

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TECVAYLI 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni  
TECVAYLI 90 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

TECVAYLI 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni  
Kunjett wiehed ta' 3 mL fih 30 mg ta' teclistamab (10 mg/mL).

TECVAYLI 90 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni  
Kunjett wiehed ta' 1.7 mL fih 153 mg ta' teclistamab (90 mg/mL).

Teclistamab huwa antikorp bispeċifiku umanizzat b'immunoglobulina G4-proline, alanine, alanine (IgG4-PAA) dirett kontra l-antigen ta' maturazzjoni taċ-ċellula B (BCMA, B cell maturation antigen) u riċetturi ta' CD3, ipprodotu f'linja ta' ċelluli mammiferi (l-ovarju tal-ħemster Ċiniż [CHO, Chinese hamster ovary]) bl-użu ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Is-soluzzjoni hija minn bla kulur għal lewn isfar ċar, b'pH ta' 5.2 u osmolarità ta' bejn wiehed u ieħor 296 mOsm/L (10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni), u bejn wiehed u ieħor 357 mOsm/L (90 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni).

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

TECVAYLI huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li rkadiet u dik li ma rrispondietx għat-trattament, li rċewew tal-inqas tliet terapiji minn qabel, li jinkludu aġent immunomodulatorju, inibitur ta' proteasome, u antikorp anti-CD38 u li wrew progressjoni tal-marda fl-aħħar terapija.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'TECVAYLI għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tobbja b'esperjenza fit-trattament ta' majeloma multipla.

TECVAYLI għandu jiġi mogħti minn professjonist tal-kura tas-saħħa b'impjegati mediċi mharrġa b'mod xieraq u b'taġħmir mediku xieraq biex jiġu mmaniġġjati reazzjonijiet severi, li jinkludu sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS, cytokine release syndrome) (ara sezzjoni 4.4).

## Pozoloġija

Prodotti mediċinali ta' qabel it-trattament għandhom jingħataw qabel kull doża ta' TECVAYLI fl-iskeda ta' dożaġġ imtarrag (ara hawn taht).

L-iskeda ta' dożaġġ imtarrag ta' TECVAYLI m'għandhiex tingħata f'pazjenti b'infjezzjoni attiva (ara Tabella 3 u sezzjoni 4.4).

### *Skeda ta' dożaġġ rakkomandat*

L-iskeda ta' dożaġġ rakkomandat għal TECVAYLI hija provduta f'Tabella 1. Id-doži rakkomandati ta' TECVAYLI huma 1.5 mg/kg permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda (SC, subcutaneous) kull ġimgħa, b'doži mtarrga minn qabel ta' 0.06 mg/kg u 0.3 mg/kg. F'pazjenti li jkollhom rispons komplet jew aħjar għal minimu ta' 6 xhur, tista' tiġi kkunsidrata frekwenza ta' dożaġġ imnaqqsa ta' 1.5 mg/kg SC kull ġimgħtejn (ara sezzjoni 5.1).

It-trattament b'TECVAYLI għandu jinbada skont l-iskeda ta' dożaġġ imtarrag f'Tabella 1 biex tnaqqas l-incidenta u s-severità tas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina. Minhabba r-riskju tas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina, il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa biex jibqgħu fil-vicinanze ta' faċilità tal-kura tas-saħħa, u għandhom jiġu mmonitorjati kuljum għal 48 siegħa għal sinjali u sintomi wara l-ghoti tad-doži kollha skont l-iskeda ta' dożaġġ imtarrag ta' TECVAYLI (ara sezzjoni 4.4).

Jekk wiehed ma jimxix mad-doži rakkomandati jew mal-iskeda tad-dożaġġ għal bidu tat-terapija, jew għall-bidu mill-ġdid tat-terapija wara dewmien biex jittiehdu d-doži, dan jista' jwassal għal zieda fil-frekwenza u s-severità ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-mekkanizmu ta' azzjoni, b'mod partikolari sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (ara sezzjoni 4.4).

**Tabella 1: Skeda ta' dożaġġ ta' TECVAYLI**

Skeda ta' dożaġġ	Jum	Doża <sup>a</sup>	
<b>Il-pazjenti kollha</b>			
Skeda ta' dożaġġ imtarrag <sup>b</sup>	Jum 1	Doża mtarrga 1	0.06 mg/kg SC doża waħda
	Jum 3 <sup>c</sup>	Doża mtarrga 2	0.3 mg/kg SC doża waħda
	Jum 5 <sup>d</sup>	L-ewwel doża ta' manteniment	1.5 mg/kg SC doża waħda
Skeda ta' dożaġġ ta' kull ġimgħa <sup>b</sup>	Ġimgħa waħda wara l-ewwel doża ta' manteniment u mbagħad kull ġimgħa <sup>e</sup>	Doži ta' manteniment sussegwenti	1.5 mg/kg SC darba fil-ġimgħa
<b>Pazjenti li jkollhom rispons komplet jew aħjar għal minimu ta' 6 xhur</b>			
Skeda ta' dożaġġ ta' kull ġimgħtejn <sup>b</sup>	Ikkunsidra li tnaqqas il-frekwenza ta' dożaġġ għal 1.5 mg/kg SC kull ġimgħtejn		

<sup>a</sup> Id-doża hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem attwali u għandha tingħata taht il-ġilda.

<sup>b</sup> Ara Tabella 2 għal rakkomandazzjonijiet dwar bidu mill-ġdid ta' TECVAYLI wara dewmien biex tittiehed id-doża.

<sup>c</sup> Id-doża mtarrga 2 tista' tingħata bejn jumejn u 7 ijiem wara d-doża mtarrga 1.

<sup>d</sup> L-ewwel doża ta' manteniment tista' tingħata bejn jumejn u 7 ijiem wara d-doża mtarrga 2. Din hija l-ewwel doża shiħa ta' manteniment (1.5 mg/kg).

<sup>e</sup> Żomm minimu ta' hamest ijiem bejn id-doži ta' manteniment ta' kull ġimgħa.

### *Tul tat-trattament*

Il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'TECVAYLI sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

## Prodotti medicinali ta' qabel it-trattament

Il-prodotti medicinali ta' qabel it-trattament li ġejjin għandhom jingħataw minn siegħa sa 3 sigħat qabel kull doża tal-iskeda ta' dożaġġ imtarraġ ta' TECVAYLI (ara Tabella 1) biex inaqqsu r-riskju ta' sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

- Kortikosteroid (dexamethasone 16 mg orali jew ġol-vini)
- Antiistamini (diphenhydramine 50 mg orali jew ġol-vini, jew ekwivalenti)
- Antipiretiċi (acetaminophen 650 sa 1 000 mg orali jew ġol-vini, jew ekwivalenti)

L-ġhoti ta' prodotti medicinali ta' qabel it-trattament jista' jkun meħtieġ ukoll qabel l-ġhoti ta' doži sussegwenti ta' TECVAYLI għall-pazjenti li ġejjin:

- Pazjenti li rrepetew doži skont l-iskeda ta' dożaġġ imtarraġ ta' TECVAYLI minhabba dewmien biex jittieħdu d-doži (Tabella 2), jew
- Pazjenti li esperjenzaw CRS wara d-doża ta' qabel (Tabella 3).

### *Prevenzjoni ta' riattivazzjoni ta' herpes zoster*

Qabel ma jinbeda t-trattament b'TECVAYLI, għandha tiġi kkunsidrata profilassi antivirali għal prevenzjoni tar-riattivazzjoni tal-virus ta' herpes zoster, skont linji gwida lokali istituzzjonali.

## Bidu mill-ġdid ta' TECVAYLI wara dewmien biex tittieħed doża

Jekk doża ta' TECVAYLI ddum ma tittieħed, it-terapija għandha terġa tinbeda fuq bażi tar-rakkomandazzjonijiet imniżżla f'Tabella 2 u TECVAYLI jerga jinbeda skont l-iskeda ta' dożaġġ (ara Tabella 1). Prodotti medicinali ta' qabel it-trattament għandhom jiġu mogħtija kif indikat f'Tabella 2. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati skont dan (ara sezzjoni 4.2).

**Tabella 2: Rakkomandazzjonijiet għal bidu mill-ġdid ta' terapija b'TECVAYLI wara dewmien biex tittieħed id-doża**

<b>L-ahhar doża mogħtija</b>	<b>Tul ta' dewmien mill-ahhar doża mogħtija</b>	<b>Azzjoni</b>
Doża mtarrġa 1	Iktar minn 7 ijiem	Erga ibda l-iskeda ta' dożaġġ imtarraġ ta' TECVAYLI b'Doża mtarrġa 1 (0.06 mg/kg) <sup>a</sup> .
Doża mtarrġa 2	8 ijiem sa 28 jum	Irrepeti Doża mtarrġa 2 (0.3 mg/kg) <sup>a</sup> u kompli l-iskeda ta' dożaġġ imtarraġ ta' TECVAYLI.
	Iktar minn 28 jum	Erga ibda l-iskeda ta' dożaġġ imtarraġ ta' TECVAYLI b'Doża mtarrġa 1 (0.06 mg/kg) <sup>a</sup> .
Kwalunkwe doži ta' manteniment	8 ijiem sa 28 jum	Kompli TECVAYLI fl-ahhar doża ta' manteniment u skeda.
	Iktar minn 28 jum	Erga ibda l-iskeda ta' dożaġġ imtarraġ ta' TECVAYLI b'Doża mtarrġa 1 (0.06 mg/kg) <sup>a</sup> .

<sup>a</sup> Il-prodotti medicinali ta' qabel it-trattament għandhom jiġu mogħtija qabel id-doża ta' TECVAYLI u l-pazjenti jiġu mmonitorjati skont dan.

## Tibdil fid-doża

It-trattament b'TECVAYLI għandu jinbeda skont l-iskeda ta' dożaġġ imtarraġ f'Tabella 1.

It-tnaqqis fid-doża ta' TECVAYLI mhux rakkomandat.

Dewmien fid-doża jista' jkun meħtieġ biex jiġu mmanigġjati tossiċitajiet relatati ma' TECVAYLI (ara sezzjoni 4.4). Rakkomandazzjonijiet dwar bidu mill-ġdid ta' TECVAYLI wara dewmien biex tittieħed doża huma provduti f'Tabella 2.

Azzjonijiet rakkomandati wara reazzjonijiet avversi wara l-ghoti ta' TECVAYLI huma mnizzla f' Tabella 3.

**Tabella 3: Azzjonijiet rakkomandati mehuda wara reazzjonijiet avversi wara l-ghoti ta' Tecvayli**

Reazzjonijiet avversi	Grad	Azzjonijiet
Sindrome ta' rilaxx ta' citokina <sup>a</sup> (ara sezzjoni 4.4)	Grad 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura <math>\geq 38</math> °C<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf TECVAYLI sakemm ir-reazzjoni avversa tirrizolva.</li> <li>• Ara Tabella 4 għall-imaniġġjar ta' sindrome ta' rilaxx ta' citokina.</li> <li>• Agħti prodotti mediċinali ta' qabel it-trattament qabel id-doża li jmiss ta' TECVAYLI.</li> </ul>
	Grad 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura <math>\geq 38</math> °C<sup>b</sup> b'wiehed mit-tnejn li ġejjin:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressjoni baxxa li tirrispondi għal fluwidi u li ma tehtiegx vasopressuri, jew</li> <li>• Ħtieġa ta' Ossigenu ta' kannula<sup>c</sup> nażali bi fluss baxx jew blow-by</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf TECVAYLI sakemm ir-reazzjoni avversa tirrizolva.</li> <li>• Ara Tabella 4 għall-imaniġġjar ta' sindrome ta' rilaxx ta' citokina.</li> <li>• Agħti prodotti mediċinali ta' qabel it-trattament qabel id-doża li jmiss ta' TECVAYLI.</li> </ul>
	Grad 3 (Tul ta' żmien: inqas minn 48 siegħa) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura <math>\geq 38</math> °C<sup>b</sup> b'wiehed mit-tnejn li ġejjin:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressjoni baxxa li tehtieg vasopressur wiehed b'vasopressin jew mingħajru, jew</li> <li>• Ħtieġa ta' Ossigenu ta' kannula<sup>c</sup> nażali bi fluss għoli, maskra tal-wiċċ, maskra non-rebreather, jew maskra Venturi.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immonitorja l-pazjent kuljum għal 48 siegħa wara d-doża li jmiss ta' TECVAYLI. Għarraf 'il pazjenti biex jibqgħu fil-viċinanzi ta' faċilità tal-kura tas-saħħa waqt il-monitoraġġ ta' kuljum.</li> </ul>

	<p>Grad 3 (Rikorrenti jew tul ta' żmien: iktar minn 48 siegħa)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}</math> b'wiehed mit-tnejn li ġejjin: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressjoni baxxa li teħtieġ vasopressur wiehed b'vasopressin jew mingħajru, jew</li> <li>• Ħtieġa ta' Ossigenu ta' kannula<sup>ċ</sup> nażali bi fluss għoli, maskra tal-wiċċ, maskra non-rebreather, jew maskra Venturi.</li> </ul> </li> </ul> <p>Grad 4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}</math> b'wiehed mit-tnejn li ġejjin: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressjoni baxxa li teħtieġ vasopressuri multipli (vasopressin eskluż), jew</li> <li>• Ħtieġa ta' Ossigenu ta' pressjoni pożittiva (eż. pressjoni pożittiva kontinwa tal-passaġġ tal-arja [CPAP, continuous positive airway pressure], pressjoni pożittiva fuq żewġ livelli tal-passaġġ tal-arja, [BiPAP, bilevel positive airway pressure], intubazzjoni, u ventilazzjoni mekkanika).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf it-terapija b' TECVAYLI b'mod permanenti.</li> <li>• Ara Tabella 4 għall-immanigġjar tas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina.</li> </ul>
--	---	---

