudzis, jo to var maskēt dažādas intervences, piemēram, pretcitolīnu līdzekļu (tocilizumaba vai kortikosteroīdu) lietošana.

<sup>c</sup> Maza plūsma pa deguna kanulu ir ≤ 6 l/min, un liela plūsma pa deguna kanulu ir > 6 l/min.

<sup>d</sup> Pamatojoties uz ASTCT izstrādāto ICANS pakāpju klasifikāciju.

<sup>e</sup> Pamatojoties uz Nacionālā Vēža pētījumu institūta kopējās blakusparādību terminoloģijas (NCI-CTCAE) 4.03 versiju.

## Īpašas populācijas

### *Pediatrikā populācija*

Pediatrikajā populācijā TECVAYLI multiplās mielomas ārstēšanai nav izmantojams.

### *Gados vecāki pacienti (vismaz 65 gadus veci)*

Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## Lietošanas veids

TECVAYLI ir paredzēts tikai subkutānām injekcijām.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

TECVAYLI saņēmušajiem pacientiem ir iespējams citokīnu atbrīvošanās sindroms, tai skaitā dzīvībai bīstamas vai letālas reakcijas.



Iespējamās CRS klīniskās pazīmes un simptomi ir (bet ne tikai) drudzis, hipoksija, drebuļi, hipotensija, tahikardija, galvassāpes un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās. CRS komplikācijas, kas var būt dzīvībai bīstamas, ir sirdsdarbības traucējumi, pieaugušo respiratorā distresa sindroms, neirotoksicitāte, nieru un (vai) aknu mazspēja un diseminēta intravaskulāra koagulācija (DIK).

Lai pazeminātu CRS risku, ārstēšana jāuzsāk saskaņā ar TECVAYLI devu pakāpeniskas palielināšanas shēmu. Premedikācijai lietojamās zāles (kortikosteroīdi, kā arī antihistamīna un pretdrudža līdzekļi) TECVAYLI devas pakāpeniskas palielināšanas laikā jāievada pirms katras devas ievadīšanas, lai pazeminātu CRS risku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tālāk minētie pacienti jāinstruē uzturēties veselības aprūpes iestādes tuvumā, un viņi 48 stundas pēc kārtas katru dienu jānovēro:

- ja pacienti TECVAYLI devu pakāpeniskas palielināšanas shēmas izmantošanas laikā ir saņēmuši jebkuru devu (pacienti jānovēro attiecībā uz CRS);
- ja pacienti TECVAYLI ir saņēmuši pēc tam, kad viņiem ir bijis 2. pakāpes vai smagāks CRS.

Pacientiem, kuriem pēc iepriekšējās devas ievadīšanas ir bijis CRS, pirms nākamās TECVAYLI devas ievadīšanas jāsaņem premedikācijas līdzeklis.

Pacienti jāinformē vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja ir radušās CRS pazīmes vai simptomi. Tiklīdz parādās pirmās CRS pazīmes, nekavējoties jāizvērtē, vai pacientam nav nepieciešama stacionēšana. Ārstēšanai jābūt atbalstošai, un atkarībā no CRS smaguma pakāpes jānozīmē tocilizumabs un (vai) kortikosteroīdi, kā norādīts tālāk 4. tabulā. CRS laikā jāizvairās lietot mieloīdos augšanas faktorus, īpaši granulocītu-makrofāgu kolonijas stimulējošo faktoru (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*; *GM-CSF*), jo tas var pastiprināt CRS simptomus. Ārstēšana ar TECVAYLI uz laiku jāpārtrauc, kā norādīts 3. tabulā, līdz CRS izzūd (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Citokīnu atbrīvošanās sindroma ārstēšana*

CRS ir atklājams, pamatojoties uz tā klīniskajām izpausmēm. Pacienti jāizmeklē un jāārstē, lai novērstu citus drudža, hipoksijas un hipotensijas iemeslus.

Ja ir aizdomas par CRS, TECVAYLI ievadīšana jāatliek, līdz nevēlamā reakcija ir izzudusi (skatīt 3. tabulu). CRS jāārstē saskaņā ar 4. tabulā sniegtajiem norādījumiem. Jānozīmē piemērota atbalstoša CRS ārstēšana, izmantojot (bet ne tikai) pretdrudža līdzekļus, šķidrums intravenozu ievadīšanu, vazopresoros līdzekļus, skābekļa papilddevas utt. Jāapsver laboratoriskas pārbaudes, lai kontrolētu diseminētas intravaskulāras koagulācijas (DIK) rašanos, hematoloģiskos rādītājus, kā arī plaušu, sirds, nieru un aknu darbību.

**4. tabula. Ieteikumi par citokīnu atbrīvošanās sindroma ārstēšanu ar tocilizumabu un kortikosteroīdiem**

<b>Pakāpe<sup>c</sup></b>	<b>Simptomi</b>	<b>Tocilizumabs<sup>a</sup></b>	<b>Kortikosteroīdi<sup>b</sup></b>
1. pakāpe	Ķermeņa temperatūra $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^c$	Var apsvērt	Nav izmantojams
2. pakāpe	<p>Ķermeņa temperatūra <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^c</math> vienlaikus ar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hipotensiju, kas reaģē uz šķidrumu ievadīšanu un kuras dēļ nav jālieto asinsvadus sašaurinošie līdzekļi, vai</li> <li>nepieciešamību pēc skābekļa terapijas, izmantojot mazas plūsmas deguna kanulu<sup>d</sup> vai bezkontakta metodi.</li> </ul>	<p>Vienas stundas laikā intravenozi jāievada 8 mg/kg (ne vairāk kā 800 mg) tocilizumaba<sup>b</sup>.</p> <p>Ja pacienta stāvoklis nereaģē uz šķidrumu intravenozu ievadīšanu vai skābekļa papilddevām, pēc nepieciešamības ik pēc astoņām stundām jāatkārto tocilizumaba ievadīšana.</p> <p>24 stundu laikā atļauts ievadīt ne vairāk kā trīs devas. Kopējais devu skaits nedrīkst būt lielāks par četrām.</p>	<p>Ja 24 stundu laikā pēc tocilizumaba lietošanas uzsākšanas pacienta stāvoklis neuzlabojas, divreiz dienā intravenozi jāievada 1 mg/kg metilprednizolona vai 10 mg deksametazona ik pēc sešām stundām.</p> <p>Kortikosteroīdu lietošana jāturpina, līdz reakcijas intensitāte samazinās vismaz līdz 1. pakāpei, un pēc tam lietošana triju dienu laikā pakāpeniski jāpārtrauc.</p>

3. pakāpe	<p>Ķermeņa temperatūra <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}</math> vienlaikus ar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hipotensiju, kuras dēļ jāievada viens asinsvadus sašaurinošs līdzeklis kopā ar vazopresīnu vai bez tā, vai</li> <li>nepieciešamību pēc skābekļa terapijas, izmantojot lielas plūsmas deguna kanulu<sup>d</sup>, sejas masku, skābekļa masku vai Venturi masku.</li> </ul>	<p>Vienas stundas laikā intravenozi jāievada 8 mg/kg (ne vairāk kā 800 mg) tocilizumaba.</p> <p>Ja pacienta stāvoklis nereaģē uz šķidrumu intravenozu ievadīšanu vai skābekļa papilddevām, pēc nepieciešamības ik pēc astoņām stundām jāatkārto tocilizumaba ievadīšana.</p> <p>24 stundu laikā atļauts ievadīt ne vairāk kā trīs devas. Kopējais devu skaits nedrīkst būt lielāks par četrām.</p>	<p>Ja pacienta stāvoklis neuzlabojas, divreiz dienā intravenozi jāievada 1 mg/kg metilprednizolona vai 10 mg deksametazona ik pēc sešām stundām.</p> <p>Jāturpina kortikosteroīdu lietošana, līdz reakcijas intensitāte samazinās vismaz līdz 1. pakāpei, un pēc tam lietošana triju dienu laikā pakāpeniski jāpārtrauc.</p>
4. pakāpe	<p>Ķermeņa temperatūra <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}</math> vienlaikus ar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hipotensiju, kuras dēļ jāievada vairāki asinsvadus sašaurinošie līdzekļi, izņemot vazopresīnu, vai</li> <li>nepieciešamību pēc skābekļa terapijas, izmantojot pozitīvu spiedienu (piemēram, ilgstošu pozitīvu spiedienu elpceļos (CPAP), divlīmeņu pozitīvu spiedienu elpceļos (BiPAP), intubāciju un mehānisku ventilēšanu).</li> </ul>	<p>Vienas stundas laikā intravenozi jāievada 8 mg/kg (ne vairāk kā 800 mg) tocilizumaba.</p> <p>Ja pacienta stāvoklis nereaģē uz šķidrumu intravenozu ievadīšanu vai skābekļa papilddevām, pēc nepieciešamības ik pēc astoņām stundām jāatkārto tocilizumaba ievadīšana.</p> <p>24 stundu laikā atļauts ievadīt ne vairāk kā trīs devas. Kopējais devu skaits nedrīkst būt lielāks par četrām.</p>	<p>Kā norādīts iepriekš vai arī pēc ārsta lēmuma trīs dienas intravenozi jāievada 1000 mg metilprednizolona dienā.</p> <p>Ja pacienta stāvoklis neuzlabojas vai pasliktinās, jāapsver citu imūnsupresantu lietošana.<sup>b</sup></p>

<sup>a</sup> Izvērstus datus skatīt informācijā par tocilizumaba lietošanu.

<sup>b</sup> Nereaģējošs CRS jāārstē saskaņā ar iestādē spēkā esošajām vadlīnijām.

<sup>c</sup> Saistībā ar CRS. Ne vienmēr kopā ar hipotensiju vai hipoksiju var būt novērojams drudzis, jo to var maskēt dažādas intervences, piemēram, pretdrudža vai pretcitolīnu līdzekļu (piemēram, tocilizumaba vai kortikosteroīdu) lietošana.

<sup>d</sup> Maza plūsma pa deguna kanulu ir  $\leq 6\text{ l/min}$ , un liela plūsma pa deguna kanulu ir  $> 6\text{ l/min}$ .

<sup>e</sup> Pamatojoties uz ASTCT izstrādāto CRS pakāpju klasifikāciju (*Lee et al 2019*).

### Neirotoksicitāte, ieskaitot ICANS

Pēc ārstēšanas ar TECVAyli radās nopietnas vai dzīvībai bīstamas neirotoksicitātes izpausmes, tai skaitā ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindroms (ICANS).

Ārstēšanas laikā jāuzrauga, vai pacientiem nerodas neirotoksicitātes pazīmes un simptomi, un nekavējoties jāārstē.

