

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TECVAYLI 10 mg/ml injektioneste, liuos

TECVAYLI 90 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

TECVAYLI 10 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi 3 ml:n injektioampulli sisältää 30 mg teklistamabia (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi 1,7 ml:n injektioampulli sisältää 153 mg teklistamabia (90 mg/ml).

Teklistamabi on kaksoisspesifinen, humanisoitu IgG4-PAA (immunoglobuliini G4-proliini, alaniini, alaniini) -vasta-aine, joka kohdentuu B-solujen kypsytysantigeeniä (BCMA) ja CD3-reseptoreita vastaan ja joka tuotetaan rekombinantti-DNA-tekniikalla nisäkässolulinjassa (kiinanhamsterin munasarja).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Liuos on väritöntä tai vaaleankeltaista. Sen pH on 5,2 ja osmolaarisuus noin 296 mosm/l (10 mg/ml injektioneste, liuos) ja noin 357 mosm/l (90 mg/ml injektioneste, liuos).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

TECVAYLI on tarkoitettu monoterapiana relapsoituneen ja hoitoon reagoimattoman multipppelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien immunomodulaatiivista ainetta, proteasomin estäjää ja CD38:n vasta-ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

TECVAYLI-hoidon tulee aloittaa ja sitä tulee valvoa lääkäri, jolla on kokemusta multipppelin myelooman hoidosta.

TECVAYLI-hoidon antavilla terveydenhuollon ammattilaisilla pitää olla riittävä lääketieteellinen koulutus ja käytössä asianmukaiset hoitovälineet vaikeasteisten reaktioiden, kuten sytokiinioireyhtymän, hoitoon (ks. kohta 4.4).

Annostus

Asteittain suurennettavilla annoksilla toteutettavassa nostovaiheen hoito-ohjelmassa pitää antaa esilääkitys ennen jokaista TECVAYLI-annosta (ks. jäljempänä).

TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelmaa ei pidä antaa potilaille, joilla on aktiivinen infektio (ks. taulukko 3 ja kohta 4.4).

Suositteltu hoito-ohjelma

Suositteltu TECVAYLI-hoito-ohjelma esitetään taulukossa 1. Suositeltu TECVAYLI-annos on 1,5 mg/kg injektiona ihon alle (s.c.) viikoittain, jota ennen annetaan nostovaiheen annoksina 0,06 mg/kg ja 0,3 mg/kg.

TECVAYLI-hoito pitää aloittaa taulukossa 1 esitetyn nostovaiheen hoito-ohjelman mukaisesti, jotta vähennetään sytokiinioireyhtymän ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta. Sytokiinioireyhtymän riskin vuoksi potilaita pitää neuvoa olemaan terveydenhoitoyksikön läheisyydessä ja potilasta on seurattava oireiden ja löydösten havaitsemiseksi päivittäin 48 tunnin ajan jokaisen TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelmaan kuuluvan annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Jos suositusannoksia tai hoito-ohjelmaa ei noudateta hoitoa aloitettaessa tai annoksen viivästyksen jälkeen hoitoa jatkettaessa, vaikutusmekanismiin liittyvien haittavaikutusten, etenkin sytokiinioireyhtymän, esiintyvyys ja vaikeusaste voivat lisääntyä (ks. kohta 4.4).

Taulukko 1. TECVAYLI-hoito-ohjelma

Hoito-ohjelma	Päivä	Annos^a	
Nostovaiheen hoito-ohjelma^c	Päivä 1	1. nostovaiheen annos	0,06 mg/kg kerta-annoksena
	Päivä 3 ^b	2. nostovaiheen annos	0,3 mg/kg kerta-annoksena
	Päivä 5 ^c	Ensimmäinen ylläpitoannos	1,5 mg/kg kerta-annoksena
Viikoittainen hoito-ohjelma^e	Viikko ensimmäisen ylläpitoannoksen jälkeen ja sen jälkeen viikoittain ^d	Seuraavat ylläpitoannokset	1,5 mg/kg kerran viikossa

^a Annos perustuu todelliseen painoon ja annetaan ihon alle.

^b 2. nouseva annos voidaan antaa 2–7 päivää 1. nousevan annoksen jälkeen.

^c Ensimmäinen ylläpitoannos voidaan antaa 2–7 päivää 2. nousevan annoksen jälkeen. Tämä on ensimmäinen täysi hoitoannos (1,5 mg/kg).

^d Viikoittaisten ylläpitoannosten välillä on oltava vähintään viisi päivää.