Sindrome ta' newrotossicita' assoċjata maċ-ċellula effettur immuni (ICANS, Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) <sup>d</sup> (ara sezzjoni 4.4)	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf TECVAYLI sakemm ir-reazzjoni avversa tirriżolva.</li> <li>• Ara Tabella 5 għall-immannigġjar ta' sindrome ta' newrotossicita' assoċjata maċ-ċellula effettur immuni.</li> </ul>
	Grad 2 Grad 3 (L-ewwel okkorrenza)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf TECVAYLI sakemm ir-reazzjoni avversa tirriżolva.</li> <li>• Ara Tabella 5 għall-immannigġjar ta' sindrome ta' newrotossicita' assoċjata maċ-ċellula effettur immuni.</li> <li>• Immonitorja l-pazjent kuljum għal 48 siegħa wara d-doża li jmiss ta' TECVAYLI. Għarraf 'il pazjenti biex jibqgħu fil-vicinanzi ta' faċilita' tal-kura tas-saħħa waqt il-monitoraġġ ta' kuljum.</li> </ul>
	Grade 3 (Rikurrenti) Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf it-terapija b'TECVAYLI b'mod permanenti.</li> <li>• Ara Tabella 5 għall-immannigġjar ta' sindrome ta' newrotossicita' assoċjata maċ-ċellula effettur immuni.</li> </ul>
Infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.4)	Il-grad kollha	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tagħtix l-iskeda ta' dożaġġ imtarraġ ta' TECVAYLI lil pazjenti b'infezzjoni attiva. L-iskeda ta' dożaġġ imtarraġ ta' TECVAYLI tista' tkompli meta jkun hemm riżoluzzjoni tal-infezzjoni attiva.</li> </ul>
	Grad 3 Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf dozi sussegwenti ta' manteniment ta' TECVAYLI (i.e., dozi mogħtija wara l-iskeda ta' dożaġġ imtarraġ ta' TECVAYLI) sakemm l-infezzjoni titjeb għal Grad 2 jew ahjar.</li> </ul>
Tossicitajiet ematoloġiċi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)	Għadd assolut ta' newtrofili inqas minn $0.5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf TECVAYLI sakemm l-għadd assolut ta' newtrofili ikun <math>0.5 \times 10^9/L</math> jew oghla.</li> </ul>
	Newtopenija bid-deni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf TECVAYLI sakemm l-għadd assolut ta' newtrofili ikun <math>1.0 \times 10^9/L</math> jew oghla, u d-deni jgħaddi.</li> </ul>
	Emoglobina inqas minn 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf TECVAYLI sakemm l-emoglobina tkun 8 g/dL jew oghla.</li> </ul>

	Għadd tal-plejtlits inqas minn 25 000/ $\mu$ L  Għadd tal-plejtlits bejn 25 000/ $\mu$ L u 50 000/ $\mu$ L bi ħruġ ta' demm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf TECVAYLI sakemm l-għadd tal-plejtlits ikun 25 000/<math>\mu</math>L jew oghla u ma jkun hemm l-ebda evidenza ta' ħruġ ta' demm.</li> </ul>
Reazzjonijiet avversi oħra (ara sezzjoni 4.8) <sup>e</sup>	Grad 3 Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf TECVAYLI sakemm ir-reazzjoni avversa titjeb għal Grad 2 jew aħjar.</li> </ul>

<sup>a</sup> Fuq bażi ta' gradazzjoni għal CRS tas-Socjetà Amerikana għal Transplantazzjoni u Terapija Ċellulari (ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy) (Lee et al 2019).

<sup>b</sup> Attribwita lil CRS. Deni jista' ma jkunx dejjem preżenti fl-istess hin ma' pressjoni baxxa jew ipoksja għax jista' jkun mgħotti b'interventi bħal antipiretiċi jew terapija kontra ċ-ċitokini (eż., tocilizumab jew kortikosteroidi).

<sup>c</sup> Kannula nażali bi fluss baxx hija  $\leq 6$  L/min, u kannula nażali bi fluss għoli hija  $>6$  L/min.

<sup>d</sup> Fuq bażi ta' gradazzjoni għal ICANS ta' ASTCT.

<sup>e</sup> Fuq bażi ta' Kriterji ta' Terminoloġija Komuni tal-Istitut tal-Kanċer Nazzjonali għal Avvenimenti Avversi (NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Verżjoni 4.03.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Popolazzjoni pedjatrika*

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' TECVAYLI fil-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta' majeloma multipla.

### *Anzjani (età ta' 65 sena u akbar)*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

### *Indeboliment tal-kliwi*

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2).

### *Indeboliment tal-fwied*

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

## Metodu ta' kif għandu jingħata

TECVAYLI huwa għal injezzjoni taħt il-ġilda biss.

Għal istruzzjonijiet fuq l-immaniġġjar tal-prodott medicinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti medicinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.



## Sindrome ta' rilaxx ta' citokina (CRS, Cytokine release syndrome)

Sindrome ta' rilaxx ta' citokina, li tinkludi reazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja jew fatali, tista' ssehh f'pazjenti li jkunu qed jirċievu TECVAYLI.

Sinjali u sintomi kliniċi ta' CRS jistgħu jinkludu iżda mhux limitati għal deni, ipoksja, tkexkix ta' bard, pressjoni baxxa, takikardija, uġiġħ ta' ras, u enzimi elevati tal-fwied. Kumplikazzjonijiet ta' CRS potenzjalment ta' periklu għall-ħajja jistgħu jinkludu disfunzjoni tal-qalb, sindrome ta' diffikultà respiratorja fl-adulti, tossiċità newroloġika, falliment tal-kliewi u/jew tal-fwied, u koagulazzjoni intravaskulari disseminata (DIC, disseminated intravascular coagulation).

It-ttrattament għandu jinbeda b'TECVAYLI skont l-iskeda ta' dożaġġ imtarraġ biex inaqqas ir-riskju ta' CRS. Prodotti mediċinali ta' qabel it-ttrattament (kortikosteroidi, antiistamina u antipiretiċi) għandhom jiġu mogħtija qabel kull doża tal-iskeda ta' dożaġġ imtarraġ ta' TECVAYLI biex inaqqsu r-riskju ta' CRS (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti li ġejjin għandhom jiġu mgħarrfa biex jibqgħu fil-vicinanzi ta' faċilità tal-kura tas-saħħa u jiġu mmonitorjati kuljum għal 48 siegħa:

- Jekk il-pazjent irċieva kwalunkwe doża tal-iskeda ta' dożaġġ imtarraġ ta' TECVAYLI (għal CRS).
- Jekk il-pazjent irċieva TECVAYLI wara li esperjenza CRS ta' Grad 2 jew ogħla.

Pazjenti li jesperjenzaw CRS wara d-doża ta' qabel tagħhom għandhom jingħataw prodotti mediċinali ta' qabel it-ttrattament qabel id-doża li jmiss ta' TECVAYLI.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika jekk ikun hemm sinjali jew sintomi ta' CRS. Mal-ewwel sinjal ta' CRS, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati immedjatement għal dħul l-isptar. Trattament b'kura ta' appoġġ, tocilizumab u/jew kortikosteroidi għandhom jiġu mibdija, fuq bażi ta' severità kif indikat f'Tabella 4 hawn taht. L-użu ta' fatturi ta' tkabbir majeloidi, partikolarment fattur ta' stimolu tal-kolonja makrofaga ta' granuloċit (GM-CSF, granulocyte macrophage-colony stimulating factor), għandu l-potenzjal li jiggrava s-sintomi ta' CRS u għandu jiġi evitat waqt CRS. It-ttrattament b'TECVAYLI għandu jitwaqqaf sakemm CRS ikun irriżolva kif indikat f'Tabella 3 (ara sezzjoni 4.2).

### *Immaniġġjar ta' sindrome ta' rilaxx ta' citokina*

CRS għandu jiġi identifikat fuq bażi tal-preżentazzjoni klinika. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati u ttrattati għal kawżi oħra ta' deni, ipoksja, u pressjoni baxxa.

Jekk CRS tkun suspettata, TECVAYLI għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm riżoluzzjoni tar-reazzjoni avversa (ara Tabella 3). CRS għandu jiġi mmaniġġjat skont ir-rakkomandazzjonijiet f'Tabella 4. Kura ta' appoġġ għal CRS (li tinkludi iżda mhux limitata għal aġenti antipiretiċi, support bi fluwidu ġol-vini, vasopressuri, ossiġenu supplimentali etc.) għandha tingħata kif xieraq. Ittestjar fil-laboratorju biex isir monitoraġġ għal koagulazzjoni intravaskulari disseminata (DIC, disseminated intravascular coagulation), parametri ematoloġiċi, kif ukoll għall-funzjoni pulmonari, tal-qalb, tal-kliewi, u tal-fwied għandu jiġi kkunsidrat.

**Tabella 4: Rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar tas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina b'tocilizumab u kortikosteroidi**

<b>Grad<sup>c</sup></b>	<b>Sintomi preżenti</b>	<b>Tocilizumab<sup>a</sup></b>	<b>Kortikosteroidi<sup>b</sup></b>
Grad 1	Temperatura $\geq 38$ °C <sup>c</sup>	Jista' jkun ikkunsidrat	Mhux applikabbli
Grad 2	Temperatura $\geq 38$ °C <sup>c</sup> b'wieħed mit-tnejn li ġejjin: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressjoni baxxa li tirrispondi għal fluwidi u li ma teħtieġx vasopressuri, jew</li> <li>• Ħtieġa ta' Ossigġnu ta' kannula<sup>d</sup> nażali bi fluss baxx jew blow-by</li> </ul>	Agħti tocilizumab <sup>b</sup> 8 mg/kg ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa (ma taqbiżx 800 mg).  Irrepeti tocilizumab kull 8 sigħat kif meħtieġ, jekk ma jkunx hemm rispons għal fluwidi ġol-vini jew għal żieda fl-ossigġnu supplimentali.  Illimita għal massimu ta' 3 doži f'perjodu ta' 24 siegħa; total massimu ta' 4 doži.	Jekk ma jkunx hemm titjib fi żmien 24 siegħa mill-bidu ta' tocilizumab, agħti methylprednisolone 1 mg/kg ġol-vini darbtejn kuljum, jew dexamethasone 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat.  Kompli l-użu ta' kortikosteroidi sakemm l-avveniment ikun ta' Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas gradwalment fuq 3 ijiem.
Grade 3	Temperatura $\geq 38$ °C <sup>c</sup> b'wieħed mit-tnejn li ġejjin: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressjoni baxxa li teħtieġ vasopressur wieħed b'vasopressin jew mingħajru, jew</li> <li>• Ħtieġa ta' Ossigġnu ta' kannula<sup>d</sup> nażali bi fluss għoli, maskra tal-wieċ, maskra non-rebreather, jew maskra Venturi.</li> </ul>	Agħti tocilizumab 8 mg/kg ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa (ma taqbiżx 800 mg).  Irrepeti tocilizumab kull 8 sigħat kif meħtieġ, jekk ma jkunx hemm rispons għal fluwidi ġol-vini jew għal żieda fl-ossigġnu supplimentali.  Illimita għal massimu ta' 3 doži f'perjodu ta' 24 siegħa; total massimu ta' 4 doži.	Jekk ma jkunx hemm titjib agħti methylprednisolone 1 mg/kg ġol-vini darbtejn kuljum, jew dexamethasone 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat.  Kompli l-użu ta' kortikosteroidi sakemm l-avveniment ikun ta' Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas gradwalment fuq 3 ijiem.
Grade 4	Temperatura $\geq 38$ °C <sup>c</sup> b'wieħed mit-tnejn li ġejjin: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressjoni baxxa li teħtieġ vasopressuri multipli (vasopressin eskluż), jew</li> <li>• Ħtieġa ta' Ossigġnu ta' pressjoni pożittiva (eż. pressjoni pożittiva kontinwa tal-passaġġ tal-arja [CPAP, continuous positive airway pressure], pressjoni pożittiva fuq żewġ livelli tal-passaġġ tal-arja, [BiPAP, bilevel positive airway pressure], intubazzjoni, u ventilazzjoni mekkanika).</li> </ul>	Agħti tocilizumab 8 mg/kg ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa (ma taqbiżx 800 mg).  Irrepeti tocilizumab kull 8 sigħat kif meħtieġ, jekk ma jkunx hemm rispons għal fluwidi ġol-vini jew għal żieda fl-ossigġnu supplimentali.  Illimita għal massimu ta' 3 doži f'perjodu ta' 24 siegħa; total massimu ta' 4 doži.	Bħal hawn fuq, jew agħti methylprednisolone 1 000 mg ġol-vini kuljum għal 3 ijiem, skont l-għażla tat-tabib.  Jekk ma jkunx hemm titjib jew jekk il-kundizzjoni tmur għall-agħar, ikkunsidra immunosuppressanti <sup>b</sup> alternattivi.