Pacienti jāinformē vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja ir radušās neirotoksicitātes pazīmes vai simptomi. Tiklīdz parādās pirmās neirotoksicitātes, tai skaitā ICANS pazīmes, pacienti nekavējoties

jāizmeklē un jāārstē, pamatojoties uz sindroma smaguma pakāpi. Pacienti, kuriem pēc iepriekšējās TECVAYLI devas saņemšanas ir bijis 2. pakāpes vai smagāks ICANS vai pirmreiz ir bijis 3. pakāpes ICANS, jāinstruē uzturēties veselības aprūpes iestādes tuvumā, un viņi 48 stundas pēc kārtas katru dienu jānovēro attiecībā uz pazīmēm un simptomiem.

Ja ir radies ICANS vai citas neirotoksicitātes izpausmes, TECVAYLI ievadīšana jāatliek, kā norādīts 3. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tā kā ir iespējams ICANS, pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un nestrādāt ar smagām iekārtām laikā, kad tiek izmantota TECVAYLI devu pakāpeniskas palielināšanas shēma, un 48 stundas pēc tās pabeigšanas, kā arī tad, ja pirmreizēji ir radušies jebkādi neiroloģiski simptomi (skatīt 4.7. apakšpunktu).

#### *Neirotoksicitātes ārstēšana*

Tiklīdz parādās pirmās neirotoksicitātes pazīmes, tai skaitā ICANS, jāapsver neiroloģiskas izmeklēšanas nepieciešamība. Jāizslēdz citi neiroloģisko simptomu iemesli. TECVAYLI ievadīšana jāatliek, līdz nevēlamā blakusparādība ir izzudusi (skatīt 3. tabulu). Ja pacientam ir smagas vai dzīvībai bīstamas neirotoksicitātes izpausmes, jānodrošina intensīva terapija un atbalstoša aprūpe. Vispārējā informācija par neirotoksicitātes (piemēram, ICANS vienlaikus ar CRS vai bez tā) ārstēšanu ir apkopota 5. tabulā.

**5. tabula. Vadlīnijas ar imūnsistēmas efektoršūnām saistīta neirotoksicitātes sindroma (ICANS) ārstēšanai**

<b>Pakāpe</b>	<b>Simptomi<sup>a</sup></b>	<b>Vienlaicīgs CRS</b>	<b>Nav vienlaicīga CRS</b>
1. pakāpe	ICE novērtējums 7–9 punkti <sup>b</sup>  vai nomākts apziņas līmenis <sup>c</sup> : spontāna apziņas atjaunošanās.	CRS ārstēšana saskaņā ar norādījumiem 4. tabulā.	Jākontrolē neiroloģiskie simptomi un pēc ārsta ieskatiem jāapsver neirologa konsultācijas un izmeklēšanas nepieciešamība.
		Jāapsver nesedatīvo pretkrampju līdzekļu, piemēram, levetiracetāma, lietošana krampju profilaksei.	
2. pakāpe	ICE novērtējums 3–6 punkti <sup>b</sup>  vai nomākts apziņas līmenis <sup>c</sup> : apziņas atjaunošanās, sadzirdot balsi.	CRS ārstēšanai jāievada tocilizumabs, kā norādīts 4. tabulā. Ja pēc tocilizumaba lietošanas uzsākšanas pacienta stāvoklis neuzlabojas, ik pēc sešām stundām intravenozi jāievada 10 mg deksametazona <sup>d</sup> , ja vēl netiek lietoti citi kortikosteroīdi. Deksametazona lietošana jāturpina, līdz simptomi pavājinās līdz vismaz 1. pakāpei, un pēc tam lietošana pakāpeniski jāpārtrauc.	Ik pēc sešām stundām intravenozi jāievada 10 mg deksametazona <sup>d</sup> .  Deksametazona lietošana jāturpina, līdz simptomi pavājinās līdz vismaz 1. pakāpei, un pēc tam lietošana pakāpeniski jāpārtrauc.
		Jāapsver nesedatīvo pretkrampju līdzekļu, piemēram, levetiracetāma, lietošana krampju profilaksei. Ja nepieciešams, var apsvērt neirologa un citu speciālistu konsultāciju turpmākai izmeklēšanai.	

<p>3. pakāpe</p>	<p>ICE novērtējums 0–2 punkti<sup>b</sup></p> <p>vai nomākts apziņas līmenis<sup>c</sup>, apziņas atjaunošanās tikai pēc taktilas stimulēšanas, vai krampji<sup>c</sup>, vai nu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jebkādi klīniski nozīmīgi fokāli vai ģeneralizēti krampji, kas ātri pāriet, vai</li> <li>• elektroencefalogrammā (EEG) redzami krampjiem raksturīgi signāli, kas izzūd pēc intervences, vai</li> </ul> <p>paaugstināts intrakraniālais spiediens: neiroloģiskā attēldiagnostikā<sup>c</sup> redzama fokāla un (vai) lokāla tūska.</p>	<p>CRS ārstēšanai jāievada tocilizumabs, kā norādīts 4. tabulā.</p> <p>Papildus, kopā ar tocilizumaba pirmo devu intravenozi jāievada 10 mg deksametazona<sup>d</sup>, un šāda deva jāatkārto ik pēc sešām stundām. Deksametazona lietošana jāturpina, līdz simptomi pavājinās līdz vismaz 1. pakāpei, un pēc tam lietošana pakāpeniski jāpārtrauc.</p> <p>Jāapsver nesedatīvo pretkrampju līdzekļu, piemēram, levetiracetāma, lietošana krampju profilaksei. Ja nepieciešams, var apsvērt neirologa un citu speciālistu konsultāciju un turpmākai izmeklēšanai.</p>	<p>Ik pēc sešām stundām intravenozi jāievada 10 mg deksametazona<sup>d</sup>.</p> <p>Deksametazona lietošana jāturpina, līdz simptomi pavājinās līdz vismaz 1. pakāpei, un pēc tam lietošana pakāpeniski jāpārtrauc.</p>
<p>4. pakāpe</p>	<p>ICE novērtējums 0 punktu<sup>b</sup></p> <p>vai nomākts apziņas līmenis, un</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vai nu pacients nereaģē uz kairinājumiem, vai arī ir nepieciešama intensīva vai atkārtota taktila stimulēšana, lai</li> </ul>	<p>CRS ārstēšanai jāievada tocilizumabs, kā norādīts 4. tabulā.</p> <p>Kā norādīts iepriekš, vai jāapsver kopā ar pirmo tocilizumaba devu intravenozi ievadīt 1000 mg metilprednizolona dienā un divas dienas vai ilgāk turpināt 1000 mg metilprednizolona dienā intravenozu ievadīšanu.</p>	<p>Kā aprakstīts iepriekš, vai jāapsver 1000 mg metilprednizolona dienā intravenoza ievadīšana trīs dienas. Ja pacienta stāvoklis ir uzlabojies, ārstēšana, kā aprakstīts iepriekš.</p>

	<p>pacientam atjaunotos apziņa, vai</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacientam ir stupors vai koma, vai</li> </ul> <p>krampji<sup>c</sup>, vai nu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzīvībai bīstami ilgstoši (&gt; 5 minūtes) krampji vai</li> <li>• atkārtoti klīniski vai pēc elektroizlādes redzami krampji bez sākotnējā stāvokļa atjaunošanās starp lēkmēm vai</li> </ul> <p>ar motorajām funkcijām saistīti simptomi<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dziļš fokāls motors vājums, piemēram, hemiparēze vai paraparēze vai</li> </ul> <p>paaugstināts intrakraniālais spiediens un (vai) galvas smadzeņu tūska<sup>c</sup> ar tādiem simptomiem/pazīmēm kā</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• difūza galvas smadzeņu tūska neiroloģiskā attēldiagnostikā vai</li> <li>• decerebrācijai vai dekortikācijai raksturīga poza vai</li> <li>• VI kraniālā nerva parēze vai</li> <li>• papilas tūska vai</li> <li>• Kušinga triāde.</li> </ul>	<p>Jāapsver nesedatīvo pretkrampju līdzekļu, piemēram, levetiracetāma, lietošana krampju profilaksei. Ja nepieciešams, var apsvērt neirologa un citu speciālistu konsultāciju turpmākai izmeklēšanai. Paaugstināta intrakraniālā spiediena/galvas smadzeņu tūska gadījumā skatīt iestādē spēkā esošās ārstēšanas vadlīnijas.</p>
--	--	--

<sup>a</sup> Ārstēšanas veidu noteicošais faktors ir vissmagākais gadījums neatkarīgi no jebkura cita iemesla.

<sup>b</sup> Ja pacients reaģē uz kairinājumiem un ir iespējama imūnefektoršūnu izraisītas encefalopātijas (ICE) vērtēšana, vērtējamie rādītāji ir **orientēšanās** (ja pacients spēj nosaukt gadu un mēnesi, kā arī pilsētu, stacionāru, kurā atrodas – 4 punkti), **priekšmetu nosaukšana** (nosaukt trīs priekšmetus, piemēram, pulksteni, pildspalvu un pogu – 3 punkti), **spēja izpildīt komandas** (piemēram, “parādiet man divus pirkstus” vai “aizveriet acis un izbāziet mēli” – 1 punkts), **rakstīšana** (spēja uzrakstīt vienkāršu teikumu – 1 punkts) un **uzmanība** (spēja skaitīt atpakaļ no 100 pa 10 – 1 punkts). Ja pacients nereaģē uz kairinājumiem vai nav iespējams novērtēt ICE (4. pakāpes ICANS) – 0 punktu.

<sup>c</sup> Nav saistīts ar kādu citu iemeslu.

<sup>d</sup> Visi norādījumi attiecas uz deksametazona vai tam līdzvērtīgu zāļu lietošanu.

## Infekcijas

Ziņots, ka TECVAYLI saņēmējušajiem pacientiem ir bijušas smagas, dzīvību apdraudošas vai letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). TECVAYLI terapijas laikā ir radušās pirmreizējas vai reaktivējušās vīrusu infekcijas. TECVAYLI terapijas laikā pacientiem ir bijusi arī progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML).

Pirms TECVAYLI terapijas un tās laikā pacienti jākontrolē attiecībā uz infekciju pazīmēm un simptomiem un atbilstoši jāārstē. Saskaņā ar iestādē spēkā esošajām vadlīnijām profilaktiski jānozīmē pretmikrobu līdzekļi.

TECVAYLI devas pakāpeniska palielināšana nav atļauta pacientiem ar aktīvu infekciju. Nākamo TECVAYLI devu ievadīšana jāatliek, kā norādīts 3. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### B hepatīta vīrusa reaktivācija

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar zālēm, kas iedarbojas pret B šūnām, var reaktivēties B hepatīta vīruss, un tā dēļ dažos gadījumos ir iespējams zibensveida hepatīts, aknu mazspēja un nāve.