^e Suositukset TECVAYLI-hoidon jatkamisesta annoksen viivästytyä, ks. taulukko 2.

Hoidon kesto

Potilaan TECVAYLI-hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai potilaalle ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Esilääkitys

Seuraava esilääkitys on annettava sytokiinioireyhtymän riskin vähentämiseksi 1–3 tuntia ennen TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelman jokaista annosta (ks. taulukko 1) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8):

- kortikosteroidia (16 mg deksametasonia suun kautta tai laskimoon)
- antihistamiinia (50 mg difenhydramiinia suun kautta tai laskimoon tai vastaavaa hoitoa)
- kuumetta alentavaa lääkettä (650–1 000 mg parasetamolia suun kautta tai laskimoon tai vastaavaa hoitoa).

Esilääkitys voidaan tarvita myös ennen myöhempien TECVAYLI-annosten antoa seuraaville potilaille:

- potilaat, jotka toistavat TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelman annoksia annoksen viivästymisen vuoksi (taulukko 2) tai
- potilaat, joille on edellisen annoksen jälkeen ilmaantunut sytokiinioireyhtymä (taulukko 3).

Herpes zoster -viruksen reaktivaation estohoito

Ennen TECVAYLI-hoidon aloittamista on harkittava estohoitoa viruslääkkeellä *herpes zoster* -viruksen reaktivaation estämiseksi hoitoyksikön toimintaohjeiden mukaisesti.

TECVAYLI-hoidon jatkaminen annoksen viivästyttyä

Jos TECVAYLI-annos viivästyy, hoito pitää aloittaa uudelleen taulukossa 2 lueteltujen suositusten mukaisesti, ja TECVAYLI-hoitoa jatketaan hoito-ohjelman mukaisesti (ks. taulukko 1). Esilääkitys pitää antaa taulukon 2 mukaisesti. Potilaan vointia pitää seurata vastaavasti (ks. kohta 4.2).

Taulukko 2. Suositukset TECVAYLI-hoidon jatkamiseen annoksen viivästyttyä

Viimeisin annettu annos	Viimeisimmästä annetusta annoksesta kulunut aika	Toimenpide
1. nostovaiheen annos	Yli 7 päivää	Aloita TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelma uudelleen 1. nostovaiheen annoksesta (0,06 mg/kg) ^a .
2. nostovaiheen annos	8–28 päivää	Toista 2. nostovaiheen annos (0,3 mg/kg) ^a , ja jatka TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelmaa.
	Yli 28 päivää	Aloita TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelma uudelleen 1. nostovaiheen annoksesta (0,06 mg/kg) ^a .
Mikä tahansa ylläpitoannos	8–28 päivää	Jatka TECVAYLI-hoito-ohjelmaa ylläpitoannoksina (1,5 mg/kg) ^a .
	Yli 28 päivää	Aloita TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelma uudelleen 1. nostovaiheen annoksesta (0,06 mg/kg) ^a .

^a Ennen TECVAYLI-annosta annetaan esilääkitys ja potilaan vointia seurataan vastaavasti.

Annosmuutokset

TECVAYLI-hoito aloitetaan taulukossa 1 esitetyn nostovaiheen hoito-ohjelman mukaisesti.

TECVAYLI-annoksen pienentämistä ei suositella.

Annoksen antamista voi olla tarpeen siirtää TECVAYLI-valmisteeseen liittyvän toksisuuden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4). Suositukset hoidon jatkamiseen TECVAYLI-annoksen siirtämisen jälkeen ovat taulukossa 2.

Suosittelut toimenpiteet haittavaikutusten ilmaantuessa TECVAYLI-valmisteen annon jälkeen luetellaan taulukossa 3.

Taulukko 3. Suositellut toimenpiteet haittavaikutusten ilmaantuessa TECVAYLI-valmisteen annon jälkeen