- <sup>a</sup> Irreferi għall-informazzjoni tal-preskrizzjoni ta' tocilizumab għad-dettalji.
- <sup>b</sup> Ittratta CRS li ma tagħtix rispons skont linji gwida istituzzjonali.
- <sup>c</sup> Attribwita lil CRS. Deni jista' ma jkunx dejjem preżenti fl-istess hin ma' pressjoni baxxa jew ipoksja għax jista' jkun mgħotti b'interventi bħal antipiretiċi jew terapija kontra ċ-ċitokini (eż., tocilizumab jew kortikosteroidi).
- <sup>d</sup> Kannula nażali bi fluss baxx hija  $\leq 6$  L/min, u kannula nażali bi fluss għoli hija  $>6$  L/min.
- <sup>e</sup> Fuq bażi ta' gradazzjoni għal CRS ta' ASTCT (Lee et al 2019).

### Tossiċitajiet newroloġiċi, li jinkludu ICANS

Tossiċitajiet newroloġiċi serji jew ta' periklu għall-ħajja, li jinkludu Sindrome ta' Newrotossiċità Assoċjata maċ-Ċellula Effettur Immuni (ICANS, Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome) sehħu wara trattament b'TECVAYLI.

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għal sinjali jew sintomi ta' tossiċitajiet newroloġiċi waqt it-trattament u jiġu ttrattati minnufih.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika jekk ikollhom sinjali jew sintomi ta' tossiċità newroloġika. Mal-ewwel sinjal ta' tossiċità newroloġika, li tinkludi ICANS, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati immedjatament u ttrattati skont is-severità. Pazjenti li esperjenzaw ICANS ta' Grad 2 jew ogħla jew l-ewwel okkorrenza ta' ICANS ta' Grad 3 bid-doża ta' qabel ta' TECVAYLI għandhom jiġu mgħarrfa biex jibqgħu fil-vicinanzi ta' faċilità tal-kura tas-saħħa, u għandhom jiġu mmonitorjati kuljum għal 48 siegħa.

Għal ICANS u tossiċitajiet newroloġiċi oħra, it-trattament b'TECVAYLI għandu jitwaqqaf kif indikat f'Tabella 3 (ara sezzjoni 4.2).

Minħabba l-potenzjal ta' ICANS, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux makkinarju tqil waqt l-iskeda ta' dożagġ imtarraġ ta' TECVAYLI u għal 48 siegħa wara li l-iskeda ta' dożagġ imtarraġ ta' TECVAYLI tkun kompluta u fl-avveniment ta' bidu ġdid ta' kwalunkwe sintomi newroloġiċi (ara sezzjoni 4.7).

### *Immaniġġjar ta' tossiċitajiet newroloġiċi*

Mal-ewwel sinjal ta' tossiċità newroloġika, li tinkludi ICANS, għandha tkun ikkunsidrata evalwazzjoni newroloġika. Kawżi oħra ta' sintomi newroloġiċi għandhom jiġu esklużi. TECVAYLI għandu jitwaqqaf sakemm ir-reazzjoni avversa tkun solvuta (ara Tabella 3). Kura intensiva u terapija ta' appoġġ għandhom jiġu mogħtija għal tossiċitajiet newroloġiċi severi jew ta' periklu għall-ħajja. Immaniġġjar ġenerali għal tossiċità newroloġika (eż. ICANS b'CRS fl-istess hin jew mingħajru) huwa muri fil-qosor f'Tabella 5.

**Tabella 5: Linji gwida għall-immaniġġjar ta' sindrome ta' newrotossiċità assoċjata maċ-ċellula effettur immuni (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity Syndrome)**

Grad	Sintomi preżenti <sup>a</sup>	CRS fl-istess hin	L-ebda CRS fl-istess hin
Grad 1	Puntegġ ICE 7-9 <sup>b</sup>  Jew, livell imnaqqas ta' koxjenza <sup>c</sup> : iqum b'mod spontanju.	Immaniġġjar ta' CRS skont Tabella 4.	Immonitorja sintomi newroloġiċi u kkunsidra konsultazzjoni newroloġika u evalwazzjoni, skont l-għażla tat-tabib.
		Immonitorja sintomi newroloġiċi u kkunsidra konsultazzjoni newroloġika u evalwazzjoni, skont l-għażla tat-tabib.	
		Ikkunsidra prodotti mediċinali li ma jraqqdux, kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet.	

Grad 2	Punteġġ ICE 3-6 <sup>b</sup>  Jew, livell imnaqqas ta' koxjenza <sup>c</sup> : iqud għal vuċi.	Agħti tocilizumab skont Tabella 4 għall-immaniġġjar ta' CRS. Jekk ma jkunx hemm titjib wara li jinbeda tocilizumab, agħti dexamethasone <sup>d</sup> 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat jekk ma jkunx diġà qed jieħu kortikosteroidi oħra. Kompli l-użu ta' dexamethasone sakemm ikun hemm riżoluzzjoni għal Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas gradwalment.	Agħti dexamethasone <sup>d</sup> 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat.  Kompli l-użu ta' dexamethasone sakemm ikun hemm riżoluzzjoni għal Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas gradwalment.
		Ikkunsidra prodotti mediċinali li ma jraqqdux, kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet. Ikkunsidra konsultazzjoni newroloġika u speċjalisti oħra għal aktar evalwazzjoni, kif meħtieġ.	
Grad 3	Punteġġ ICE 0-2 <sup>b</sup>  Jew, livell imnaqqas ta' koxjenza <sup>c</sup> : iqud biss għal stimulu tattili, jew  aċċessjonijiet <sup>c</sup> , wieħed mit-tnejn li ġejjin: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kwalunkwe aċċessjoni klinika, fokali jew ġeneralizzata li tirriżolva malajr, jew</li> <li>• aċċessjonijiet mhux konvulsivi fuq elektroencefalogramma (EEG, electroencephalogram) li jirriżolvu b'intervent, jew</li> </ul> pressjoni intrakranika miżjuda: edema fokali/lokali meta jsir immaġni newrali <sup>c</sup> .	Agħti tocilizumab skont Tabella 4 għall-immaniġġjar ta' CRS. Barra minn hekk, agħti dexamethasone <sup>d</sup> 10 mg ġol-vini mal-ewwel doża ta' tocilizumab, u rrepeti d-doża kull 6 sigħat. Kompli l-użu ta' dexamethasone sakemm ikun hemm riżoluzzjoni għal Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas gradwalment.	Agħti dexamethasone <sup>d</sup> 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat.  Kompli l-użu ta' dexamethasone sakemm ikun hemm riżoluzzjoni għal Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas gradwalment.
		Ikkunsidra prodotti mediċinali li ma jraqqdux, kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet. Ikkunsidra konsultazzjoni newroloġika u speċjalisti oħra għal aktar evalwazzjoni, kif meħtieġ.	
Grad 4	Punteġġ ICE 0 <sup>b</sup>  Jew, livell imnaqqas ta' koxjenza <sup>c</sup> b'wieħed mit-tnejn li ġejjin: <ul style="list-style-type: none"> <li>• il-pazjent ma jistax jittqajjem jew jeħtieġ stimulu tattili vigorużi jew repetittivi biex iqud, jew</li> </ul>	Agħti tocilizumab skont Tabella 4 għall-immaniġġjar ta' CRS.  Bħal hawn fuq, jew ikkunsidra l-ghoti ta' methylprednisolone 1 000 mg kuljum ġol-vini mal-ewwel doża ta' tocilizumab, u kompli methylprednisolone 1 000 mg kuljum ġol-vini għal jumejn jew iktar jiem.	Bħal hawn fuq, jew ikkunsidra l-ghoti ta' methylprednisolone 1 000 mg kuljum ġol-vini għal 3 jiem; jekk ikun hemm titjib, imbagħad immaniġġja bħal hawn fuq.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• stupor jew koma, jew aċċessjonijiet<sup>ċ</sup>, b'wieħed mit-tnejn li ġejjin:</li> <li>• aċċessjoni twila ta' periklu għall-ħajja (&gt;5 minuti), or</li> <li>• aċċessjonijiet repetittivi kliniċi jew elettriċi mingħajr ma jirritornaw għal-linja bażi bejniethom, jew</li> </ul> <p>sejbiet motorji<sup>ċ</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dgħufija motorja fokali fil-fond bħal emipareżi jew parapareżi, jew</li> </ul> <p>pressjoni intrakranika miżjuda / edema ċerebrali<sup>ċ</sup>, b'sinjali/sintomi bħal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• edema ċerebrali mxerrda meta jsir immaġni newrali, jew</li> <li>• postura deċerebrata jew dekortikata, jew</li> <li>• paralisi tan-nerv kraniku VI palsy, jew</li> <li>• papilloedema, jew</li> <li>• cushing's triad</li> </ul>	<p>Ikkunsidra prodotti mediċinali li ma jraqqdux, kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet. Ikkunsidra konsultazzjoni newroloġika u speċjalisti oħra għal aktar evalwazzjoni, kif meħtieġ. F'każ ta' pressjoni intrakranika miżjuda/edema ċerebrali, irreferi għal-linji gwida istituzzjonali għall-immaniġġjar.</p>
--	---

<sup>a</sup> L-immaniġġjar huwa determinat mill-avveniment l-iktar sever, li mhux attribwibbli għal kwalunkwe kawża oħra.

<sup>b</sup> Jekk il-pazjent jista' jitqajjem u jkun kapaċi jwettaq Assessjar ta' Enċefalopatija Assoċjata ma' Ċellula Effettur Immuni (ICE - Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy), assessja: **Orjentazzjoni** (orjentata għal sena, xahar, belt, sptar = 4 punti); **Jsemmi** (isemmi 3 oġġetti, eż., jipponta lejn arloġġ, pinna, buttuna = 3 punti); **Jsegwi Kmand** (eż. "urini 2 swaba") jew "aġhlaq għajnejk u ohroġ ilsienek" = punt 1); **Kitba** (abiltà biex jikteb sentenza standard = punt 1; u **Attenzjoni** (jgħodd lura minn 100 b'għaxra = punt 1). Jekk il-pazjent ma jistax jitqajjem u ma jistax iwettaq Assessjar ICE (ICANS Grad 4) = 0 punti.

<sup>ċ</sup> Mhux attribwit għal kawża oħra.

<sup>d</sup> Ir-referenzi kollha għall-għoti ta' dexamethasone huma dexamethasone jew ekwivalenti.

## Infezzjonijiet

Infezzjonijiet serji, ta' periklu għall-ħajja, jew fatali ġew irrappurtati f'pazjenti li rċievew TECVAYLI (ara sezzjoni 4.8). Infezzjonijiet virali ġodda jew riattivati seħħu waqt terapija b'TECVAYLI. Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) seħħet ukoll waqt terapija b'TECVAYLI.

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni qabel u waqt it-trattament b'TECVAYLI u trattati b'mod xieraq. Għandhom jiġu mogħtija mediċini kontra l-mikrobi bħala profilassi skont linji gwida lokali.

L-iskeda ta' dożagġ imtarraġ ta' TECVAYLI m'għandiex tingħata f'pazjenti b'infezzjoni attiva. Għal dozi sussegwenti, TECVAYLI għandu jitwaqqaf kif indikat f'Tabella 3 (ara sezzjoni 4.2).

## Riattivazzjoni tal-virus tal-Epatite B

Riattivazzjoni tal-virus tal-Epatite B tista' tigrigi f'pazjenti ttrattati bi prodotti mediċinali diretti kontra ċelluli B, u f'ċertu każi, tista' twassal għal epatite severa u f'daqqa, falliment epatiku u mewt.

Pazjenti b'evidenza ta' seroloġija pożittiva tal-HBV għandhom ikunu mmonitorjati għal sinjali kliniċi u tal-laboratorju ta' riattivazzjoni tal-HBV waqt li jkunu qed jirċievu TECVAYLI, u għal mill-inqas sitt xhur wara t-tmiem tat-trattament b'TECVAYLI.

F'pazjenti li jiżviluppaw riattivazzjoni tal-HBV waqt li jkunu fuq TECVAYLI, it-trattament b'TECVAYLI għandu jitwaqqaf kif muri f'Tabella 3 u mmaniġġja skont linji gwida istituzzjonali (ara sezzjoni 4.2).

## Ipogammaglobulinemija

Ipogammaglobulinemija kienet irrappurtata f'pazjenti li jirċievu TECVAYLI (ara sezzjoni 4.8).

Il-livelli ta' immunoglobulina għandhom jiġu mmonitorjati waqt it-trattament b'TECVAYLI. Terapija b'immunoglobulina ġol-vini jew taħt il-ġilda kienet użata biex titratta ipogammaglobulinemija f'39% tal-pazjenti. Il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati skont linji gwida lokali istituzzjonali, li jinkludu prekawzjonijiet tal-infezzjoni, profilassi b'antibijotiċi u antivirali, u għoti ta' sostitut tal-immunoglobulina.

## Vaccini

Ir-rispons immuni għall-vaccini jista' jkun imnaqqas meta tiegħu TECVAYLI.

Is-sigurtà tal-immunizzazzjoni b'vaccini virali hajjin waqt u wara t-trattament b'TECVAYLI ma gietx studjata. Vaccinazzjoni b'vaccini virali hajjin mhux rakkomandat għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu tat-trattament, waqt it-trattament, u tal-inqas 4 ġimgħat wara t-trattament.

## Newtropsenija

Newtropsenija u newtropsenija bid-deni ġew irrappurtati f'pazjenti li rċievu TECVAYLI (ara sezzjoni 4.8).

L-għadd komplut ta' ċelluli tad-demem għandu jiġi mmonitorjat fil-linja bażi u perjodikament waqt it-trattament. Kura ta' appoġġ għandha tingħata skont linji gwida lokali istituzzjonali.