Pacienti, kuru seroloģiskās pārbaudes rezultāti attiecībā uz BHV klātbūtni ir bijuši pozitīvi, TECVAYLI saņemšanas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc TECVAYLI terapijas pabeigšanas jākontrolē attiecībā uz klīniskajām un laboratoriskajām BHV reaktivācijas pazīmēm.

Pacientiem, kuriem TECVAYLI lietošanas laikā atjaunojas BHV infekcijas aktivitāte, TECVAYLI ievadīšana jāatliek, kā norādīts 3. tabulā, un viņi jāārstē saskaņā ar iestādē spēkā esošajām vadlīnijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Hipogammaglobulinēmija

Ziņots, ka TECVAYLI saņēmušajiem pacientiem ir bijusi hipogammaglobulinēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

TECVAYLI terapijas laikā jākontrolē imūnglobulīnu līmenis. 39 % pacientu hipogammaglobulinēmijas ārstēšanai ir izmantota imūnglobulīnu intravenoza vai subkutāna ievadīšana. Pacienti jāārstē saskaņā ar vietējām iestādē spēkā esošajām vadlīnijām, tostarp jāievēro piesardzības pasākumi infekciju profilaksei, profilaktiski jālieto antibiotiskie vai pretvīrusu līdzekļi, kā arī jānozīmē imūnglobulīnu aizstājterapija.

### Vakcīnas

TECVAYLI lietošanas laikā var būt samazināta imūnā atbildes reakcija pret vakcīnām.

Imunizācijas drošums, TECVAYLI terapijas laikā vai pēc tās lietojot dzīvas vīrusu vakcīnas, nav pētīts. Vakcinācija ar dzīvām vīrusu vakcīnām nav ieteicama vismaz četras nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, tās laikā un vismaz četras nedēļas pēc tās pabeigšanas.

### Neitropēnija

Ziņots, ka TECVAYLI saņēmušajiem pacientiem ir bijusi neitropēnija un febrila neitropēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un periodiski ārstēšanas laikā jākontrolē pilna asinsaina. Saskaņā ar vietējām iestādē spēkā esošajām vadlīnijām jānodrošina atbalstoša ārstēšana.

Pacienti ar neitropēniju jākontrolē attiecībā uz infekcijas pazīmēm.

Ārstēšana ar TECVAYLI uz laiku jāpārtrauc, kā norādīts 3. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Specifiski mijiedarbības pētījumi par TECVAYLI nav veikti.

Ar TECVAYLI lietošanas uzsākšanu saistītā citokīnu sākotnējā atbrīvošanās var nomākt CYP450 enzīmus. Vislielākais zāļu mijiedarbības risks ir gaidāms no brīža, kad tiek uzsākta TECVAYLI devu pakāpeniskas palielināšanas shēma līdz septiņām dienām pēc pirmās balstdevas ievadīšanas vai CRS laikā. Šajā periodā pacienti, kuri vienlaikus saņem CYP450 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu, jāuzrauga attiecībā uz toksicitāti vai jākontrolē šo zāļu (piemēram, ciklosporīna) koncentrācija. Pēc nepieciešamības jāpielāgo vienlaicīgi lietojamo zāļu deva.

#### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pirms TECVAYLI terapijas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāpārbauda, vai nav iestājusies grūtniecība.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu TECVAYLI terapijas laikā un piecus mēnešus pēc tās pēdējās devas saņemšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Klīniskajos pētījumos vīriešu dzimuma pacienti, kuriem bija dzimumpartneres ar reproduktīvo potenciālu, ārstēšanas laikā un trīs mēnešus pēc pēdējās teklistamaba devas saņemšanas izmantoja efektīvu kontracepcijas metodi.

##### Grūtniecība

Dati par teklistamaba lietošanu grūtniecības laikā vai pētījumos ar dzīvniekiem iegūti dati, kas ļautu vērtēt teklistamaba radīto risku grūtniecībai, nav pieejami. Zināms, ka pēc grūtniecības pirmā trimestra cilvēka IgG šķērso placentu. Tas nozīmē, ka teklistamabs - humanizēta antivielas uz IgG<sub>4</sub> bāzes - var tikt nodots no mātes organisma auglim attīstības stadijā. TECVAYLI lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama. TECVAYLI lietošana ir bijusi saistīta ar hipogammaglobulinēmiju, tādēļ jāapsver nepieciešamība novērtēt imūnglobulīnu līmeni to jaundzimušo organismā, kuri piedzimuši ar TECVAYLI ārstētām mātēm.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai teklistamabs izdalās cilvēka vai dzīvnieku pienā, vai tas ietekmē ar mātes pienu barotus zīdaiņus vai piena sekrēciju. Tā kā TECVAYLI ar mātes pienu barotiem zīdaiņiem var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības, pacientēm jāiesaka nebarot ar krūti TECVAYLI terapijas laikā un vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās tā devas ievadīšanas.

##### Fertilitāte

Dati par teklistamaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem teklistamaba ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti nav vērtēta.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

TECVAYLI būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Tā kā var rasties ICANS, TECVAYLI saņēmēju pacientiem ir nomākta apziņas līmeņa risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka izvairīties vadīt transportlīdzekļus un strādāt ar smagām vai potenciāli bīstamām iekārtām TECVAYLI devu pakāpeniskās palielināšanas laikā un 48 stundas pēc tam un tad, ja pirmreizēji rodas jebkādi neiroloģiski simptomi (skatīt 1. tabulu un 4.2. un 4.4. apakšpunktu).



#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk novērotās jebkuras smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības ir bijušas hipogammaglobulinēmija (75 %), citokīnu atbrīvošanās sindroms (72 %), neitropēnija (71 %), anēmija (55 %), skeleta muskuļu sāpes (52 %), nespēks (41 %), trombocitopēnija (40 %), reakcijas injekcijas vietā (38 %), augšējo elpceļu infekcija (37 %), limfopēnija (35 %), caureja (28 %), pneimonija (28 %), slikta dūša (27 %), drudzis (27 %), galvassāpes (24 %), klepus (24 %), aizcietējums (21 %) un sāpes (21 %).

Ziņots, ka nopietnas nevēlamās blakusparādības ir bijušas 65 % TECVAYLI saņēmušo pacientu, tai skaitā pneimonija (16 %), Covid-19 (15 %), citokīnu atbrīvošanās sindroms (8 %), sepse (7 %), drudzis (5 %), skeleta muskuļu sāpes (5 %), akūts nieru bojājums (4,8 %), caureja (3,0 %), celulīts (2,4 %), hipoksija (2,4 %), febrila neitropēnija (2,4 %) un encefalopātija (2,4 %).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Dati par TECVAYLI lietošanas drošumu ir vērtēti pētījumā MajesTEC-1. Tajā bija iekļauti 165 pieauguši multiplās mielomas pacienti, kuri monoterapijas veidā saņēma ieteicamo TECVAYLI devu. TECVAYLI terapijas ilguma mediāna bija 8,5 (diapazons: 0,2–24,4) mēneši.

6. tabulā ir apkopota informācija par TECVAYLI saņēmušajiem pacientiem novērotajām nevēlamajām blakusparādībām. Ir vērtēti arī visā ārstētajā populācijā (n = 302) iegūtie dati par TECVAYLI drošumu, un vērtēšanas laikā citas nevēlamās blakusparādības nav atklātas.

Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības sarakstā ir norādītas atbilstoši biežuma grupām. Biežums ir definēts kā “ļoti bieži” ( $\geq 1/10$ ), “bieži” ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), “retāk” ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), “reti” ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1000$ ), “ļoti reti” ( $< 1/10\,000$ ) un “nav zināms” (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

**6. tabula. Ar TECVAYLI ārstētajiem multiplās mielomas pacientiem pētījumā MajesTEC-1 novērotās nevēlamās blakusparādības pēc ieteicamo devu lietošanas monoterapijas veidā**

Orgānu sistēma	Nevēlamās blakusparādības	Biežums (visas pakāpes)	N = 165	
			n (%)	
			Jebkura pakāpe	3. vai 4. pakāpe
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija <sup>1</sup>	Ļoti bieži	46 (28 %)	32 (19 %)
	Sepse <sup>2</sup>	Bieži	13 (7,9 %)	11 (6,7 %)
	Covid-19 <sup>3</sup>	Ļoti bieži	30 (18 %)	20 (12 %)
	Augšējo elpceļu infekcija <sup>4</sup>	Ļoti bieži	61 (37 %)	4 (2,4 %)
	Celulīts	Bieži	7 (4,2 %)	5 (3,0 %)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija	Ļoti bieži	117 (71 %)	106 (64 %)
	Febrila neitropēnija	Bieži	6 (3,6 %)	5 (3,0 %)
	Trombocitopēnija	Ļoti bieži	66 (40 %)	35 (21 %)
	Limfopēnija	Ļoti bieži	57 (35 %)	54 (33 %)
	Anēmija <sup>5</sup>	Ļoti bieži	90 (55 %)	61 (37 %)
	Leikopēnija	Ļoti bieži	29 (18 %)	12 (7,3 %)
Imūnās sistēmas traucējumi	Hipofibrinogēnēmija	Bieži	16 (9,7 %)	2 (1,2 %)
	Citokīnu atbrīvošanās sindroms	Ļoti bieži	119 (72 %)	1 (0,6 %)
	Hipogammaglobulinēmija <sup>6</sup>	Ļoti bieži	123 (75 %)	3 (1,8 %)