Pazjenti b'newtropsenija għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' infezzjoni.

It-trattament b'TECVAYLI għandu jitwaqqaf kif indikat f'Tabella 3 (ara sezzjoni 4.2).

## Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol (23 mg) sodium għal kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni b'TECVAYLI.

L-ewwel rilaxx ta' ċitokini assoċjati mal-bidu tat-trattament b'TECVAYLI jista' jwaqqaf l-eżimi CYP450. L-ikbar riskju ta' interazzjoni hija mistennija li tkun mill-bidu tal-iskeda ta' dożagġ imtarrag ta' TECVAYLI sa 7 ijiem wara l-ewwel doża ta' manteniment jew waqt avveniment ta' CRS. Matul dan il-perjodu ta' ħin, it-tossicità jew il-koncentrazzjonijiet tal-prodott mediċinali (eż., cyclosporine) għandhom jiġu mmonitorjati f'pazjenti li jkunu qed jirċievu substrati ta' CYP450 fl-istess ħin b'indici

terapewtiku dejjaq. Id-doża tal-prodott mediċinali li jingħata fl-istess hin għandha tkun aġġustata kif hemm bżonn.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Nisa li jistgħu jkollhom tfal/Kontraċezzjoni fi rġiel u nisa

L-istat ta' tqala ta' nisa li jistgħu jkollhom tfal għandu jiġi verifikat qabel il-bidu tat-trattament b'TECVAYLI.

Nisa li jistgħu jkollhom tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal hames xhur wara l-aħħar doża ta' TECVAYLI. Fi studju kliniċi, pazjenti rġiel b'sieħba li jista' jkollha t-tfal užaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal tliet xhur wara l-aħħar doża ta' teclistamab.

##### Tqala

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-użu ta' teclistamab f'nisa tqal jew *data* f'animali biex jiġi assessjat ir-risku ta' teclistamab fit-tqala. L-IgG uman huwa magħruf li jaqsam mill-plaċenta wara l-ewwel trimestru tat-tqala. Għalekk, teclistamab, antikorp umanizzat ibbażat fuq IgG4, għandu l-potenzjal li jiġi trasmess mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa. TECVAYLI mhux rakkomandat għal nisa li huma tqal. TECVAYLI huwa assoċjat ma' ipogammaglobulinemija, għalekk, għandu jiġi kkunsidrat l-assessjar tal-livelli tal-immunoglobulina fit-trabi tat-twelid ta' nisa ttrattati b'TECVAYLI.

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk teclistamab huwiex eliminat fil-ħalib tal-bniedem jew tal-annimali, jekk jaffettwax trabi mreddgħa jew jaffettwax il-produzzjoni tal-ħalib. Minħabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji minn TECVAYLI fi trabi mreddgħa, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jreddgħux waqt it-trattament b'TECVAYLI u għal mill-inqas hames xhur wara l-aħħar doża.

##### Fertilità

M'hemmx *data* dwar l-effett ta' teclistamab fuq il-fertilità. L-effetti ta' teclistamab fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa ma ġewx evalwati fi studji fl-annimali.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

TECVAYLI għandu influwenza maġġuri fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Minħabba l-potenzjal ta' ICANS, il-pazjenti li qed jirċievu TECVAYLI huma f'riskju ta' livell imnaqqas ta' koxxenza (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa biex jevitaw li jsuqu u jhaddmu makkinarju tqil jew makkinarju potenzjalment ta' periklu waqt l-iskeda ta' dożaġġ imtarraġ ta' TECVAYLI u għal 48 siegħa wara li jitlesta u fl-avveniment ta' bidu ġdid ta' kwalunkwe sintomu newroloġiku (Tabella 1) (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.4).

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

L-iktar reazzjonijiet avversi frekwenti ta' kwalunkwe grad fil-pazjenti kienu ipogammaglobulinaemia (75%), sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (72%), newtropsinija (71%), anemija (55%), uġiġh muskuloskeletriku (52%), għeja kbira (41%), tromboċitopenija (40%), reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (38%), infezzjoni fin-naha ta' fuq tal-apparat tan-nifs (37%), limfopenija (35%), dijarea (28%), pnawmonja (28%), dardir (27%), deni (27%), uġiġh ta' ras (24%), sogħla (24%), konstipazzjoni (21%) u wġiġh (21%).

Reazzjonijiet avversi serji kienu rrapportati f'65% tal-pazjenti li rċievu TECVAYLI, li kienu jinkludu pnawmonja (16%), COVID-19 (15%), sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (8%), sepsis (7%), deni (5%),

uġiġh muskuloskeletriku (5%), ħsara akuta fil-kliwi (4.8%), dijarea (3.0%), ċellulite (2.4%), ipoksja (2.4%), newtropenija bid-deni (2.4%), u enċefalopatija (2.4%).

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Id-*data* dwar is-sigurtà ta' TECVAYLI kienet evalwata f'MajesTEC-1, li inkluda 165 pazjent adult b'majeloma multipla li rċiew il-kors ta' dożaġġ rakkomandat ta' TECVAYLI bħala monoterapija. It-tul medjan ta' trattament b'TECVAYLI kien ta' 8.5 (Medda: 0.2 sa 24.4) xhur.

Tabella 6 tipprovdi fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti li rċiew TECVAYLI. Id-*data* dwar is-sigurtà ta' TECVAYLI kienet evalwata wkoll fil-popolazzjoni ttrattati kollha (N=302) mingħajr ma giet identifikata l-ebda reazzjoni avversa addizzjonali.

Ir-reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi huma mnizzla hawn taht skont il kategorija ta' frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti kif ġej: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ) rari ħafna ( $< 1/10000$ ) u mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-*data* disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzla l-ewwel segwiti minn dawk anqas serji.

**Tabella 6: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'majeloma multipla ttrattati b'TECVAYLI f'MajesTEC-1 fid-doża rakkomandata għal użu b'monoterapija**

Klassi tas-Sistemi u tal- Organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza (Il-grad kollha)	N=165	
			n (%)	
			Kwalunkw e Grad	Grad 3 jew 4
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	Pnewmonja <sup>1</sup>	Komuni ħafna	46 (28%)	32 (19%)
	Sepsis <sup>2</sup>	Komuni	13 (7.9%)	11 (6.7%)
	COVID-19 <sup>3</sup>	Komuni ħafna	30 (18%)	20 (12%)
	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs <sup>4</sup>	Komuni ħafna	61 (37%)	4 (2.4%)
	Ċellulite	Komuni	7 (4.2%)	5 (3.0%)
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	Newtropenija	Komuni ħafna	117 (71%)	106 (64%)
	Newtropenija bid-deni	Komuni	6 (3.6%)	5 (3.0%)
	Trombocitopenija	Komuni ħafna	66 (40%)	35 (21%)
	Limfopenija	Komuni ħafna	57 (35%)	54 (33%)
	Anemija <sup>5</sup>	Komuni ħafna	90 (55%)	61 (37%)
	Lewkopenija	Komuni ħafna	29 (18%)	12 (7.3%)
	Ipfibrinoġenemija	Komuni	16 (9.7%)	2 (1.2%)
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	Sindrome ta' rilaxx ta' citokina	Komuni ħafna	119 (72%)	1 (0.6%)
	Ipogammaglobulinemija <sup>6</sup>	Komuni ħafna	123 (75%)	3 (1.8%)



<b>Disturbi fil-metaboizmu u n-nutrizzjoni</b>	Iperamileżimja	Komuni	6 (3.6%)	4 (2.4%)
	Iperkalimja	Komuni	8 (4.8%)	2 (1.2%)
	Iperkalċimija	Komuni ħafna	19 (12%)	5 (3.0%)
	Iponatremija	Komuni	13 (7.9%)	8 (4.8%)
	Ipokalimja	Komuni ħafna	23 (14%)	8 (4.8%)
	Ipokalċimija	Komuni	12 (7.3%)	0
	Ipofosfatimija	Komuni ħafna	20 (12%)	10 (6.1%)
	Ipoalbuminemija	Komuni	4 (2.4%)	1 (0.6%)
	Ipomanjeżemija	Komuni ħafna	22 (13%)	0
	Tnaqqis fl-aptit	Komuni ħafna	20 (12%)	1 (0.6%)
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	Sindrome ta' Newrotossicità assoċjata ma' ċellula effettur immuni	Komuni	5 (3.0%)	0
	Enċefalopatija <sup>7</sup>	Komuni	16 (9.7%)	0
	Newropatija periferali <sup>8</sup>	Komuni ħafna	26 (16%)	1 (0.6%)
	Ugigh ta' ras	Komuni ħafna	39 (24%)	1 (0.6%)
<b>Disturbi vaskulari</b>	Emorragija <sup>9</sup>	Komuni ħafna	20 (12%)	5 (3.0%)
	Pressjoni għolja <sup>10</sup>	Komuni ħafna	21 (13%)	9 (5.5%)
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>	Ipoksja	Komuni	16 (9.7%)	6 (3.6%)
	Qtugh ta' nifs <sup>11</sup>	Komuni ħafna	22 (13%)	3 (1.8%)
	Soghla <sup>12</sup>	Komuni ħafna	39 (24%)	0
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	Dijarea	Komuni ħafna	47 (28%)	6 (3.6%)
	Rimettar	Komuni ħafna	21 (13%)	1 (0.6%)
	Dardir	Komuni ħafna	45 (27%)	1 (0.6%)
	Konstipazzjoni	Komuni ħafna	34 (21%)	0
<b>Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	Ugigh muskoluskelettriku <sup>13</sup>	Komuni ħafna	85 (52%)	14 (8.5%)
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	Deni	Komuni ħafna	45 (27%)	1 (0.6%)
	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni <sup>14</sup>	Komuni ħafna	62 (38%)	1 (0.6%)
	Ugigh <sup>15</sup>	Komuni ħafna	34 (21%)	3 (1.8%)
	Edima <sup>16</sup>	Komuni ħafna	23 (14%)	0
	Għeja kbira <sup>17</sup>	Komuni ħafna	67 (41%)	5 (3.0%)

<b>Investigazzjonijiet</b>	Żieda tal-kreatinina fid-demmm	Komuni	9 (5.5%)	0
	Elevazzjoni ta' Transaminase <sup>18</sup>	Komuni	16 (9.7%)	4 (2.4%)
	Żieda tal-Lipase	Komuni	10 (6.1%)	2 (1.2%)
	Żieda tal-alkaline phosphatase fid-demmm	Komuni ħafna	18 (11%)	3 (1.8%)
	Żieda fil-Gamma-glutamyltransferase	Komuni	16 (9.7%)	5 (3.0%)
	Ħin imtawwal tat-tromboplastina parzjali attivata	Komuni	13 (7.9%)	2 (1.2%)
	Żieda fil-proporzjon internazzjonali normalizzat	Komuni	10 (6.1%)	2 (1.2%)

**L-avvenimenti avversi huma kodifikati bl-użu ta' MedDRA verżjoni 24.0.**

Nota: L-output jinkludi d-dijanjożi ta' CRS u ICANS; is-sintomi ta' CRS jew ICANS huma esklużi.

- <sup>1</sup> Il-pnewmonja tinkludi pnewmonja bl-Enterobacter, infezzjoni fin-naħa ta' isfel tal-apparat tan-nifs, infezzjoni virali fin-naħa ta' isfel tal-apparat tan-nifs, pnewmonja bil-Metapneumovirus, pnewmonja bil-Pneumocystis jirovecii, pnewmonja, Pnewmonja adenovirali, Pnewmonja batterjali, Pnewmonja bil-klebsiella, Pnewmonja bil-moraxella, Pnewmonja bil-pneumococcus, pnewmonja bil-Pseudomonas, Pnewmonja virali respiratorja syncytial, Pnewmonja bl-iStaphylococcus u Pnewmonja virali.
- <sup>2</sup> Is-sepsis tinkludi batteremija, sepsis bil-Meningococcus, sepsis neutropeniku, batteremija bil-Pseudomonas, sepsis bil-Pseudomonas, sepsis u batteremija bl-iStaphylococcus.
- <sup>3</sup> COVID-19 tinkludi COVID-19 asintomatika u COVID-19.
- <sup>4</sup> L-infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs tinkludi bronkite, nażofaringite, faringite, infezzjoni tal-apparat tan-nifs, infezzjoni batterjali tal-apparat tan-nifs, rhinitis, infezzjoni b'rhinovirus, sinusite, trakeite, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs, u infezzjoni virali fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs.
- <sup>5</sup> L-anemija tinkludi anemija, defiċjenza tal-hadid u anemija ta' defiċjenza tal-hadid.
- <sup>6</sup> L-ipogammaglobulinemija tinkludi pazjenti b'avvenimenti avversi ta' ipogammaglobulinemija, ipoglobulinemija, tnaqqis tal-immunoglobulini, u/jew pazjenti b'livelli ta' IgG fil-laboratorju taht 500 mg/dL wara trattament b'teclistamab.
- <sup>7</sup> L-enċefalopatija tinkludi stat konfużjonali, livell imnaqqas tal-koxjenza, letargija, impediment tal-memorja u hedla tan-nghas.
- <sup>8</sup> In-newropatija periferali tinkludi disesteżja, ipoesteżja, ipoesteżja orali, nevralġija, paraesteżja, paraesteżja orali, newropatija periferali sensorja u xjatika.
- <sup>9</sup> L-emorraġija tinkludi emorraġija konguntivali, epistaksi, ematoma, ematurja, emoperitonju, emorraġija emorrojdali, emorraġija gastrointestinali fin-naħa t'isfel, malena, emorraġija tal-halq u ematoma subdurali.
- <sup>10</sup> Pressjoni gholja tinkludi pressjoni gholja essenzjali u pressjoni gholja.
- <sup>11</sup> Il-qtugħ ta' nifs jinkludi falliment akut respiratorju, dispnea, dispnea mal-isforz.
- <sup>12</sup> Is-soghla tinkludi soghla allergika, soghla, soghla produttiva, u sindrome tas-soghla tal-passaġġ tan-nifs ta' fuq.
- <sup>13</sup> L-uġiġ muskuluskeletriku jinkludi artralġija, uġiġ tad-dahar, uġiġ tal-ghadam, uġiġ muskuluskeletriku tas-sider, uġiġ muskuluskeletriku, uġiġ fil-muskoli, uġiġ fl-ghonq, u wġiġ fl-estremità.
- <sup>14</sup> Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni tinkludi tbengil fis-sit tal-injezzjoni, cellulite fis-sit tal-injezzjoni, skomfort fis-sit tal-injezzjoni, eritema fis-sit tal-injezzjoni, ematoma fis-sit tal-injezzjoni, ebusija fis-sit tal-injezzjoni, infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, edema fis-sit tal-injezzjoni, ħakk fis-sit tal-injezzjoni, raxx fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni u nefha fis-sit tal-injezzjoni.
- <sup>15</sup> L-uġiġ jinkludi uġiġ tal-widna, uġiġ fil-ġenb, uġiġ fil-parti bejn iż-żaqq u l-koxxa, uġiġ tas-sider li mhux kardijaku, uġiġ orofaringeali, uġiġ, uġiġ fix-xedaq, uġiġ tas-snien u wġiġ tat-tumur.
- <sup>16</sup> L-edima tinkludi edima tal-wiċċ, tagħbija żejda bil-fluwidu, edima periferali u nefha periferali.
- <sup>17</sup> L-għeja kbira tinkludi astenja, għeja kbira u telqa tal-ġisem.
- <sup>18</sup> L-elevazzjoni ta' Transaminase tinkludi żieda fl-alanine aminotransferase, u żieda fl-aspartate aminotransferase.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

*Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina*

F'MajesTEC-1 (N=165), CRS kienet irrappurtata f'72% tal-pazjenti wara trattament b'TECVAYLI. Terz (33%) tal-pazjenti esperjenzaw iktar minn avveniment ta' CRS wiehed. L-iktar pazjenti esperjenzaw CRS wara Doża Mtarrġa 1 (44%), Doża Mtarrġa 2 (35%), jew l-ewwel doża ta' manteniment (24%). Inqas minn 3% tal-pazjenti żviluppaw l-ewwel okkorrenza ta' CRS wara doži

sussegwenti ta' TECVAYLI. L-avvenimenti ta' CRS kienu ta' Grad 1 (50%) u Grad 2 (21%) jew Grad 3 (0.6%). Il-hin medjan għall-bidu ta' CRS kien ta' jumejn (Medda: 1 sa 6 ijiem) wara l-aktar doża riċenti, b'dewmien medjan ta' jumejn (Medda: 1 sa 9 ijiem).

L-iktar sinjali u sintomi frekwenti assoċjati ma' CRS kienu deni (72%), ipoksja (13%), tkexkix ta' bard (12%), pressjoni baxxa (12%), takikardija tas-sinus (7%), uġiġh ta' ras (7%), u żieda fl-enzimi tal-fwied (elevazzjoni ta' aspartate aminotransferase u alanine aminotransferase elevation) (3.6% kull wieħed).

F'MajesTEC-1, tocilizumab, kortikosteroidi u tocilizumab f'kombinazzjoni ma' kortikosteroidi kienu użati biex jittrattaw CRS f'32%, 11% u 3% tal-avvenimenti ta' CRS, rispettivament.

#### *Tossiċitajiet newroloġiċi, li jinkludu ICANS*

F'MajesTEC-1 (N=165), avvenimenti ta' tossiċità newroloġika kienu rrapportati fi 15% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu TECVAYLI. Avvenimenti ta' tossiċità newroloġika kienu ta' Grad 1 (8.5%), Grad 2 (5.5%), jew Grad 4 (<1%). L-avveniment ta' tossiċità newroloġika rrapportat l-iktar frekwenti kien uġiġh ta' ras (8%).

ICANS, li jinkludu ta' Grad 3 jew ogħla, ġew irrappurtati fi provi kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-manifestazzjoni klinika l-iktar frekwenti ta' ICANS kienu stat konfużjonali, livell imnaqqas ta' koxjenza, diżorjentament, disgrafja, afasja, aprassja, u nagħas. Il-bidu ta' tossiċità newroloġika tista' tkun fl-istess hin ma' CRS, wara riżoluzzjoni ta' CRS, jew fl-assenza ta' CRS. Iż-żmien osservat għall-bidu ta' ICANS kien mifrux minn 0 sa 21 jum wara d-doża l-iktar riċenti.

#### Immunogeniċità

Il-pazjenti ttrattati b' monoterapija ta' teclistamab taħt il-ġilda (N=238) f'MajesTEC-1 kienu evalwati għal antikorpi għal teclistamab bl-użu ta' immunoassay ibbażat fuq electrochemiluminescence. Suġġett wieħed (0.4%) żviluppa antikorpi newtralizzanti ta' titer baxx għal teclistamab.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' Appendiċi V**.

## **4.9 Doża eċċessiva**

### Sintomi u sinjali

Id-doża massimali ta' teclistamab ttollerata ma ġietx determinata. Fi studji kliniċi, doži sa 6 mg/kg ġew mogħtija.

### Trattament

Fl-avveniment ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonotorjat għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' reazzjonijiet avversi, u trattament sintomatiku xieraq għandu jinbeda immedjatament.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antikorpi monoklonali oħra u kongugati ta' mediċina u antikorp,  
Kodiċi ATC: L01FX24

## Mekkaniżmu ta' azzjoni

Teclistamab huwa antikorp full-size bispeċifiku IgG4-PAA li jimmira għar-riċettur CD3 li huwa espress fuq il-wiċċ taċ-ċelluli T u għall-antiġen ta' maturazzjoni taċ-ċellula B (BCMA, B cell maturation antigen), li huwa espress fuq il-wiċċ taċ-ċelluli ta' nisel B tal-majeloma multipla malinna, kif ukoll taċ-ċelluli B late-stage u taċ-ċelluli tal-plażma. Biż-żewġ siti ta' rbit tiegħu, teclistamab għandu l-abbiltà li jgħbed ċelluli T CD3<sup>+</sup> fil-viċinanzi ta' ċelluli BCMA<sup>+</sup>, u dan jirriżulta f'attivazzjoni taċ-ċelluli T u lisi sussegwenti u mewt taċ-ċelluli BCMA<sup>+</sup>, li hija medjata minn perforin innixxi u diversi granzimi maħżuna fil-vesikuli ta' tnixxija taċ-ċelluli T ċitotossici. Dan l-effett isehh mingħajr attenzjoni għall-ispeċifità tar-riċettur taċ-ċellula T jew dipendenza fuq il-molekuli ta' Klassi I tal-kumpless ta' istokompatibilità maġġuri (MHC, major histocompatibility complex) fuq il-wiċċ taċ-ċelluli li jipprezentaw l-antiġen.

## Effetti farmakodinamici

Fi żmien l-ewwel xahar ta' trattament, kienu osservati attivazzjoni taċ-ċelluli T, distribuzzjoni mill-ġdid taċ-ċelluli T, tnaqqis taċ-ċelluli B, u induzzjoni taċ-ċitokini fis-serum.

Fi żmien xahar ta' trattament b'teclistamab, il-maġġoranza ta' dawk li rrispondew kellhom tnaqqis fil-BCMA solubbli, u tnaqqis akbar fil-BCMA solubbli kien osservat f'individwi b'risposti aktar intensi għal eclistamab.

## Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja tal-monoterapija b'TECVAYLI kienet evalwata f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet jew dik li ma rrispondietx għat-trattament fi studju ta' Fażi 1/2 (MajesTEC-1) ta' fergħa waħda, open-label u multiċentriku. L-istudju inkluda pazjenti li qabel kienu rċivew mill-inqas tliet terapiji preċedenti, li jinkludu inibitur ta' proteasome, aġent immunomodulatorju, u antikorp monoklonali anti-CD38. L-istudju eskluda pazjenti li esperjenzaw attakk ta' puplesija jew aċċessjoni fis-6 xhur ta' qabel, u pazjenti b'punteġġ ta' twettiq tal-Grupp Onkoloġiku tal-Kooperattiva tal-Lvant (ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance score)  $\geq 2$ , lewkimja taċ-ċellula tal-plażma, involviment tas-CNS attiv magħruf jew li esibew sinjali kliniċi ta' involviment tal-meningi ta' majeloma multipla, jew marda awtoimmuni attiva jew bi storja dokumentata bl-eċċezzjoni ta' vitiligo, dijabeta tat-Tip 1 u thyroiditis awtoimmuni minn qabel.

Il-pazjenti rċivew doži mtarrġa tal-bidu ta' 0.06 mg/kg u 0.3 mg/kg ta' TECVAYLI mogħtija taħt il-ġilda, segwiti mid-doża ta' manteniment ta' TECVAYLI 1.5 mg/kg, mogħtija taħt il-ġilda darba fil-ġimgħa minn dak iż-żmien 'l hawn, sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-pazjenti li kellhom rispons komplet (CR, complete response) jew aħjar għal minimu ta' 6 xhur kienu eliġibbli biex inaqqsu l-frekwenza ta' dożaġġ għal 1.5 mg/kg taħt il-ġilda kull ġimgħa sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli (ara sezzjoni 4.2). Id-dewmien medjan bejn id-Doża Mtarrġa 1 u d-Doża Mtarrġa 2 kien 2.9 jiem (Medda: 2-7 ijiem). Id-dewmien medjan bejn id-Doża Mtarrġa 2 u d-doża tal-bidu ta' manteniment kien 3.1 jiem (Medda: 2-9 ijiem). Il-pazjenti ddahhlu l-isptar għal monitoraġġ għal mill-inqas 48 siegħa wara l-għoti ta' kull doża tal-iskeda ta' dożaġġ imtarraġ ta' TECVAYLI.

Il-popolazzjoni tal-effikaċja inkludiet 165 pazjent. L-età nedjana kienet 64 sena (Medda: 33-84 sena) bi 15% tal-individwi b'età  $\geq 75$  sena; 58% kienu rġiel; 81% kienu Bojod, 13% kienu Suwed, 2% kienu Asjatiċi. Is-Sistema Internazzjonali ta' Stadji (ISS, International Staging System) fid-dhul għall-istudju kien 52% fi Stadju I, 35% fi Stadju II u 12% fi Stadju III. Ċitogenetiċi ta' riskju għoli (preżenza ta' del(17p), t(4;14) jew t(14; 16)) kienu preżenti f'26% tal-pazjenti. Sbatax fil-mija tal-pazjenti kellhom plażmaċitomi ekstramedullari.

Il-hin medjan mid-dijanjozi tal-bidu ta' majeloma multipla għal registrar kien 6 snin (Medda: 0.8-22.7 snin). In-numru medjan ta' terapiji minn qabel kien 5 (Medda: 2-14), bi 23% tal-pazjenti li rċivew 3 terapiji minn qabel. Tnejn u tmenin fil-mija tal-pazjenti rċivew minn qabel

transplantazzjoni taċ-ċellula staminali awtologa, u 4.8% tal-pazjenti rċivew minn qabel transplantazzjoni alloġenika. Tmienja u sebghin fil-mija tal-pazjenti kienu reżistenti ta' klassi tripla (reżistenti għal inibitur ta' proteasome, aġent immunomodulatorju, u antikorp monoklonali anti-CD38).

Ir-riżultati tal-effikaċja kienu bbażati fuq ir-rata ta' rispons globali, kif determinata mill-assessjar tal-Kumitat ta' Revizjoni Indipendenti (IRC, Independent Review Committee) bl-użu tal-kriterji tal-2016 tal-Grupp ta' Xogħol Internazzjonali tal-Majeloma (IMWG, International Myeloma Working Group) (ara Tabella 7).

**Tabella 7: Riżultati tal-Effikaċja għal MajesTEC-1**

	<b>Trattati kollha (N=165)</b>
<b>Rata ta' Risposta Globali (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n(%)</b>	104 (63.0%)
95% CI (%)	(55.2%, 70.4%)
Risposta kompleta stretta (sCR, Stringent complete response)	54 (32.7%)
Risposta kompleta (CR, Complete response)	11 (6.7%)
Risposta parzjali tajba ħafna (VGPR, Very good partial response)	32 (19.4%)
Risposta parzjali (PR, Partial response)	7 (4.2%)
<b>Dewmien tar-Risposta (DOR, Duration of Response) (xhur)</b>	
Numru ta' dawk li Rrispondew DOR (Xhur): Medjan (95% CI)	104 18.4 (14.9, NE) <sup>1</sup>
<b>Hin għall-Ewwel Rispons (xhur)</b>	
Numru ta' dawk li rrispondew Medjan Medda	104 1.2 (0.2; 5.5)
<b>Rata<sup>2</sup> ta' negattività tal-MRD fil-pazjenti ttrattati kollha, n (%) [N=165]</b>	44 (26.7%)
95% CI (%)	(20.1%, 34.1%)
<b>Rata<sup>2,3</sup> ta' negattività tal-MRD fil-pazjenti li kisbu CR jew sCR, n (%) [N=65]</b>	30 (46.2%)
95% CI (%)	(33.7%, 59.0%)

<sup>1</sup> NE=ma jistax jiġi stmat

<sup>2</sup> Ir-rata ta' negattività tal-MRD hija definita bħala l-proporzjon ta' parteċipanti li kisbu stat negattiv għal MRD ( $f 10^{-5}$ ) fi kwalunkwe punt ta' żmien wara l-ewwel doża, u qabel marda progressiva (PD, progressive disease) jew terapija kontra l-majeloma sussegwenti.