<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	Hiperamilazēmija	Bieži	6 (3,6 %)	4 (2,4 %)
	Hiperkaliēmija	Bieži	8 (4,8 %)	2 (1,2 %)
	Hiperkalciēmija	Ļoti bieži	19 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hiponatriēmija	Bieži	13 (7,9 %)	8 (4,8 %)
	Hipokaliēmija	Ļoti bieži	23 (14 %)	8 (4,8 %)
	Hipokalciēmija	Bieži	12 (7,3 %)	0
	Hipofosfatēmija	Ļoti bieži	20 (12 %)	10 (6,1 %)
	Hipoalbuminēmija	Bieži	4 (2,4 %)	1 (0,6 %)
	Hipomagniēmija	Ļoti bieži	22 (13 %)	0
	Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	20 (12 %)	1 (0,6 %)
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Imūnsistēmas efektoršūnu izraisītas neirotoksicitātes sindroms	Bieži	5 (3,0 %)	0
	Encefalopātija <sup>7</sup>	Bieži	16 (9,7 %)	0
	Perifēra neiropātija <sup>8</sup>	Ļoti bieži	26 (16 %)	1 (0,6 %)
	Galvassāpes	Ļoti bieži	39 (24 %)	1 (0,6 %)
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	Asiņošana <sup>9</sup>	Ļoti bieži	20 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hipertensija <sup>10</sup>	Ļoti bieži	21 (13 %)	9 (5,5 %)
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības</b>	Hipoksija	Bieži	16 (9,7 %)	6 (3,6 %)
	Dispnoja <sup>11</sup>	Ļoti bieži	22 (13 %)	3 (1,8 %)
	Klepus <sup>12</sup>	Ļoti bieži	39 (24 %)	0
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Caureja	Ļoti bieži	47 (28 %)	6 (3,6 %)
	Vemšana	Ļoti bieži	21 (13 %)	1 (0,6 %)
	Slikta dūša	Ļoti bieži	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Aizcietējums	Ļoti bieži	34 (21 %)	0
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Skeleta muskuļu sāpes <sup>13</sup>	Ļoti bieži	85 (52 %)	14 (8,5 %)
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	Drudzis	Ļoti bieži	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Reakcija injekcijas vietā <sup>14</sup>	Ļoti bieži	62 (38 %)	1 (0,6 %)
	Sāpes <sup>15</sup>	Ļoti bieži	34 (21 %)	3 (1,8 %)
	Tūska <sup>16</sup>	Ļoti bieži	23 (14 %)	0
	Nespēks <sup>17</sup>	Ļoti bieži	67 (41 %)	5 (3,0 %)
<b>Izmeklējumi</b>	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži	9 (5,5 %)	0
	Paaugstināts transamināžu līmenis <sup>18</sup>	Bieži	16 (9,7 %)	4 (2,4 %)
	Paaugstināts lipāzes līmenis	Bieži	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)
	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis	Ļoti bieži	18 (11 %)	3 (1,8 %)
	Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis	Bieži	16 (9,7 %)	5 (3,0 %)
	Pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks	Bieži	13 (7,9 %)	2 (1,2 %)
	Palielināta starptautiskā normalizētā attiecība	Bieži	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)

## Nevēlamo blakusparādību kodēšanai ir izmantota MedDRA 24.0 versija.

Piezīme: Ziņojums ietver CRS un ICANS diagnozes. CRS un ICANS simptomi ir izslēgti.

- 1 Pnevmonija ietver šādas patoloģijas: *Enterobacter* izraisīta pneimonija, dziļo elpceļu infekcija, vīrusu izraisīta dziļo elpceļu infekcija, metapnevmonovīrusa izraisīta pneimonija, *Pneumocystis jirovecii* izraisīta pneimonija, pneimonija, adenovīrusu izraisīta pneimonija, bakteriāla pneimonija, klebsiellu izraisīta pneimonija, morakselļu izraisīta pneimonija, pneimokoku izraisīta pneimonija, pseidomonu izraisīta pneimonija, respiratori sincitiālā vīrusa izraisīta pneimonija, stafilokoku izraisīta pneimonija vai virāla pneimonija.
- 2 Sepse ietver šādas patoloģijas: bakterēmija, meningokoku izraisīta sepse, neitropēniska sepse, pseidomonu izraisīta bakterēmija, pseidomonu izraisīta sepse, sepse un stafilokoku izraisītas bakterēmija.
- 3 Covid-19 ietver šādas patoloģijas: asimptomātiska Covid-19 infekcija un Covid-19.
- 4 Augšējo elpceļu infekcija ietver šādas patoloģijas: bronhīts, nazofaringīts, faringīts, elpceļu infekcija, bakteriāla elpceļu infekcija, rinīts, rinovīrusu infekcija, sinusīts, traheīts, augšējo elpceļu infekcija un virāla augšējo elpceļu infekcija.
- 5 Anēmija ietver šādas patoloģijas: anēmija, dzelzs deficīts un dzelzs deficīta izraisīta anēmija.
- 6 Hipogammaglobulinēmija attiecas uz pacientiem, kuriem ir bijušas tādas nevēlamas blakusparādības kā hipogammaglobulinēmija, hipoglobulinēmija, pazemināts imūnglobulīnu līmenis, un (vai) pacientiem, kuriem pēc ārstēšanas ar teklistamabu laboratoriski noteiktais IgG līmenis ir bijis zemāks par 500 mg/dl.
- 7 Encefalopātija ietver šādas patoloģijas: apjukuma stāvoklis, samaņas traucējumi, letarģija, atmiņas traucējumi un miegainība.
- 8 Perifēra neiropātija ietver šādas patoloģijas: disestēzija, hipoestēzija, mutes hipoestēzija, neiralģija, parastēzijas, mutes parastēzija, perifēra sensora neiropātija un sēžas nerva iekaisums.
- 9 Asiņošana ietver šādas patoloģijas: konjunktīvas asiņošana, deguna asiņošana, hematoma, hematūrija, hemoperitonijs, hemoroīdu asiņošana, asiņošana kuņģa-zarnu trakta lejasdaļā, melēna, mutes asiņošana un subdurāla hematoma.
- 10 Hipertensija ietver šādas patoloģijas: esenciāla hipertensija un hipertensija.
- 11 Dispnija ietver šādas patoloģijas: akūta elpošanas mazspēja, dispnoja un dispnoja slodzes laikā.
- 12 Klepus ietver šādas patoloģijas: alerģisks klepus, klepus, produktīvs klepus un augšējo elpceļu klepus sindroms.
- 13 Skeleta muskuļu sāpes ietver šādas patoloģijas: locītavu sāpes, muguras sāpes, kaulu sāpes, krūškurvja skeleta muskuļu sāpes, skeleta muskuļu sāpes, mialģija, kakla sāpes un sāpes ekstremitātēs.
- 14 Reakcija injekcijas vietā ietver šādas patoloģijas: asinsizplūdums injekcijas vietā, celulīts injekcijas vietā, diskomforta sajūta injekcijas vietā, eritēma injekcijas vietā, hematoma injekcijas vietā, sacietējums injekcijas vietā, iekaisums injekcijas vietā, tūska injekcijas vietā, nieze injekcijas vietā, izsitumi injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā un pietūkums injekcijas vietā.
- 15 Sāpes ietver šādas patoloģijas: ausu sāpes, sāpes sānos, sāpes cirkšņos, ar sirdi nesaistītas sāpes krūškurvī, sāpes mutē un rīklē, sāpes, žokļu sāpes, zobu sāpes un audzēja sāpes.
- 16 Tūska ietver šādas patoloģijas: sejas tūska, šķidrums pārslodze, perifērs pietūkums un perifēra tūska.
- 17 Nespēks ietver šādas patoloģijas: astēnija, nespēks un savārgums.
- 18 Transamināžu līmeņa paaugstināšanās ietver šādas patoloģijas: paaugstināts alanīnaminotransferāzes un aspartātaminotransferāzes līmenis.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### *Citokīnu atbrīvošanās sindroms*

Ziņots, ka pētījumā MajesTEC-1 (N = 165) 72 % pacientu pēc ārstēšanas ar TECVAYLI ir novērots CRS. Trešdaļai pacientu (33 %) ir bijis vairāk nekā viens CRS gadījums. Vairumam pacientu CRS ir novērots pēc 1. soļa devas (44 % pacientu), 2. soļa devas (35 % pacientu) vai pēc pirmās balstdevas ievadīšanas (24 % pacientu). Pirmreizējs CRS pēc nākamo TECVAYLI devu ievadīšanas ir novērots mazāk nekā 3 % pacientu. CRS bija 1. pakāpes (50 % gadījumu), 2. pakāpes (21 % gadījumu) vai 3. pakāpes (0,6 % gadījumu). Laika līdz CRS sākumam mediāna bija 2 (diapazons: 1–6) dienas pēc pēdējās devas saņemšanas, un ilguma mediāna bija 2 (diapazons: 1–9) dienas.

Visbiežākās ar CRS saistītās pazīmes un simptomi bija drudzis (72 % gadījumu), hipoksija (13 % gadījumu), drebuļi (12 % gadījumu), hipotensija (12 % gadījumu), sinusa tahikardija (7 % gadījumu), galvassāpes (7 % gadījumu), un paaugstināts aknu enzīmu (aspartātaminotransferāzes un alanīnaminotransferāzes) līmenis (pa 3,6 % gadījumu).

Pētījumā MajesTEC-1 tocilizumabs, kortikosteroīdi un tocilizumabs kombinācijā ar kortikosteroīdiem CRS novēršanai tika lietots attiecīgi 32 %, 11 % un 3 % pacientu.

## *Neirotoksicitāte ieskaitot ICANS*

Pētījumā MajesTEC-1 (N = 165) ziņots, ka neirotoksicitātes gadījumi ir bijuši 15 % TECVAYLI saņēmušo pacientu. Neirotoksicitātes gadījumi bija 1. pakāpes (8,5 % gadījumu), 2. pakāpes (5,5 % gadījumu) vai 4. pakāpes (< 1 % gadījumu). Visbiežāk ziņotā ar neirotoksicitātes gadījumiem saistītā reakcija bija galvassāpes (8 % gadījumu).

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par ICANS, ieskaitot 3. un augstākas pakāpes gadījumus. Visbiežāk sastopamās ICANS izpausmes bija apjukums, nomākts apziņas līmenis, dezorientācija, disgrāfija, afāzija, apraksija un miegainība. Neirotoksicitāte var iestāties vienlaicīgi ar CRS, pēc CRS izzušanas vai arī tad, ja CRS nav radies. Novērots, ka laiks līdz ICANS sākumam bija no 0 līdz 21 dienai pēc pēdējās devas lietošanas.

### Imūngenitāte

Pacienti (N=238), kuri pētījumā MajesTEC-1 tika ārstēti ar monoterapijas veidā subkutāni ievadītu teklistamabu, tika vērtēti attiecībā uz teklistamaba antivielu klātbūtni, izmantojot imūntestus uz elektrohemiluminiscences bāzes. Vienam pētījuma dalībniekam (0,4 %) izveidojās teklistamabu neitralizējošas antivielas ar zemu titra vērtību.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju**.

## **4.9. Pārdozēšana**

### Simptomi un pazīmes

Maksimālās panesamās teklistamaba devas lielums nav noteikts. Klīnisko pētījumu laikā ir ievadītas līdz 6 mg/kg lielas šo zāļu devas.

### Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro attiecībā uz jebkurām nevēlamu blakusparādību pazīmēm vai simptomiem, un viņam nekavējoties jāsaņem piemērota simptomātiska ārstēšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citas monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATKĶ kods: L01FX24

### Darbības mehānisms

Teklistamabs ir pilna izmēra IgG4-PAA dubultspecifiska antiViela, kuras mērķis ir CD3 receptors, kas ekspresēts uz T šūnu virsmas, un B šūnu nobriešanas antigēns (*B cell maturation antigen; BCMA*), kas ekspresēts uz ļaundabīgo multiplās mielomas B līnijas šūnu virsmas, kā arī vēlīnā attīstības stadijā esošo B šūnu un plazmas šūnu virsmas. Izmantojot divas saistīšanās vietas, teklistamabs spēj CD3<sup>+</sup> T šūnas cieši tuvināt BCMA<sup>+</sup> šūnām, kā rezultātā tiek aktivizētas T šūnas un notiek BCMA<sup>+</sup> šūnu līze un bojāeja, ko mediē sekretētais perforīns un dažādi citotoksisko T šūnu sekretorajos pūslīšos uzglabātie granzīmi. Šī ietekme notiek neatkarīgi no T šūnu receptoru specifiskuma vai galvenajām

histosaderības kompleksa (*major histocompatibility complex*, MHC) 1. klases molekulām uz antigēnus prezentējošo šūnu virsmas.