<sup>3</sup> Kienu kkunsidrati biss assessjar tal-MRD (limitu ta' ttestjar  $10^{-5}$ ) fi żmien 3 xhur li jinkiseb CR/sCR sal-mewt/progressjoni/terapija sussegwenti (esklussiva).

Is-segwitu medjan wara l-bidla fl-iskeda kien ta' 12.6 (Firxa: 1.0 sa 24.7) xhur f'pazjenti li qalbu għal 1.5 mg/kg taħt il-ġilda kull ġimagħtejn.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'TECVAYLI f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-majeloma multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Teclistamab esibixxa bejn wiehed u ieħor farmakokinetika proporzjonali għad-doża wara għoti taħt il-ġilda min-naħa għall-oħra ta' medda ta' doża ta' 0.08 mg/kg sa 3 mg/kg (0.05 sa 2.0 drabi tad-doża rakkomandata). Disgħin fil-mija tal-esponiment fi stat fiss inkiseb wara doži ta' manteniment għal 12-il ġimgħa. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni medju bejn l-ewwel u t-13-il doża ta' manteniment ta kull ġimgħa ta' teclistamab 1.5 mg/kg kien 4.2 drabi għal  $C_{max}$ , 4.1 drabi għal  $C_{trough}$ , u 5.3 drabi għal  $AUC_{tau}$ .

Is- $C_{max}$ ,  $C_{trough}$ , u  $AUC_{tau}$  ta' teclistamab huma pprezentati f' Tabella 8.

**Tabella 8: Parametri farmakokinetiċi ta' teclistamab għat-13-il doża ta' manteniment ta' kull ġimgħa rakkomandat (1.5 mg/kg) f' pazjenti b' majeloma multipla li rkadiet jew dik li ma rrispondietx għat-trattament f' MajesTEC-1**

Parametru farmakokinetiku	Medja Ġeometrika ta' Teclistamab (CV%)
$C_{max}$ (µg/mL)	23.8 (55%)
$C_{trough}$ (µg/mL)	21.1 (63%)
$AUC_{tau}$ (µg·h/mL)	3 838 (57%)

$C_{max}$  = Konċentrazzjoni massima ta' teclistamab fis-serum;  $C_{trough}$  = Konċentrazzjoni ta' teclistamab fis-serum qabel id-doża li jmiss; CV = koeffiċjenti ġeometriku tal-varjazzjoni;  $AUC_{tau}$  = Erja taħt il-kurva ta' konċentrazzjoni u hin fuq intervall ta' dożagġ ta' kull ġimgħa.

### Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà medja ta' teclistamab kienet 72% meta mogħtija taħt il-ġilda. It- $T_{max}$  (firxa) medjana ta' teclistamab wara l-ewwel doża u t-13-il doża ta' manteniment ta' kull ġimgħa kienu 139 (19 sa 168) sigħat u 72 (24 sa 168) sigħat, rispettivament.

### Distribuzzjoni

Il-volum medju ta' distribuzzjoni kien ta' 5.63 L (29% coefficient of variation (CV)).

### Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' teclistamab tonqos maż-żmien, bi tnaqqis massimu medju (CV%) mil-linja bażi sat-13-il doża ta' manteniment ta' kull ġimgħa ta' 40.8% (56%). It-tneħħija medja ġeometrika (CV%) hija 0.472 L/jum (64%) fit-13-il doża ta' manteniment ta' kull ġimgħa. Il-pazjenti li jwaqqfu teclistamab wara t-13-il doża ta' manteniment ta' kull ġimgħa huma mistennija li jkollhom tnaqqis ta' 50% mis- $C_{max}$  fil-konċentrazzjoni ta' teclistamab fi żmien medjan (5 sa 95 persentajl) ta' 15 (7 sa 33) jiem wara  $T_{max}$  u tnaqqis ta' 97% minn  $C_{max}$  fil-konċentrazzjoni ta' teclistamab fi żmien medjan ta' 69 (32 sa 163) jiem wara  $T_{max}$ .

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni (fuq bażi tal-MajesTEC-1) wriet li BCMA li jista' jinħall ma kellhiex impatt fuq il-konċentrazzjonijiet ta' teclistamab fis-serum.

### Popolazzjonijiet speċjali

Il-farmakokinetika ta' TECVAYLI f' pazjenti pedjatriċi b'età ta' 17-il sena u iżgħar ma ġewx investigati.

Ir-riżultati ta' analizi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni jindikaw li l-età (24 sa 84 sena) u s-sess ma influwenzawx il-farmakokinetika ta' teclistamab.

### Imdeboliment tal-kliewi

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' TECVAYLI f' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi.

Ir-riżultati ta' analiżi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni jindikaw li indeboliment hafif tal-kliewi ( $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR, estimated glomerular filtration rate)} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) jew indeboliment moderat tal-kliewi ( $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) ma kellhomx influwenza sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' teclistamab. Id-*data* disponibbli minn pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi hija limitata.

#### *Imdeboliment tal-fwied*

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' TECVAYLI f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Ir-riżultati ta' analiżi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni jindikaw li indeboliment hafif tal-fwied (bilirubina totali  $>1$  to  $1.5$  drabi l-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) u kwalunkwe aspartate aminotransferase (AST), jew bilirubina totali  $\leq \text{ULN}$  u  $\text{AST} > \text{ULN}$ ) ma kellhiex influwenza sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' teclistamab. M'hemm l-ebda *data* disponibbli minn pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

#### Karċinogeniċità u mutaġeniċità

Ma twettqux studji fl-animali biex jiġi assessjat il-potenzjal ta' riskju ta' kanċer jew effett tossiku fuq il-ġeni ta' teclistamab.

#### Tossikoloġija riproduttiva u l-fertilità

Ma twettqux studji fl-animali biex jevalwaw l-effetti ta' teclistamab fuq ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp tal-fetu. Fi studju dwar it-tossiċità ta' 5 ġimgħat ta' doži ripetuti f'xadini cynomolgus, ma kienx hemm effetti li setgħu jiġu nnutati fl-organi riproduttivi tal-irġiel u n-nisa f'doži sa  $30 \text{ mg/kg/ġimgħa}$  (bejn wiehed u ieħor 22 darba d-doża massima rakkomandata fil-bniedem, fuq bażi tal-esponiment AUC) ġol-vini għal hames ġimgħat.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

EDTA disodium salt dihydrate  
Glacial acetic acid  
Polysorbate 20 (E432)  
Sodium acetate trihydrate  
Sucrose  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

#### Kunnett mhux miftuħ

Sentejn

## Siringa ppreparata

Is-siringi ppreparati għandhom ikunu mogħtija immedjatament. Jekk ma jkunx possibbli li jsir għoti immedjat, il-ħinijiet tal-ħażna waqt l-użu tas-siringa ppreparata m'għandhomx ikunu itwal minn 20 siegħa f'2 °C - 8 °C jew temperatura ambjentali (15 °C - 30 °C). Armi wara 20 siegħa jekk ma jkunx intuża.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi frigg (2 °C - 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tiproteġi mid-dawl.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 3 mL f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 b'għeluq elastomeriku, u sigill tal-aluminium b'buttuna flip-off li fiha 30 mg ta' teclistamab (10 mg/mL).

Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 1.7 mL f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 b'għeluq elastomeriku, u sigill tal-aluminium b'buttuna flip-off li fiha 153 mg ta' teclistamab (90 mg/mL).

Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

Huwa importanti ħafna li l-istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-għoti provduti f' din is-sezzjoni jkunu segwiti b'mod strett biex jiġu minimizzati l-iżbalji potenzjali tad-dożaġġ bil-kunjetti ta' TECVAYLI 10 mg/mL u TECVAYLI 90 mg/mL.

TECVAYLI għandu jiġi mogħti b'injezzjoni taħt il-ġilda biss. Tagħtix TECVAYLI ġol-vini.

TECVAYLI għandu jiġi mogħti minn professjonist tal-kura tas-saħħa b'impjegati mediċi mharrġa b'mod xieraq u b'taġħmir mediku xieraq biex jiġu mmaniġġjati reazzjonijiet severi, li jinkludu sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (ara sezzjoni 4.4).

Il-kunjetti ta' TECVAYLI 10 mg/mL u TECVAYLI 90 mg/mL huma għal użu ta' darba biss.

Il-kunjetti ta' TECVAYLI ta' qawwiet differenti m'għandhomx jiġu kombinati biex tinkiseb doża ta' manteniment.

Teknika asettika għandha tintuża biex TECVAYLI jiġi ppreparat u mogħti.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

#### *Preparazzjoni ta' TECVAYLI*

- Ivverifika d-doża preskritta għal kull injezzjoni ta' TECVAYLI. Biex timminimizza l-iżbalji, uża t-tabelli li ġejjin biex tipprepara l-injezzjoni ta' TECVAYLI.
  - Uża Tabella 9 biex tiddetermina d-doża totali, il-volum tal-injezzjoni u n-numru ta' kunjetti meħtieġa, fuq bażi tal-piż tal-ġisem attwali tal-pazjent għad-doża mtarrġa 1 bl-użu tal-kunjett TECVAYLI 10 mg/mL.



**Tabella 9: Volumi tal-injezzjoni ta' TECVAYLI (10 mg/mL) għad-Doża mtarrġa 1 (0.06 mg/kg)**

	<b>Piż tal-ġisem (kg)</b>	<b>Doża totali (mg)</b>	<b>Volum tal-injezzjoni (mL)</b>	<b>Numru ta' kunjetti (kunjett 1=3 mL)</b>
<b>Doża mtarrġa 1 (0.06 mg/kg)</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

- Uża Tabella 10 biex tiddetermina d-doża totali, il-volum tal-injezzjoni u n-numru ta' kunjetti meħtieġa, fuq bażi tal-piż tal-ġisem attwali tal-pazjent għad-doża mtarrġa 2 bl-użu tal-kunjett TECVAYLI 10 mg/mL.

**Tabella 10: Volumi tal-injezzjoni ta' TECVAYLI (10 mg/mL) għad-Doża mtarrġa 2 (0.3 mg/kg)**

	<b>Piż tal-ġisem (kg)</b>	<b>Doża totali (mg)</b>	<b>Volum tal-injezzjoni (mL)</b>	<b>Numru ta' kunjetti (kunjett 1=3 mL)</b>
<b>Doża mtarrġa 2 (0.3 mg/kg)</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

- Uża Tabella 11 biex tiddetermina d-doża totali, il-volum tal-injezzjoni u n-numru ta' kunjetti meħtieġa, fuq bażi tal-piż tal-ġisem attwali tal-pazjent għad-doża ta' manteniment bl-użu tal-kunjett TECVAYLI 90 mg/mL.

**Tabella 11: Volumi tal-injezzjoni ta' TECVAYLI (90 mg/mL) ghad-Doża ta' manteniment (1.5 mg/kg)**

	<b>Piż tal-ġisem (kg)</b>	<b>Doża totali (mg)</b>	<b>Volum tal-injezzjoni (mL)</b>	<b>Numru ta' kunjetti (kunjett 1=1.7 mL)</b>
<b>Doża ta' manteniment (1.5 mg/kg)</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

- Nehhi l-kunjett ta' TECVAYLI xieraq mil-ħażna fil-frigġ (2 °C – 8 °C) u ekwilibra għal temperatura ambjentali (15 °C – 30 °C), kif hemm bżonn, għal mill-inqas 15-il minuta. Issaħħanx TECVAYLI b'ebda mod ieħor.
  - Ladarba jkun ekwilibrat, obrom il-kunjett bil-galbu għal bejn wiehded u ieħor 10 sekondi biex jithallat. Thawwad.
  - Iġbed il-volum tal-injezzjoni meħtieġ ta' TECVAYLI mill-kunjett(i) f'siringa ta' daqs xieraq bl-użu ta' labra ta' trasferiment.
    - Kull volum tal-injezzjoni m'għandux jaqbeż 2.0 mL. Aqşam id-doži li jeħtieġu iktar minn 2.0 mL indaqs f'siringi multipli.
  - TECVAYLI huwa kompatibbli ma' labar tal-injezzjoni tal-istainless steel u materjal tas-siringa tal-polypropylene u polycarbonate.
  - Ibdel il-labra ta' trasferiment ma' labra ta' daqs xieraq għall-injezzjoni.
  - Spezzjona viżwalment TECVAYLI għal frak jew bdil fil-kulur qabel l-ġhoti.
- Tużax jekk is-soluzzjoni tkun bidlet il-kulur, jew tkun imċajpra jew jekk ikun hemm frak preżenti.
- TECVAYLI soluzzjoni għall-injezzjoni hija minn bla kulur għal lewn isfar ċar.