### Farmakodinamiskā iedarbība

Ārstēšanas pirmajā mēnesī ir novērota T šūnu aktivizēšanās un pārsadale, B šūnu skaita samazināšanās un serumā esošo citokīnu indukcija.

Vienu mēnesi ilgas teklistamaba terapijas laikā vairumam reaģējošo pacientu organismā samazinājās šķīstošā BCMA daudzums, un izteiktāka šķīstošā BCMA daudzuma samazināšanās tika novērota pētāmajām personām ar dziļāku atbildes reakciju pret teklistamabu.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

TECVAYLI monoterapijas efektivitāte pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu ir vērtēta vienas grupas, atklātā, daudzcentru, 1./2. fāzes pētījumā (MajesTEC-1). Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuri bija saņēmuši vismaz trīs iepriekšējas terapijas, ietverot proteasomu inhibitoru, imūnmodulējošu līdzekli un CD38 monoklonālo antivielu. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem iepriekšējo sešu mēnešu laikā bija bijis insults vai krampji, un pacienti ar funkcionālā stāvokļa novērtējumu pēc Austrumu Onkoloģiskās sadarbības grupas funkcionālās skalas (*Eastern Cooperative Oncology Group performance score*, ECOG PS)  $\geq 2$ , plazmas šūnu leikozi, diagnosticētu aktīvu CNS iesaisti vai klīniskām pazīmēm, ka multiplā mieloma ir skārusi galvas smadzeņu mīkstos apvalkus, vai pacienti, kuriem bija aktīva vai dokumentēta anamnēzē esoša autoimūna slimība, izņemot vitiligo, 1. tipa cukura diabētu un agrāk bijušu tireoidītu.

Pacienti subkutāni saņēma sākotnējās pakāpeniski palielināmās 0,06 mg/kg un 0,3 mg/kg TECVAYLI devas, kam sekoja TECVAYLI 1,5 mg/kg balstdeva, kas ik pēc nedēļas tika subkutāni ievadīta līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pacienti, kuriem pēc vismaz sešiem mēnešiem radās pilnīga (*complete response*, CR) vai vēl labāka atbildes reakcija, bija piemēroti retākai devu ievadīšanai pa 1,5 mg/kg subkutāni ik pēc divām nedēļām līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei (skatīt 4.2. apakšpunktu). Laika mediāna starp 1. un 2. soļa devu bija 2,9 (diapazons: 2–7) dienas. Laika mediāna starp 2. soļa devu un pirmo balstdevu bija 3,1 (diapazons: 2–9) dienas. Pacienti pēc katras pakāpeniski palielināmās TECVAYLI devas ievadīšanas tika stacionēti vismaz 48 stundas ilgai uzraudzīšanai.

Efektivitātes vērtēšanas populācijā bija iekļauti 165 pacienti. Pētāmo personu vecuma mediāna bija 64 (diapazons: 33–84) gadi, 15 % pētāmo personu bija  $\geq 75$  gadus vecas, 58 % bija vīrieši, 81 % bija baltādaini, 13 % bija melnādaini, un 2 % bija aziāti. Saskaņā ar Slimības stadiju noteikšanas starptautisko sistēmu (*International Staging System*, ISS) laikā, kad notika iekļaušana pētījumā, 52 % pacientu slimība bija 1. stadijā, 35 % pacientu slimība bija 2. stadijā, un 12 % pacientu slimība bija 3. stadijā. Ar augstu risku saistīti citoģenētiskie rādītāji (del(17p), t(4;14) vai t(14; 16)) bija 26 % pacientu. 17 % pacientu bija ekstramedulāras plazmocitomas.

Laika mediāna no multiplās mielomas pirmreizējās diagnozes noteikšanas līdz iekļaušanai pētījumā bija 6 (diapazons: 0,8–22,7) gadi. Iepriekš saņemto terapiju skaita mediāna bija 5 (diapazons: 2–14), un 23 % pacientu iepriekš bija saņēmuši trīs terapijas. 82 % pacientu iepriekš bija veikta autologo cilmes šūnu transplantācija, un 4,8 % pacientu iepriekš bija veikta alogēna transplantācija. 78 % pacientu bija refraktāri pret triju grupu zālēm (proteasomu inhibitoru, imūnmodulējošu līdzekli un CD38 monoklonālo antivielu).

Efektivitāti raksturojošos rezultātus pamato kopējais atbildes reakcijas rādītājs, ko noteikusi neatkarīga uzraudzības komiteja (*Independent Review Committee*, IRC), izmantojot Starptautiskās mielomas darba grupas (*International Myeloma Working Group*, IMWG) 2016. gada kritērijus (skatīt 7. tabulu).

**7. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā MajesTEC-1**

	<b>Visi ārstētie pacienti (N = 165)</b>
<b>Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR: sCR, CR, VGPR un PR), n (%)</b>	104 (63,0 %)
95 % TI (%)	(55,2–70,4 %)
Pārliecinoša pilnīga atbildes reakcija (sCR)	54 (32,7 %)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	11 (6,7 %)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR)	32 (19,4 %)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	7 (4,2 %)
<b>Atbildes reakcijas ilgums (DOR) (mēneši)</b>	
Pacientu, kuriem bija atbildes reakcija, skaits (DOR) (mēneši): mediāna (95 % TI)	104 18,4 (14,9–NA) <sup>1</sup>
<b>Laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai (mēneši)</b>	
Pacientu, kuriem bija atbildes reakcija, skaits	104
Mediāna	1,2
Diapazons	(0,2–5,5)
<b>MRD negativitātes rādītājs<sup>2</sup> visiem ārstētajiem pacientiem, n (%) (N = 165)</b>	44 (26,7 %)
95 % TI (%)	(20,1–34,1)
<b>MRD negativitātes rādītājs<sup>2,3</sup> CR vai sCR sasniegušajiem pacientiem, n (%) (N = 65)</b>	30 (46,2 %)
95 % TI (%)	(33,7–59,0 %)

<sup>1</sup> NA – nav aprēķināms

<sup>2</sup> MRD negativitātes rādītājs ir definēts kā to dalībnieku daļa, kuri jebkurā brīdī pēc pirmās devas bija sasnieguši MRD negativitāti  $10^{-5}$  līmenī, ja tas bija noticis pirms slimības progresēšanas vai nākamā mielomas ārstēšanas kursa uzsākšanas.

<sup>3</sup> Ņemti vērā tikai MRD vērtēšanas rezultāti (testēšanas robežvērtība bija  $10^{-5}$ ) triju mēnešu laikā no CR/sCR sasniegšanas līdz nāvei/progresēšanai/nākamās terapijas izvēles izmantošanai (izņemot).

Pēc shēmas nomaiņas novērošanas ilguma mediāna bija 12,6 (1,0–24,7) mēneši pacientiem, kuri bija pārgājuši uz zāļu lietošanu pa 1,5 mg/kg subkutāni ik pēc divām nedēļām.

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt TECVAYLI pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās multiplās mielomas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Pēc 0,08–3 mg/kg devu subkutānas ievadīšanas (0,05–2,0 reizes lielāka par ieteicamo devu), teklistamaba farmakokinētika ir aptuveni proporcionāla devai. Deviņdesmit procentu iedarbības līdzsvara stāvoklī tika sasniegta pēc 12 reizi nedēļā ievadītām balstdevām. Vidējais uzkrāšanās koeficients laikā no pirmās līdz 13. nedēļai reizi nedēļā ievadītajām teklistamaba 1,5 mg/kg balstdevām bija 4,2 -  $C_{max}$ , 4,1 -  $C_{min}$  un 5,3 -  $AUC_{tau}$ .

Teklistamaba  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  un  $AUC_{tau}$  vērtības ir parādītas 8. tabulā.

**8. tabula. Pētījumā MajesTEC-1 novērotie teklistamaba farmakokinētikas rādītāji 13. ieteicamajai ar vienas nedēļas starplaiku ievadāmajai balstdevai (1,5 mg/kg) pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu**

<b>Farmakokinētiskais parametrs</b>	<b>Teklistamabs Vidējais ģeometriskais (MK %)</b>
$C_{max}$ (µg/ml)	23,8 (55 %)
$C_{trough}$ (µg/ml)	21,1 (63 %)
$AUC_{tau}$ (µg·h/ml)	3838 (57 %)
$C_{max}$ – teklistamaba maksimālā koncentrācija serumā; $C_{min}$ – teklistamaba koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas; MK = ģeometriskā vidējā mainības koeficients, $AUC_{tau}$ – laukums zem koncentrācijas un laika līknes pēc devu ievadīšanas ar vienas nedēļas starplaiku.	

*Uzsūkšanās*

Subkutāni ievadīta teklistamaba vidējā biopieejamība bija 72 %. Teklistamaba  $T_{max}$  mediāna (diapazons) pēc pirmās un pēc 13. nedēļas balstdevas ievadīšanas bija attiecīgi 139 (19 līdz 168) stundas un 72 (24 līdz 168) stundas.

*Izkliede*

Vidējais izklijes tilpums bija 5,63 l (mainības koeficients jeb MK bija 29 %).

*Eliminācija*

Teklistamaba klīrenss ar laiku palēninās, un vidējā maksimālā samazināšanās (MK %) no pētījuma sākuma līdz 13. nedēļas balstdevas ievadīšanas brīdim ir 40,8 % (56 %). 13. nedēļas balstdevas ievadīšanas brīdī ģeometriski vidējais (MK %) klīrenss ir 0,472 l/dienā (64 %). Ir paredzams, ka pacientiem, kuri teklistamaba lietošanu ir pārtraukuši pēc 13. nedēļas balstdevas saņemšanas, teklistamaba  $C_{max}$  pazemināsies par 50 %, un laika mediānas (no 5. līdz 95. procentīlei) ilgums būs 15 (7–33) dienas pēc  $T_{max}$ , teklistamaba  $C_{max}$  pazemināsies par 97 %, kad laika mediānas ilgums būs 69 (32–163) dienas pēc  $T_{max}$ .

Populācijas farmakokinētikas analīze (pamatojoties uz MajesTEC-1 pētījumu) norāda, ka šķīstošais BCMA neietekmē teklistamaba koncentrāciju serumā.

Īpašas populācijas

TECVAYLI farmakokinētika līdz 17 gadus veciem pediatriem pacientiem nav pētīta.