#### *Għoti ta' TECVAYLI*

- Injetta l-volum meħtieġ ta' TECVAYLI fit-tessut ta' taħt il-ġilda tal-addome (is-sit tal-injezzjoni preferut). Alternattivament, TECVAYLI jista' jkun injettat fit-tessut ta' taħt il-ġilda f'siti oħra (eż., koxxa). Jekk injezzjonijiet multipli huma meħtieġa, l-injezzjonijiet ta' TECVAYLI għandhom ikunu 'l bogħod minn xulxin mill-inqas b'2 cm.
- Tinjettax go tattoos jew ċikatriċi jew partijiet fejn il-ġilda tkun ħamra, imbenġla, sensitiva meta tmissha, iebesha jew mhux intatta.

#### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

#### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Awwissu 2022

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely,  
Ringaskiddy, Co. Cork  
L-Irlanda

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
L-Olanda

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI

### • Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

### • Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

L-MAH irid jiżgura li f'kull Stat Membru fejn TECVAYLI ikun tqiegħed fis-suq, kull pazjent/persuna li tiegħu hsieb il-pazjent li huwa mistenni li juża teclistamab ikollu aċċess għal/ikun provdut b'Kartuna tal-Pazjent li se tinforma u tispjega lill-pazjenti r-riskji ta' CRS u tossiċità newroloġika, li tinkludi ICANS. Il-Kartuna tal-Pazjent tinkludi wkoll messaggġ ta' twissija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jkun qed jittrattaw lill-pazjent li l-pazjent qed jirċievi teclistamab.

Il-Kartuna tal-Pazjent se jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi ewlenin ta' CRS u tossiċità newroloġika, li tinkludi ICANS
- Deskrizzjoni dwar meta għandha tiġi miksuba attenzjoni urġenti minn persuna li tipprovdi kura tas-saħħa jew tiġi miksuba għajjnuna ta' emergenza, jekk jiġu pprezentati sinjali u sintomi ta' CRS u tossiċità newroloġika, li tinkludi ICANS
- Id-dettali ta' kuntatt tat-tabib li ippreskriva l-medicina

## E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi konfirmata l-effikaċja u s-sigurtà ta' Teclistamab indikata bhala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li rkadiet u dik li ma rrispondietx għat-trattament, li rċevew tal-inqas tliet terapiji minn qabel, li jinkludu aġent immunomodulatorju, inibitur ta' proteasome, u antikorp anti-CD38 u li wrew progressjoni tal-marda fl-aħħar terapija, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati ta' studju 64007957MMY3001, studju randomizzat ta' Fażi 3 li jqabbel Teclistamab mogħti flimkien ma' Daratumumab SC versus Daratumumab SC, Pomalidomide, u Dexamethasone (DPd) jew Daratumumab SC, Bortezomib, u Dexamethasone (DVD), f'Parteċipanti b'Majeloma Multipla li Rkadiet jew dik li Ma rrispondietx għat-trattament	Marzu 2028
Sabiex jiġu kkaratterizzati d-dewmien tar-rispons u s-sigurtà fit-tul f'individwi b'majeloma multipla li kienu ttrattati minn qabel b'≥3 tipi ta' terapija, li jinkludu aġent immunomodulatorju, inibitur ta' proteasome, u antikorp anti-CD38, l-MAH għandu jissottometti r-rapport finali tal-istudju 64007957MMY1001, Studju ta' Fażi 1/2, l-Ewwel fil-Bniedem, Open-Label, b'Eskalazzjoni tad-Doża ta'	Dicembru 2028

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>Sabiex tiġi konfermata l-effikaċja u s-sigurtà ta' Teclistamab indikata bhala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li rkadiet u dik li ma rrispondietx għat-trattament, li rċevew tal-inqas tliet terapiji minn qabel, li jinkludu aġent immunomodulatorju, inibitur ta' proteasome, u antikorp anti-CD38 u li wrew progressjoni tal-marda fl-aħħar terapija, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati ta' studju 64007957MMY3001, studju randomizzat ta' Fazi 3 li jqabbel Teclistamab mogħti flimkien ma' Daratumumab SC versus Daratumumab SC, Pomalidomide, u Dexamethasone (DPd) jew Daratumumab SC, Bortezomib, u Dexamethasone (DVd), f'Parteċipanti b'Majeloma Multipla li Rkadiet jew dik li Ma rrispondietx għat-trattament</p>	<p>Marzu 2028</p>
<p>Teclistamab, Antikorp Umanizzat Bispeċifiku BCMA x CD3, f'Individwi b'Majeloma Multipla li Rkadiet jew dik li Ma Rrispondietx għat-Trattament</p>	

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TECVAYLI 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni  
teclistamab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunjett 1 ta' 3 mL fih 30 mg ta' teclistamab (10 mg/mL).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: EDTA disodium salt dihydrate, glacial acetic acid, polysorbate 20, sodium acetate trihydrate, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett 1, 30 mg/3 mL

Doża mtarrġa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Għal użu taht il-ġilda biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Thawwadx.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi friġġ.  
Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-kartuna originali sabiex tiproteġi mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/22/1675/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TECVAYLI 10 mg/mL injezzjoni  
teclistamab  
*teclistamab*  
SC

**2. METODU TAL-GHOTI**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW PARTI INDIVIDWALI**

30 mg/3 mL

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TECVAYLI 90 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni  
teclistamab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunjett 1 ta' 1.7 mL fih 153 mg ta' teclistamab (90 mg/mL).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: EDTA disodium salt dihydrate, glacial acetic acid, polysorbate 20, sodium acetate trihydrate, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni  
Kunjett 1, 153 mg/1.7 mL  
Doża ta' manteniment

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Għal użu taht il-ġilda biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Thawwadx.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi friġġ.  
Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-kartuna originali sabiex tiproteġi mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/22/1675/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TECVAYLI 90 mg/mL injezzjoni  
teclistamab  
*teclistamab*  
SC

**2. METODU TAL-GHOTI**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW PARTI INDIVIDWALI**

153 mg/1.7 mL

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

**TECVAYLI 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni**  
**TECVAYLI 90 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni**

teclistamab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu TECVAYLI u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata TECVAYLI
3. Kif jingħata TECVAYLI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen TECVAYLI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

## **1. X'inhu TECVAYLI u għalxiex jintuża**

TECVAYLI huwa mediċina tal-kanċer li fiha s-sustanza attiva 'teclistamab' u jintuża biex jittratta adulti b'tip ta' kanċer tal-mudullun imsejjaħ majeloma multipla.

Jintuża għal pazjenti li hadu mill-inqas tliet tipi oħra ta' trattament li ma hadmox jew waqfu jaħdmu.

### **Kif jaħdem TECVAYLI**

TECVAYLI huwa antikorp, tip ta' proteina li għet iddisinjata biex tagħraf u torbot ma' miri speċifiċi f'gismek. TECVAYLI jimmira għal antigen ta' maturazzjoni taċ-ċellula B (BCMA, B cell maturation antigen), li tinsab fuq iċ-ċelluli tal-kanċer ta' majeloma multipla, u għanqud ta' differenzjar 3 (CD3, cluster of differentiation 3), li jinsab fuq dawk li huma msejjaħ bħala ċelluli T fis-sistema immuni tiegħek. Din il-mediċina taħdem billi torbot ma' dawn iċ-ċelluli u ggibhom flimkien, sabiex is-sistema immuni tiegħek tkun tista' teqred iċ-ċelluli tal-kanċer tal-majeloma multipla.

## **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu TECVAYLI**

**Tihux TECVAYLI** jekk inti allergiku għal teclistamab, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżzla fis-sezzjoni 6).

Jekk mintix ċert jekk intix allergiku, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu TECVAYLI.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu TECVAYLI jekk kellek attakk ta' puplesija jew aċċessjoni fis-6 xhur ta' qabel.

### **TECVAYLI u vaċċini**

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu TECVAYLI jekk hadt vaċċinazzjoni riċentement jew jekk se tiehu vaċċinazzjoni.

M'għandeks tirċievi vaċċini haġġin minn erba' ġimgħat qabel sa erba' ġimgħat wara li tkun ittrattat b'TECVAYLI.

### **Testijiet u verifiki**

**Qabel tingħata TECVAYLI**, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-għadd tad-demem tiegħek għal sinjali ta' infezzjoni. Jekk ikollok kwalunkwe infezzjoni, din se tkun ittrattata qabel ma tibda TECVAYLI. It-tabib tiegħek se jiċċekkja wkoll jekk intix tqila jew qed tredra'.

**Waqt it-trattament b'TECVAYLI**, it-tabib tiegħek se jimmonitorjak għal effetti sekondarji. It tabib tiegħek se jiċċekkja regolarment l-għadd tad-demem tiegħek, peress li n-numru taċ-ċelluli tad-demem u komponenti oħra tad-demem jista' jonqos.

### **Fittex effetti sekondarji serji**

**Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk terperjenza kwalunkwe minn dawn li ġejjin:**

- Sinjali ta' kundizzjoni magħrufa bħala 'sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina' (CRS, cytokine release syndrome). Is-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina hija reazzjoni immuni serja b'sintomi bħal deni, tkexkix ta' bard, uġiġħ ta' ras, rata mghaġġla ta' taħbit tal-qalb, thossok sturdut, u diffikultà biex tieħu nifs.
- Effetti fuq is-sistema nervuża tiegħek. Is-sintomi jinkludu li thossok konfuż, thossok inqas alert, bi nġhas, jew ikollok diffikultà biex tikteb u/jew biex titkellem. Ftit minn dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni immuni serja magħrufa bħala 'sindrome ta' newrotossicità assoċjata ma' ċellula effettur immuni' (ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome).
- Sinjali u sintomi ta' infezzjoni.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota kwalunkwe sinjal minn ta' hawn fuq.

### **Tfal u adolexxenti**

Tagħtix TECVAYLI fi tfal u żgħażaġħ taħt l-età ta' 18-il sena, għax mhux magħruf kif din il-medicina tista' taffettwahom.

### **Mediċini oħra u TECVAYLI**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, haġt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li tista' ġġib mingħajr riċetta jew mediċini magħmulin mill-ħxejjex.

### **Tqala u treddiġħ**

Mhux magħruf jekk TECVAYLI jaffettwax lit-tarbija mhux imwiolda jew jekk jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

#### Tqala-informazzjoni għan-nisa

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata TECVAYLI jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.

Jekk tinqabad tqila waqt li tkun tiġi ttrattata b'din il-medicina, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih.

#### Tqala-informazzjoni għall-irġiel

Jekk is-sieħba tiegħek tinqabad tqila waqt li inti tkun qed tieħu din il-medicina, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

#### Kontraċezzjoni – informazzjoni għan-nisa li jistgħu jinqabdu tqal

Jekk inti tista' tinqabad tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal 5 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament b'TECVAYLI.

#### Kontraċezzjoni – informazzjoni għall-irġiel

Jekk is-sieħba tiegħek tista' tinqabad tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal 3 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament b'TECVAYLI.

### Treddiġh

Inti u t-tabib tiegħek se tiddeċiedu jekk il-benefiċċju tat-treddiġh huwiex akbar mir-risku lit-tarbija tiegħek. Jekk inti u t-tabib tiegħek tiddeċiedu biex twaqqfu din il-mediċina, m'għandekx tredda' sa 5 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Xi nies jistgħu jhossu hom għajjenin, sturduti, jew konfużi waqt li jkunu qed jieħdu TECVAYLI. Issuqx, tużax għodda, thaddimx magni tqal, u tagħmilx affarijiet li jistgħu jkunu ta' periklu għalik għal tal-inqas 48 siegħa wara li tircievi t-tielet doża tiegħek ta' TECVAYLI, jew kif tak iSTRUZZJONI t-tabib tiegħek.

### **TECVAYLI fih sodium**

TECVAYLI fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **3. Kif għandek tiehu TECVAYLI**

### **Kemm se jingħata**

It-tabib tiegħek se jiddetermina d-doża tiegħek ta' TECVAYLI. Id-doża se tiddependi fuq il-piż ta' ġismek. L-ewwel żewġ doži se jkunu iżgħar.

TECVAYLI jingħata kif ġej:

- Se tircievi 0.06 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem għall-ewwel doża tiegħek.
- Se tircievi 0.3 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem bhala t-tieni doża 2-7 ijiem wara.
- Se tircievi d-'Doża ta' manteniment' ta' 1.5 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem 2-7 ijiem wara t-tieni doża tiegħek.
- Imbagħad se tibda' tircievi d-'Doża ta' manteniment' darba fil-ġimgħa sakemm tibqa jkollok benefiċċju minn TECVAYLI.

Jekk se tkompli tircievi benefiċċju minn TECVAYLI wara 6 xhur, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li inti tircievi 'Doża ta' manteniment' kull ġimagħtejn.

It-tabib tiegħek se jimmonitorjak għal effetti sekondarji wara kull waħda mill-ewwel tliet doži tiegħek. Se jagħmlu dan għal jumejn wara kull doża.

Għandek tibqa' viċin ta' faċilità tal-kura tas-saħħa wara l-ewwel tliet doži fil-każ li jkollok effetti sekondarji.

### **Kif se tingħata l-mediċina**

TECVAYLI se jingħatalek minn tabib jew infermier bhala injezzjoni taht il-ġilda tiegħek (injezzjoni 'taht il-ġilda'). Din tingħata fl-erja tal-istonku (żaqq) jew koxxa.