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti uzrāda, ka vecums (24–84 gadi) un dzimums neietekmē teklistamaba farmakokinētiku.

*Nieru darbības traucējumi*

TECVAYLI lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem formāli nav pētīta.

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti uzrāda, ka viegliem nieru darbības traucējumiem (kad aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums jeb aGFĀ ir no 60 līdz < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no ≤ 30 līdz < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nav būtiskas ietekmes uz teklistamaba farmakokinētiku. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti.

*Aknu darbības traucējumi*

TECVAYLI lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem formāli nav pētīta.

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti uzrāda, ka viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns >1 līdz 1,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) un ir jebkāds aspartātaamīnotransferāzes (AsAT) līmenis, vai kopējā bilirubīna līmenis ir ≤ NAR un AsAT līmenis ir > NAR) nav būtiskas ietekmes uz teklistamaba farmakokinētiku. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Kancerogenitāte un mutagenitāte

Teklistamaba kancerogenitātes vai genotoksicitātes potenciāls pētījumos ar dzīvniekiem nav vērtēts.

#### Toksiska ietekme uz reproduktivitāti un fertilitāti

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai vērtētu teklistamaba ietekmi uz reproduktivitāti un augļa attīstību, nav veikti. Piecas nedēļas ilgā pētījumā par atkārtotu devu toksicitāti garastes makaku sugas pērtiķiem netika konstatēta ietekme uz tēviņu un mātīšu reproduktīvajiem orgāniem, lietojot līdz 30 mg/kg nedēļā (aptuveni 22 reizes lielāka par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu, pamatojoties uz iedarbību, kas noteikta pēc AUC) lielu devu intravenozi piecas nedēļas.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

EDTA dinātrijs sāls dihidrāts  
Ledus etiķskābe  
Polisorbāts 20 (E432)  
Nātrijs acetāta trihidrāts  
Saharoze  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērts flakons

2 gadi

#### Sagatavota šļirce

Sagatavoto šļirču saturs jāizlieto tūlīt pēc tā pagatavošanas. Ja tūlītēja ievadīšana nav iespējama, sagatavotās šļirces ir atļauts uzglabāt ne ilgāk kā 20 stundas 2 °C–8 °C vai istabas temperatūrā (15 °C–30 °C). Ja šīs zāles 20 stundu laikā nav izlietotas, tās jāiznīcina.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.



## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

3 ml injekciju šķīduma 1. hidrolītiskās klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni un alumīnija plombējumu ar noņemamu vāciņu. Flakonā ir 10 mg/ml šķīdums, kas satur 30 mg teklistamaba. Iepakojumā 1 flakons.

1,7 ml injekciju šķīduma 1. hidrolītiskās klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni un alumīnija plombējumu ar noņemamu vāciņu. Flakonā ir 90 mg/ml šķīdums, kas satur 153 mg teklistamaba. Iepakojumā 1 flakons.

## 6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ir ļoti būtiski stingri ievērot šajā apakšpunktā aprakstīto zāļu sagatavošanas un ievadīšanas instrukciju, lai nepieļautu iespējamās kļūdas saistībā ar devām, izmantojot TECVAYLI 10 mg/ml un TECVAYLI 90 mg/ml flakonus.

TECVAYLI atļauts injicēt tikai subkutāni. Nav atļauta TECVAYLI intravenoza ievadīšana.

TECVAYLI jāievada veselības aprūpes speciālistam, sadarbojoties ar pienācīgi apmācītu medicīnas personālu un izmantojot medicīniskas iekārtas smagu reakciju, arī citokīnu atbrīvošanās sindroma, kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

TECVAYLI 10 mg/ml un 90 mg/ml flakoni ir tikai vienreizlietojami.

Nav atļauts apvienot dažādu koncentrāciju TECVAYLI šķīdumu flakonu saturu, lai sasniegtu balstdevu.

TECVAYLI sagatavošanai un ievadīšanai jānotiek aseptiskos apstākļos.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### *TECVAYLI sagatavošana*

- Pirms katras TECVAYLI injekcijas jāpārbauda nozīmētā deva. Lai mazinātu kļūdu iespējamību, gatavojot TECVAYLI injekciju, izmantojiet nākamās tabulas.
  - Kopējā deva, injicējamais tilpums un nepieciešamais flakonu skaits jānosaka pēc 9. tabulas, ņemot vērā pacienta faktisko ķermeņa masu, kad 1. soļa devas ievadīšanai jāizmanto TECVAYLI 10 mg/ml flakoni.

**9. tabula. Injicējamais TECVAYLI 10 mg/ml tilpums, ievadot 1. soļa devu (0,06 mg/kg)**

<b>1. soļa deva (0,06 mg/kg)</b>	<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>Kopējā deva (mg)</b>	<b>Injicējamais tilpums (ml)</b>	<b>Flakonu skaits (1 flakons = 3 ml)</b>
	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	

- Kopējā deva, injicējamais tilpums un nepieciešamais flakonu skaits jānosaka pēc 10. tabulas, ņemot vērā pacienta faktisko ķermeņa masu, kad 2. soļa devas ievadīšanai jāizmanto TECVAYLI 10 mg/ml flakoni.

**10. tabula. Injicējamais TECVAYLI 10 mg/ml tilpums, ievadot 2. soļa devu (0,3 mg/kg)**

<b>2. soļa deva (0,3 mg/kg)</b>	<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>Kopējā deva (mg)</b>	<b>Injicējamais tilpums (ml)</b>	<b>Flakonu skaits (1 flakons = 3 ml)</b>
	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	

- Kopējā deva, injicējamais tilpums un nepieciešamais flakonu skaits jānosaka pēc 11. tabulas, ņemot vērā pacienta faktisko ķermeņa masu, kad balstdevas ievadīšanai jāizmanto TECVAYLI 90 mg/ml flakoni.

**11. tabula. Injicējamais TECVAYLI 90 mg/ml tilpums, ievadot balstdevu (1,5 mg/kg)**

<b>Balstdeva (1,5 mg/kg)</b>	<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>Kopējā deva (mg)</b>	<b>Injicējamais tilpums (ml)</b>	<b>Flakonu skaits (1 flakons = 1,7 ml)</b>
	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

- Pēc uzglabāšanas 2–8 °C temperatūrā izņemiet no ledusskapja nepieciešamo skaitu vajadzīgā stipruma TECVAYLI flakonu un pēc nepieciešamības vismaz 15 minūtes ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °–30 °C). Nesildiet TECVAYLI nekā citādi.
- Pēc flakonu sasilšanas līdz istabas temperatūrai uzmanīgi ar apļveida kustībām tos maigi saskalojiet aptuveni 10 sekundes, lai samaisītos flakonu saturs. Nekrafit.
- Izmantojot pārneses adatu, atbilstoša lieluma šļircē ievelciet no flakona injekcijai nepieciešamo TECVAYLI tilpumu.
  - Vienas injekcijas tilpums nedrīkst būt lielāks par 2,0 ml. Ja injicējamais tilpums ir lielāks par 2,0 ml, deva līdzīgās daļās jāsadala pa vairākām šļircēm.
- TECVAYLI ir saderīgs ar nerūsējošā tērauda adatām un polipropilēna un polikarbonāta šļircu materiālu.
- Nomainiet pārneses adatu ar piemērota lieluma adatu injekcijām.
- Pirms ievadīšanas TECVAYLI vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni un krāsas pārmaiņām. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai ir duļķains, vai ja tajā ir redzamas svešķermeņu daļiņas.
  - TECVAYLI šķīdums injekcijām ir bezkrāsains līdz iedzeltens.

#### *TECVAYLI ievadīšana*

- Nepieciešamo TECVAYLI tilpumu injicējiet vēdera sienas zemādas audos (tā ir injicēšanai piemērotākā vieta). TECVAYLI drīkst injicēt arī citur (piemēram, augšstilba) zemādas audos. Ja nepieciešamas vairākas injekcijas, TECVAYLI jāinjicē vismaz 2 cm attālumā no iepriekšējās injekcijas vietas.
- Neinjicējiet vietās, kur uz ādas ir tetovējumi vai rētas vai kur āda ir apsārtusi, ar asinsizplūdumu, jutīga, sacietējusi vai bojāta.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2022. gada 23. augusts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely,  
Ringaskiddy, Co. Cork  
Īrija

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas EK Regulas Nr. 507/2006 9. pantā, tādēļ reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) PSUR būs jāiesniedz ik pēc sešiem mēnešiem.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai visās dalībvalstīs, kurās tirdzniecībā ir pieejams TECVAYLI, visiem pacientiem/viņu aprūpētājiem, attiecībā uz kuriem ir paredzams, ka viņi lietos TECVAYLI, būtu pieejama vai tiktu izsniegta Pacienta kartīte ar pacientiem paredzētu informāciju un paskaidrojumiem par CRS un neirotoksicitātes, ieskaitot ICANS, risku. Pacienta kartītē jābūt arī viņu ārstējošiem veselības aprūpes speciālistiem paredzētam brīdinājuma paziņojumam par to, ka pacients saņem teklistamabu.

Pacienta kartītē būs šādi galvenie ziņojumi:

- galveno CRS pazīmju un simptomu, kā arī neirotoksicitātes, ieskaitot ICANS, apraksts;
- to situāciju apraksts, kurās jālūdz tūlītēja veselības aprūpes nodrošinātāja palīdzība vai neatliekama medicīniska palīdzība, ja rodas CRS vai neirotoksicitātes, ieskaitot ICANS, pazīmes un simptomi;
- zāles parakstījušā ārsta kontaktinformācija.

#### **E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes datums</b>
Lai apstiprinātu teklistamaba efektivitāti un drošumu monoterapijas veidā ārstējot pieaugušus pacientus ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz trīs dažādas zāles, tai skaitā imūnmodulējošu līdzekli, proteasomu inhibitoru un CD38 antivielu, un kuriem ir novērota slimības progresēšana pēdējo izmantoto zāļu lietošanas laikā, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz rezultāti, kas iegūti randomizētajā 3. fāzes pētījumā 64007957MMY3001, salīdzinot s.c. ievadītas teklistamaba un daratumumaba kombinācijas un s.c. ievadītas daratumumaba, pomalidomīda un deksametazona kombinācijas (DPd shēmas) vai s.c. ievadītas daratumumaba, bortezomība un deksametazona kombinācijas (DVD shēmas) izmantošanu dalībniekiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu.	2028. gada marts
Lai precīzāk raksturotu atbildes reakcijas ilgumu un ilgtermiņa drošumu pētāmajām personām ar multiplo mielomu, kuru ārstēšanai jau ir izmantotas vismaz trīs terapijas līnijas, tai skaitā imūnmodulējošs līdzeklis, PI un CD38 antivielu, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz galaziņojums par pētījumu 64007957MMY1001 — nemaskētu 1./2. fāzes devu palielināšanas pētījumu, kurā dubultspecifiskā BCMA un CD3 antivielu teklistamabs pirmoreiz lietots cilvēkiem un kurā bija iekļautas pētāmās personas ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu.	2028. gada decembris

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TECVAYLI 10 mg/ml šķīdums injekcijām  
*teclistamabum*

#### 2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viens 3 ml flakons satur 30 mg teklistamaba (10 mg/ml).

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: EDTA dinātrija sāls dihidrāts, ledus etiķskābe, polisorbāts 20, nātrija acetāta trihidrāts, saharoze, injekciju ūdens.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām  
1 flakons, 30 mg/3 ml  
Soļa deva

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Tikai subkutānai lietošanai.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt.

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS**

EU/1/22/1675/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

TECVAYLI 10 mg/ml injekcija  
*teclistamabum*  
*teclistamabum*  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

30 mg/3 ml

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

TECVAYLI 90 mg/ml šķīdums injekcijām  
*teclistamabum*

#### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Viens 1,7 ml flakons satur 153 mg teklistamaba (90 mg/ml).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: EDTA dinātrija sāls dihidrāts, ledus etiķskābe, polisorbāts 20, nātrija acetāta trihidrāts, saharoze, injekciju ūdens.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām  
1 flakons, 153 mg/1,7 ml  
Balstdeva

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Tikai subkutānai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Nekratīt.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1675/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

TECVAYLI 90 mg/ml injekcija  
*teclistamabum*  
*teclistamabum*  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

153 mg/1,7 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

**TECVAYLI 10 mg/ml šķīdums injekcijām**

**TECVAYLI 90 mg/ml šķīdums injekcijām**

*teclistamabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir TECVAYLI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TECVAYLI ievadīšanas
3. Kā tiek ievadīts TECVAYLI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TECVAYLI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### 1. Kas ir TECVAYLI un kādam nolūkam to lieto

TECVAYLI ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu teklistamabu un tiek lietotas, lai pieaugušajiem ārstētu kaulu smadzeņu vēža formu, ko sauc par multiplo mielomu.

Tās tiek lietotas pacientiem, kuri jau ir saņēmuši vismaz trīs dažādas citas zāles, kas nav bijušas vai vairs nav iedarbīgas.

#### **Kā TECVAYLI darbojas**

TECVAYLI ir antiViela – noteikta veida olbaltumviela, kas izstrādāta tā, lai Jūsu organismā atpazītu noteiktas mērķstruktūras un ar tām saistītos. TECVAYLI iedarbojas uz B šūnu nobriešanas antigēnu (BCMA), kas atrodas uz ļaundabīgajām multiplās mielomas šūnām, un 3. diferenciacijas klasteri (CD3), kas ir sastopams uz imūnsistēmas tā saucamajām T šūnām. Šīs zāles saistās ar šīm šūnām un tās satuvina, lai imūnsistēma varētu iznīcināt ļaundabīgās multiplās mielomas šūnas.

### 2. Kas Jums jāzina pirms TECVAYLI ievadīšanas

**Jums nedrīkst ievadīt TECVAYLI**, ja Jums ir alerģija pret teklistamabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat pārliecināts, vai Jums ir alerģija, pirms TECVAYLI ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms TECVAYLI ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijis insults vai krampji.

#### **TECVAYLI un vakcīnas**

Pirms TECVAYLI ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja nesen esat vakcinēts vai ja Jums ir plānota vakcinācija.

Jūs nedrīkstat saņemt dzīvās vakcīnas četras nedēļas pirms ārstēšanas ar TECVAYLI, tās laikā un četras nedēļas pēc ārstēšanas ar TECVAYLI.

## **Izmeklējumi un pārbaudes**

**Pirms TECVAYLI ievadīšanas ārsts pārbaudīs** Jūsu asinsainu attiecībā uz infekcijas pazīmēm. Ja Jums ir kāda infekcija, tā pirms TECVAYLI lietošanas uzsākšanas tiks izārstēta. Ārsts pārbaudīs arī to, vai Jūs neesat grūtniecības stāvoklī vai nebarojat bērnu ar krūti.

**TECVAYLI terapijas laikā** ārsts Jūs kontrolēs attiecībā uz nevēlamajām blakusparādībām un regulāri pārbaudīs Jūsu asinsainu, jo var samazināties asins šūnu skaits un citu asins sastāvdaļu daudzums.

## **Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām**

**Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja Jums ir kaut kas no tālāk minētā:**

- pazīmes, kas liecina par stāvokli, kas pazīstams kā citokīnu atbrīvošanās sindroms jeb CRS. Citokīnu atbrīvošanās sindroms ir nopietna imūnās sistēmas reakcija ar tādiem simptomiem kā drudzis, drebuļi, slikta dūša, galvassāpes, paātrināta sirdsdarbība, reiboņa sajūta un apgrūtināta elpošana;
- ietekme uz Jūsu nervu sistēmu. Simptomi ir apjukuma sajūta, uzmanības spējas vājināšanās, miegainība, rakstīšanas un/vai runāšanas grūtības. Dažas no šīm pazīmēm var liecināt par nopietnu imūnās sistēmas reakciju, kas tiek saukta par imūnās sistēmas efektoršūnu izraisītas neirotoksicitātes sindromu jeb ICANS;
- infekcijas pazīmes un simptomi.

Ja pamanāt jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm, informējiet ārstu vai medmāsu.

## **Bērni un pusaudži**

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam ievadīt TECVAYLI nav atļauts, jo nav zināms, kā šīs zāles viņus ietekmēs.

## **Citas zāles un TECVAYLI**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm un augu izcelsmes ārstniecības līdzekļiem.

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Nav zināms, vai TECVAYLI ietekmē vēl nepiedzimušu bērnu un vai tas izdalās mātes pienā.

### Grūtniecība – informācija sievietēm

Ja Jūs esat grūtniece vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms TECVAYLI ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ja Jums iestājas grūtniecība laikā, kamēr tiek ārstēta ar šīm zālēm, par to nekavējoties jāinformē ārsts vai medmāsa.

### Grūtniecība – informācija vīriešiem

Ja Jūsu partneri iestājas grūtniecība laikā, kamēr tiek ārstēti ar šīm zālēm, par to nekavējoties jāinformē ārsts.

### Kontracepcija – informācija sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība

Ja Jums var iestāties grūtniecība, TECVAYLI terapijas laikā un vēl piecus mēnešus pēc tās pārtraukšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

### Kontracepcija – informācija vīriešiem

Ja Jūsu partneri var iestāties grūtniecība, Jums TECVAYLI terapijas laikā un vēl trīs mēnešus pēc tās pārtraukšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

## **Barošana ar krūti**

Jums kopā ar ārstu jālemj, vai krūts barošanas sniegtais ieguvums atsvēr risku Jūsu bērnam. Ja Jūs kopā ar ārstu nolēmsiet, ka šo zāļu lietošana jāaptur, Jums piecus mēnešus pēc šo zāļu lietošanas nav atļauts barot ar krūti.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Dažiem cilvēkiem TECVAYLI lietošanas laikā var rasties noguruma, reiboņa vai apjukuma sajūta. Pēc trešās TECVAYLI devas saņemšanas vismaz 48 stundas vai kā norādījis Jūsu ārsts nevadiet transportlīdzekļus, neizmantojiet instrumentus, nestrādājiet ar smagām iekārtām un neiesaistieties darbībās, kas var Jūs apdraudēt.

### **TECVAYLI satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā tiek ievadīts TECVAYLI**

### **Cik liela deva tiek ievadīta**

Ārsts noteiks Jums piemērotu TECVAYLI devu. Tā būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas. Pirmās divas devas būs mazākas.

TECVAYLI tiek lietots tālāk aprakstītajā veidā.

- Kā pirmo devu Jūs saņemsit 0,06 mg šo zāļu uz katru kilogramu ķermeņa masas.
- Pēc 2–7 dienām Jūs kā otro devu saņemsit 0,3 mg šo zāļu uz kilogramu ķermeņa masas.
- 2–7 dienas pēc otrās devas Jūs saņemsit “balstdevu” – 1,5 mg šo zāļu uz kilogramu ķermeņa masas.
- Pēc tam “balstdevu” Jūs vienreiz nedēļā turpināsiet saņemt tik ilgi, kamēr vien Jums būs ieguvums no TECVAYLI lietošanas.

Ja pēc sešiem mēnešiem TECVAYLI Jums joprojām sniedz ieguvumu, ārsts var nolemt, ka “balstdeva” Jums jāsaņem ik pēc divām nedēļām.

Pēc katras no pirmo trīs devu ievadīšanas ārsts Jūs kontrolēs attiecībā uz nevēlamām blakusparādībām. Tas tiks darīts divas dienas pēc katras devas ievadīšanas.

Pēc pirmo trīs devu saņemšanas Jums jāpaliek netālu no veselības aprūpes iestādes, jo Jums var rasties nevēlamas blakusparādības.

### **Kā šīs zāles tiek ievadītas**

Ārsts vai medmāsa TECVAYLI injicēs zem ādas (izdarīs subkutānu injekciju). Zāles tiks injicētas vēdera sienā vai augšstilbā.

### **Citas zāles, kas tiek lietotas TECVAYLI terapijas laikā**

1–3 stundas pirms katras no pirmo trīs TECVAYLI devu ievadīšanas Jūs saņemsit zāles, kas palīdz mazināt blakusparādību, piemēram, citokīnu atbrīvošanās sindroma, iespējamību. Tās var būt

- zāles alerģisko reakciju riska mazināšanai (antihistamīna līdzekļi),
- zāles iekaisuma riska mazināšanai (kortikosteroīdi),
- zāles drudža riska mazināšanai (piemēram, paracetamols).

Atkarībā no tā, vai Jums būs kādi simptomi, Jūs šīs zāles varat saņemt arī pirms nākamo TECVAYLI devu ievadīšanas.

Atkarībā no iespējamajiem simptomiem vai Jūsu medicīniskās anamnēzes Jūs varat saņemt arī papildu zāles.

### **Ja Jums ir ievadīts vairāk TECVAYLI nekā noteikts**

Šīs zāles ievadīs Jūsu ārsts vai medmāsa, un ir maz ticams, ka saņemsit pārāk daudz šo zāļu. Ja Jums būs ievadīts pārāk daudz šo zāļu (tās būs pārdozētas), ārsts Jūs pārbaudīs attiecībā uz blakusparādībām.

## **Ja esat aizmirsis par ārsta apmeklējumu TECVAYLI saņemšanai**

Ir ļoti būtiski ierasties uz visām vizītēm. Ja esat izlaidis vizīti, pēc iespējas drīzāk vienojieties par nākamo vizīti.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Nopietnas blakusparādības**

Ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām, kas var būt smagas un pat letālas, nekavējoties lūdziet medicīnisku palīdzību.