### **Mediċini ohra mogħtija waqt it-trattament b'TECVAYLI**

Se tingħata mediċini 1-3 sigħat qabel kull waħda mill-ewwel tliet doži ta' TECVAYLI, li jgħinu sabiex inaqqsu ċ-ċans ta' effetti sekondarji, bħal sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina. Dawn jistgħu jinkludu:

- mediċini biex inaqqsu r-riskju ta' reazzjoni allergika (antiistamini)
- mediċini biex inaqqsu r-riskju ta' infjammazzjoni (kortikosteroidi)
- mediċini biex inaqqsu r-riskju ta' deni (bħal paracetamol)

Inti tista' tingħata wkoll dawn il-mediċini għal doži iktar tard ta' TECVAYLI bbażati fuq kwalunkwe sintomi li jista' jkollok.

Tista' tingħata mediċini addizzjonali bbażati fuq kwalunkwe sintomi li tesperjenza jew fuq l-istorja medika tiegħek.

### **Jekk tinghata iktar TECVAYLI milli support**

Din il-medicina se tinghatalek mit-tabib jew mill-infermier tieghek, u huwa improbabbli li se tircievi zzejjed. Fl-avveniment li tkun moghti zzejjed (doza eccessiva), it-tabib tieghek se jiccekkjak ghal effetti sekondarji.

### **Jekk tinsa l-appuntament tieghek biex tiehu TECVAYLI**

Huwa importanti hafna li tmur ghall-appuntamenti tieghek kollha. Jekk tiflef appuntament, ghamel iehor malajr kemm jista' jkun.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tieghek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

### **Effetti sekondarji serji**

Ikseb ghajjnuna medika minnufih jekk ikollok kwalunkwe wiehed mill-effetti sekondarji serji li gejjin li jistghu jkunu qawwijn u fatali.

### **Komuni hafna (jistghu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10):**

- reazzjoni immuni serja ('sindrome ta' rilaxx ta' citokina') li tista' tikkawza deni, tkexkix ta' bard, ugigh ta' ras, rata mgħagħla ta' tahbit tal-qalb, thossok sturdut, u diffikultà biex tiehu nifs
- livell baxx ta' antikorpi msejha 'immunoglobulini' fid-demem (ipogammaglobulinemija), li jista' jagħmel l-infezzjonijiet iktar possibbli
- livelli baxxi ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demem (newtopenija)
- infezzjoni, li tista' tinkludi deni, tkexkix ta' bard, roghda bil-bard, sogħla, qtugh ta' nifs, nifs mgħagħgel u polz mgħagħgel

### **Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

- Effetti fuq is-sistema nervuza tieghek. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' reazzjoni immuni serja msejha 'sindrome ta' newrotossicità assoċjata ma' ċellula effettur immuni' (ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Xi whud minn dawn is-sintomi huma:
  - thossok konfuż
  - thossok inqas alert
  - ikollok diffikultà biex tikteb
  - ikollok diffikultà biex titkellem
  - nagħas
  - telf tal-abilità li tagħmel moviment ta' hila u gesti (minkejja li jkollok l-abilità fizika u x-xewqa li twettaqhom)

Għid lit-tabib tieghek minnuh jekk tinnota kwalunkwe mir-reazzjonijiet avversi serji mnizzla hawn fuq.

### **Effetti sekondarji oħra**

Effetti sekondarji oħra huma mnizzla hawn taht. Għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek jekk ikollok kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji.

### **Komuni hafna (jistghu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10):**

- infezzjoni fil-pulmun (pnewmonja)
- COVID-19 infection caused by a virus called coronavirus (SARS-CoV-2)
- infezzjoni tal-immieher, tas-sinusitis jew gerżuma (infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs)
- livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demem (anemija)
- livelli baxxi ta' 'plejtlits' fid-demem (iċ-ċelluli li jgħinu biex id-demem jagħqad; trombocitopenija)

- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (lewkopenija)
- livelli baxxi ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demmm (limfopenija)
- livell baxx ta' 'phosphate', 'magnesium' jew 'potassium' fid-demmm (ipofosfatemija, ipomagneseemija jew ipokalemija)
- livell miżjud ta' 'calcium' (iperkalċimija)
- zieda fid-demmm tal-'alkaline phosphatase'
- tnaqqis fl-aptit
- tħossok imdardar (nawsja), dijarea, konstipazzjoni, rimettar
- uġiġħ ta' ras
- ħsara fin-nervituri li jista' jikkawża tneħħim, titrix, uġiġħ jew telf ta' sensazzjoni tal-uġiġħ
- pressjoni għolja
- ħruġ ta' demmm, li jista' jkun sever (emorraġija)
- sogħla
- jkollok qtuh ta' nifs (dispnea)
- deni
- tħossok għajjen ħafna
- uġiġħ jew wegħħat fil-muskoli
- nefħa fl-idejn, għekiesi jew saqajn (edima)
- reazzjonijiet fil-ġilda fis-sit tal-injezzjoni jew viċin tiegħu, li jinkludi ħmura tal-ġilda, ħakk, nefħa, uġiġħ, tbenġil, raxx, ħruġ ta' demmm

#### **Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):**

- infezzjoni severa f'kull parti tal-ġisem (sepsis)
- infezzjoni tal-ġilda li tikkawża ħmura (ċellulite)
- numru baxx ta' tip ta' ċellula bajda tad-demmm bid-deni (newtrogenija bid-deni)
- livelli baxxi ta' 'fibrinogen', tip ta' proteina fid-demmm, li jagħmilha iktar diffiċli biex tiffurma demmm magħqud
- bidla fil-funzjoni tal-moħħ (enċefalopatija)
- livell baxx ta' 'calcium' jew 'sodium' fid-demmm (ipokalċemija jew iponatremija)
- livell għoli ta' 'potassium' fid-demmm (iperkalemija)
- livell baxx ta' 'albumin' fid-demmm (ipoalbuminemija)
- livell baxx ta' ossiġnu fid-demmm (ipossja)
- zieda fil-livell ta' 'gamma-glutamyltransferase' fid-demmm
- zieda fil-livell tal-enzimi tal-fwied 'transaminases' fid-demmm
- zieda fil-livell tal-'creatinine' fid-demmm
- zieda fil-livell tal-'amylase' fid-demmm (iperamileżimja)
- zieda fil-livell tal-'lipase' fid-demmm (iperlipażimja)
- testijiet tad-demmm jistgħu juru li d-demmm idum iktar biex jagħqud (zieda fl-INR u PTT imtawwal)

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

#### **5. Kif taħzen TECVAYLI**

TECVAYLI se jinħażen l-isptar jew il-klinika mit-tabib tiegħek.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi friġġ (2 °C - 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

Ahżen fil-kartuna oriġinali sabiex tipprotegi mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Il-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek se jarmi kwalunkwe medicina li m'għadiex tintuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih TECVAYLI

- Is-sustanza attiva hi teclistamab. TECVAYLI jigi f'żewġ qawwiet differenti:
  - 10 mg/mL – kunjett wiehed ta' 3 mL fih 30 mg teclistamab
  - 90 mg/mL – kunjett wiehed ta' 1.7 mL fih 153 mg teclistamab
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma disodium salt dihydrate, glacial acetic acid, polysorbate 20, sodium acetate trihydrate, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet (ara "TECVAYLI fih sodium" f'sezzjoni 2).

### Kif jidher TECVAYLI u l-kontenut tal-pakkett

TECVAYLI hija soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) u hija minn bla kulur għal lewn isfar ċar. TECVAYLI hija pprovduta bħala pakkett tal-kartun li fih kunjett 1 tal-ħgieġ.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

### Manifattur

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
L-Olanda

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Malta**  
AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**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

**Κύπρος**  
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444  
medinfo@its.jnj.com

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser tagġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

---

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Huwa importanti ħafna li l-istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-ġhoti provduti f' din is-sezzjoni jkunu segwiti b' mod strett biex jiġu minimizzati l-iżbalji potenzjali tad-dożaġġ bil-kunjetti ta' TECVAYLI 10 mg/mL u TECVAYLI 90 mg/mL.

TECVAYLI għandu jiġi mogħti b' injezzjoni taħt il-ġilda biss. Tagħtix TECVAYLI ġol-vini.

TECVAYLI għandu jiġi mogħti minn professjonist tal-kura tas-saħħa b' impjegati mediċi mharrġa b' mod xieraq u b' tagħmir mediku xieraq biex jiġu mmaniġġjati reazzjonijiet severi, li jinkludu sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina.

Il-kunjetti ta' TECVAYLI 10 mg/mL u TECVAYLI 90 mg/mL huma għal użu ta' darba biss.

Il-kunjetti ta' TECVAYLI ta' qawwiet differenti m' għandhomx jiġu kombinati biex tinkiseb doża ta' manteniment.

Teknika asettika għandha tintuża biex TECVAYLI jiġi ppreparat u mogħti.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### *Preparazzjoni ta' TECVAYLI*

- Ivverifika d-doża preskritta għal kull injezzjoni ta' TECVAYLI. Biex timminimizza l-iżbalji, uża t-tabelli li ġejjin biex tipprepara l-injezzjoni ta' TECVAYLI.
  - Uża Tabella 1 biex tiddetermina d-doża totali, il-volum tal-injezzjoni u n-numru ta' kunjetti meħtieġa, fuq bażi tal-piż tal-ġisem attwali tal-pazjent għad-doża mtarrġa l-bl-użu tal-kunjett TECVAYLI 10 mg/mL.



**Tabella 1: Volumi tal-injezzjoni ta' TECVAYLI (10 mg/mL) għad-Doża mtarrġa 1 (0.06 mg/kg)**

	<b>Piż tal-ġisem (kg)</b>	<b>Doża totali (mg)</b>	<b>Volum tal-injezzjoni (mL)</b>	<b>Numru ta' kunjetti (kunjett 1=3 mL)</b>
<b>Doża mtarrġa 1 (0.06 mg/kg)</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

- Uża Tabella 2 biex tiddetermina d-doża totali, il-volum tal-injezzjoni u n-numru ta' kunjetti meħtieġa, fuq bażi tal-piż tal-ġisem attwali tal-pazjent għad-doża mtarrġa 2 bl-użu tal-kunjett TECVAYLI 10 mg/mL.

**Tabella 2: Volumi tal-injezzjoni ta' TECVAYLI (10 mg/mL) għad-Doża mtarrġa 2 (0.3 mg/kg)**

	<b>Piż tal-ġisem (kg)</b>	<b>Doża totali (mg)</b>	<b>Volum tal-injezzjoni (mL)</b>	<b>Numru ta' kunjetti (kunjett 1=3 mL)</b>
<b>Doża mtarrġa 2 (0.3 mg/kg)</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

- Uża Tabella 3 biex tiddetermina d-doża totali, il-volum tal-injezzjoni u n-numru ta' kunjetti meħtieġa, fuq bażi tal-piż tal-ġisem attwali tal-pazjent għad-doża ta' manteniment bl-użu tal-kunjett TECVAYLI 90 mg/mL.

**Tabella 3: Volumi tal-injezzjoni ta' TECVAYLI (90 mg/mL) għad-Doża ta' manteniment (1.5 mg/kg)**

	<b>Piż tal-ġisem (kg)</b>	<b>Doża totali (mg)</b>	<b>Volum tal-injezzjoni (mL)</b>	<b>Numru ta' kunjetti (kunjett 1=1.7 mL)</b>
<b>Doża ta' manteniment (1.5 mg/kg)</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	

- Nehhi l-kunjett ta' TECVAYLI b'qawwa xierqa mil-ħażna fil-frigġ (2 °C – 8 °C) u ekwilibra għal temperatura ambjentali (15 °C – 30 °C), kif hemm bżonn, għal mill-inqas 15-il minuta. Issahħanx TECVAYLI b'ebda mod ieħor.
- Ladarba jkun ekwilibrat, obrom il-kunjett bil-galbu għal bejn wiehed u ieħor 10 sekondi biex jithallat. Thawwadx.
- Iġbed il-volum tal-injezzjoni meħtieġ ta' TECVAYLI mill-kunjett(i) f'siringa ta' daqs xieraq bl-użu ta' labra ta' trasferiment.
  - Kull volum tal-injezzjoni m'għandux jaqbeż 2.0 mL. Aqşam id-doži li jeħtieġu iktar minn 2.0 mL indaqs f'siringi multipli.
- TECVAYLI huwa kompatibbli ma' labar tal-injezzjoni tal-istainless steel u materjal tas-siringa tal-polypropylene u polycarbonate.
- Ibdel il-labra ta' trasferiment ma' labra ta' daqs xieraq għall-injezzjoni.
- Spezzjona viżwalment TECVAYLI għal frak jew bdil fil-kulur qabel l-għoti
- Tużax jekk is-soluzzjoni tkun bidlet il-kulur, jew tkun imċajpra jew jekk ikun hemm frak preżenti.
  - TECVAYLI soluzzjoni għall-injezzjoni hija minn bla kulur għal lewn isfar ċar.

#### *Għoti ta' TECVAYLI*

- Injetta l-volum meħtieġ ta' TECVAYLI fit-tessut ta' taħt il-ġilda tal-addome (is-sit tal-injezzjoni preferut). Alternattivament, TECVAYLI jista' jkun injettat fit-tessut ta' taħt il-ġilda tal-koxxa. Jekk injezzjonijiet multipli huma meħtieġa, l-injezzjonijiet ta' TECVAYLI għandhom ikunu 'l bogħod minn xulxin mill-inqas b'2 cm.
- Tinjettax go tattoos jew ċikatriċi jew partijiet fejn il-ġilda tkun ħamra, imbenġla, sensitiva meta tmissha, iebsa jew mhux intatta.

#### Tracċabilità

Sabiex tittejjeb it-tracċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott mogħti għandu jkun irrekordjat b'mod ċar.