#### **Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā vienam no katriem 10 cilvēkiem):**

- nopietna imūnās sistēmas reakcija (citokīnu atbrīvošanās sindroms), kas var izraisīt drudzi, drebuļus, sliktu dūšu, galvassāpes, paātrinātu sirdsdarbību, reiboņa sajūtu un apgrūtinātu elpošanu;
- zems antivielu (imūnglobulīnu) līmenis asinīs (hipogammaglobulinēmija), tādēļ ir iespējama vieglāka infekciju rašanās;
- zems noteikta veida leikocītu līmenis asinīs (neitropēnija);
- infekcija, kas var izraisīt drudzi, drebuļus, klepu, elpas trūkumu, paātrinātu elpošanu un paātrinātu pulsu.

#### **Bieži (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 10 cilvēkiem):**

- ietekme uz Jūsu nervu sistēmu. Tās var būt pazīmes, kas liecina par nopietnu imūnās sistēmas reakciju, kuras nosaukums ir “imūnās sistēmas efektoršūnu izraisītas neirotoksicitātes sindroms” jeb ICANS. Daži no šiem simptomiem ir
  - apjukuma sajūta;
  - uzmanības spējas vājināšanās;
  - rakstīšanas grūtības;
  - runāšanas grūtības;
  - miegainība;
  - spējas veikt veiklas kustības un žestus zudums (lai gan cilvēks fiziski spēj un vēlas to izdarīt).

Ja pamanāt kādu no iepriekšminētajām nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

### **Citas blakusparādības**

Turpmāk ir norādītas citas blakusparādības. Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām.

#### **Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā vienam no katriem 10 cilvēkiem):**

- plaušu infekcija (pneimonija);
- koronavīrusa (SARS-CoV-2) izraisīta Covid-19 infekcija;
- deguna, deguna blakusdobumu vai rīkles infekcija (augšējo elpceļu infekcija);
- zems eritrocītu līmenis (anēmija);
- zems trombocītu (šūnu, kas palīdz asinīm sarecēt) līmenis asinīs (trombocitopēnija);
- mazs leikocītu skaits asinīs (leikopēnija);
- zems noteikta veida leikocītu līmenis asinīs (limfopēnija);
- zems fosfātu, magnija vai kālija līmenis asinīs (hipofosfatēmija, hipomagniēmija vai hipokaliēmija);
- paaugstināts kalcija līmenis (hiperkalciēmija);
- paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs;

- samazināta ēstgriba;
- slikta dūša, caureja, aizcietējums, vemšana;
- galvassāpes;
- nervu bojājums, kas var izraisīt tirpšanu, nejutīgumu, sāpes vai sāpju sajūtas zudumu;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- asiņošana, kas var būt smaga;
- klepus;
- elpas trūkums (dispnoja);
- drudzis;
- ļoti izteikta noguruma sajūta;
- sāpes vai muskuļu sāpes;
- plauktu, potīšu vai pēdu pietūkums (tūska);
- ādas reakcijas injekcijas vietā vai tās tuvumā, tai skaitā ādas apsārtums, nieze, pietūkums, sāpes, zilumu rašanās, izsitumi, asiņošana.

**Bieži (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 10 cilvēkiem):**

- smaga visa organisma infekcija (sepsē);
- ādas infekcija, kas izraisa apsārtumu (celulīts);
- mazs noteikta veida leikocītu skaits kopā ar drudzi (febrila neutropēnija);
- zems fibrinogēna (noteiktas olbaltumvielas) līmenis asinīs, kura dēļ ir traucēta asinsrece;
- galvas smadzeņu darbības izmaiņas (encefalopātija);
- zems kalcija vai nātrija līmenis asinīs (hipokaliēmija vai hiponatriēmija);
- augsts kālija līmenis asinīs (hiperkaliēmija);
- zems albumīnu līmenis asinīs (hypoalbuminēmija);
- zems skābekļa līmenis asinīs (hipoksija);
- paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu transamināžu līmenis asinīs;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs;
- paaugstināts amilāzes līmenis asinīs (hiperamilazēmija);
- paaugstināts lipāzes līmenis asinīs (hiperlipazēmija);
- asinsanalīžu rezultāti var norādīt uz asiņu recēšanas laika pagarināšanos (INR jeb starptautiskās normalizētās attiecības palielināšanos un PTT jeb parciālā tromboplastīna laika pagarināšanos).

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt TECVAYLI**

TECVAYLI slimnīcā vai klīnikā uzglabās Jūsu ārsts.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Jūsu veselības aprūpes speciālists iznīcinās visas zāles, kas vairs netiek izmantotas. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko TECVAYLI satur

- Aktīvā viela ir teklistamabs. TECVAYLI ir pieejams divos dažādos stiprumos:
  - 10 mg/ml – viens 3 ml flakons satur 30 mg teklistamaba
  - 90 mg/ml – viens 1,7 ml flakons satur 153 mg teklistamaba.
- Citas sastāvdaļas ir EDTA dinātrijs sāls dihidrāts, ledus etiķskābe, polisorbāts 20, nātrijs acetāta trihidrāts, saharoze un ūdens injekcijām (skatīt 2. punkta sadaļu “TECVAYLI satur nātriju”).

### TECVAYLI ārējais izskats un iepakojums

TECVAYLI ir šķīdums injekcijām (injekcija), un tas ir bezkrāsains līdz iedzeltens šķidrums. TECVAYLI ir pieejams kartona kastītēs pa vienam stikla flakonam.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### 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

**Francija**

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

**Īrija**

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  
Tālrunis Nr.: +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

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Ir ļoti būtiski stingri ievērot šajā apakšpunktā aprakstīto zāļu sagatavošanas un ievadīšanas instrukciju, lai mazinātu kļūdu iespējamību saistībā ar devām, izmantojot TECVAYLI 10 mg/ml un TECVAYLI 90 mg/ml flakonus.

TECVAYLI atļauts ievadīt tikai subkutānu injekciju veidā. Nav atļauta TECVAYLI intravenoza ievadīšana.

TECVAYLI jāievada veselības aprūpes speciālistam, sadarbojoties ar pienācīgi apmācītu medicīnas personālu un izmantojot medicīniskas iekārtas smagu reakciju, tai skaitā citokīnu atbrīvošanās sindroma, kontrolei.

TECVAYLI 10 mg/ml un 90 mg/ml flakoni ir tikai vienreizlietojami.

Nav atļauts apvienot dažādu stiprumu TECVAYLI flakonu saturu, lai sasniegtu balstdevu.

TECVAYLI sagatavošanai un ievadīšanai jānotiek aseptiskos apstākļos.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### *TECVAYLI sagatavošana*

- Pirms katras TECVAYLI injekcijas jāpārbauda nozīmētā deva. Lai mazinātu kļūdu iespējamību, gatavojot TECVAYLI injekciju, izmantojiet nākamās tabulas.
  - Kopējā deva, injicējamais tilpums un nepieciešamais flakonu skaits jānosaka pēc 1. tabulas, ņemot vērā pacienta faktisko ķermeņa masu, kad 1. soļa devas ievadīšanai jāizmanto TECVAYLI 10 mg/ml flakoni.



**1. tabula. Injicējamais TECVAYLI 10 mg/ml tilpums, ievadot 1. soļa devu (0,06 mg/kg)**

<b>1. soļa deva (0,06 mg/kg)</b>	<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>Kopējā deva (mg)</b>	<b>Injicējamais tilpums (ml)</b>	<b>Flakonu skaits (1 flakons = 3 ml)</b>
	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	

- Kopējā deva, injicējamais tilpums un nepieciešamais flakonu skaits jānosaka pēc 2. tabulas, ņemot vērā pacienta faktisko ķermeņa masu, kad 2. soļa devas ievadīšanai jāizmanto TECVAYLI 10 mg/ml flakoni.

**2. tabula. Injicējamais TECVAYLI 10 mg/ml tilpums, ievadot 2. soļa devu (0,3 mg/kg)**

<b>2. soļa deva (0,3 mg/kg)</b>	<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>Kopējā deva (mg)</b>	<b>Injicējamais tilpums (ml)</b>	<b>Flakonu skaits (1 flakons = 3 ml)</b>
	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	

- Kopējā deva, injicējamais tilpums un nepieciešamais flakonu skaits jānosaka pēc 3. tabulas, ņemot vērā pacienta faktisko ķermeņa masu, kad balstdevas ievadīšanai jāizmanto TECVAYLI 90 mg/ml flakoni.

**3. tabula. Injicējamais TECVAYLI 90 mg/ml tilpums, ievadot balstdevu (1,5 mg/kg)**

<b>Balstdeva (1,5 mg/kg)</b>	<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>Kopējā deva (mg)</b>	<b>Injicējamais tilpums (ml)</b>	<b>Flakonu skaits (1 flakons = 1,7 ml)</b>
	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

- Pēc uzglabāšanas 2–8 °C temperatūrā izņemiet no ledusskapja nepieciešamo skaitu vajadzīgā stīpruma TECVAYLI flakonu un pēc nepieciešamības vismaz 15 minūtes ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °–30 °C). Nesildiet TECVAYLI nekā citādi.
- Pēc flakonu sasilšanas līdz istabas temperatūrai uzmanīgi ar apļveida kustībām tos maigi saskalojiet, lai samaisītos flakonu saturs. Nekratīt.
- Izmantojot pārneses adatu, atbilstoša lieluma šļircē ievelciet no flakona injekcijai nepieciešamo TECVAYLI tilpumu.
  - Vienas injekcijas tilpums nedrīkst būt lielāks par 2,0 ml. Ja injicējamais tilpums ir lielāks par 2,0 ml, deva līdzīgās daļās jāsadala pa vairākām šļircēm.
- TECVAYLI ir saderīgs ar nerūsējošā tērauda adatām un polipropilēna un polikarbonāta šļircu materiālu.
- Nomainiet pārneses adatu ar piemērota lieluma adatu injekcijām.
- Pirms ievadīšanas TECVAYLI vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni un krāsas pārmaiņām. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai ir duļķains, vai ja tajā ir redzamas svešķermeņu daļiņas.
  - TECVAYLI šķīdums injekcijām ir bezkrāsains līdz iedzeltens.

#### *TECVAYLI ievadīšana*

- Nepieciešamo TECVAYLI tilpumu injicējiet vēdera sienas zemādas audos (tā ir injicēšanai piemērotākā vieta). TECVAYLI drīkst injicēt arī augšstilba zemādas audos. Ja nepieciešamas vairākas injekcijas, TECVAYLI jāinjicē vismaz 2 cm attālumā no iepriekšējās injekcijas vietas.
- Neinjicējiet vietās, kur uz ādas ir tetovējumi vai rētas vai kur āda ir apsārtusi, ar asinsizplūdumu, jutīga, sacietējusi vai bojāta.

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.