Haittavaikutukset	Vaikeusaste	Toimenpiteet
Sytokiinioireyhtymä ^a (ks. kohta 4.4)	1. aste <ul style="list-style-type: none"> • Ruumiinlämpö $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^b$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä TECVAYLI-hoito, kunnes haittavaikutus häviää. • Ks. sytokiinioireyhtymän hoito taulukosta 4. • Anna esilääkitys ennen seuraavaa TECVAYLI-annosta.
	2. aste <ul style="list-style-type: none"> • Ruumiinlämpö $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^b$ ja joko <ul style="list-style-type: none"> • hypotensio, joka korjautuu nestehoidolla eikä vaadi vasopressoreita, tai • happihoidon tarve pienivirtauksisilla happiviiksillä^c tai blow-by-menetelmällä. 3. aste (kesto alle 48 tuntia) <ul style="list-style-type: none"> • Ruumiinlämpö $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^b$ ja joko <ul style="list-style-type: none"> • hypotensio, joka edellyttää yhtä vasopressoria ja mahdollisesti vasopressiinia, tai • happihoidon tarve suurivirtauksisilla happiviiksillä^c, happimaskilla, varaajapussillisella maskilla tai venturimaskilla. 	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä TECVAYLI-hoito, kunnes haittavaikutus häviää. • Ks. sytokiinioireyhtymän hoito taulukosta 4. • Anna esilääkitys ennen seuraavaa TECVAYLI-annosta. • Seuraa potilaan vointia päivittäin seuraavan TECVAYLI-annoksen jälkeisten 48 tunnin aikana. Ohjeista potilasta olemaan päivittäisen seurannan aikana terveydenhoitoyksikön läheisyydessä.
	3. aste (toistuva tai kesto yli 48 tuntia) <ul style="list-style-type: none"> • Ruumiinlämpö $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^b$ ja joko <ul style="list-style-type: none"> • hypotensio, joka edellyttää yhtä vasopressoria ja mahdollisesti vasopressiinia, tai • happihoidon tarve suurivirtauksisilla happiviiksillä^c, happimaskilla, varaajapussillisella maskilla tai venturimaskilla. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lopeta TECVAYLI-hoito pysyvästi. • Ks. sytokiinioireyhtymän hoito taulukosta 4.
	4. aste <ul style="list-style-type: none"> • Ruumiinlämpö $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^b$ ja joko <ul style="list-style-type: none"> • hypotensio, joka edellyttää useita vasopressoreita (vasopressiini pois lukien), tai • ylipainehengityshoidon tarve (esim. CPAP, BiPAP, intubaatio ja hengityskonehoito). 	

ICANS-oireyhtymä (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome) ^d (ks. kohta 4.4)	1. aste	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä TECVAYLI-hoito, kunnes haittavaikutus häviää. • Ks. ICANS-oireyhtymän hoito taulukosta 5.
	2. aste 3. aste (ensimmäinen ilmaantumiskerta)	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä TECVAYLI-hoito, kunnes haittavaikutus häviää. • Ks. ICANS-oireyhtymän hoito taulukosta 5. • Seuraa potilaan vointia päivittäin seuraavan TECVAYLI-annoksen jälkeisten 48 tunnin aikana. Ohjeista potilasta olemaan päivittäisen seurannan aikana terveydenhoitoyksikön läheisyydessä.
	3. aste (toistuva) 4. aste	<ul style="list-style-type: none"> • Lopeta TECVAYLI-hoito pysyvästi. • Ks. ICANS-oireyhtymän hoito taulukosta 5.
Infektiot (ks. kohta 4.4)	Kaikki vaikeusasteet	<ul style="list-style-type: none"> • Jos potilaalla on aktiivinen infektio, älä anna hoitoa TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelmalla. TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelma voidaan aloittaa aktiivisen infektion parannuttua.
	3. aste 4. aste	<ul style="list-style-type: none"> • Siirrä seuraavia TECVAYLI-ylläpitoannoksia (eli TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelman jälkeen annettavia annoksia), kunnes infektio lievenee 2. asteeseen tai lievemmäksi.
Hematologinen toksisuus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)	Absoluuttinen neutrofiilimäärä alle $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Siirrä TECVAYLI-hoitoa, kunnes absoluuttinen neutrofiilimäärä on $0,5 \times 10^9/l$ tai suurempi.
	Kuumeinen neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> • Siirrä TECVAYLI-hoitoa, kunnes absoluuttinen neutrofiilimäärä on $1,0 \times 10^9/l$ tai suurempi ja kuume häviää.
	Hemoglobiinipitoisuus alle 80 g/l	<ul style="list-style-type: none"> • Siirrä TECVAYLI-hoitoa, kunnes hemoglobiinipitoisuus on 80 g/l tai suurempi.
	Trombosyyttimäärä alle 25 000 solua/mikrol Trombosyyttimäärä 25 000–50 000 solua/mikrol ja verenvuotoja	<ul style="list-style-type: none"> • Siirrä TECVAYLI-hoitoa, kunnes trombosyyttimäärä on 25 000 solua/mikrol tai suurempi eikä verenvuotoja havaita.
Muut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8) ^e	3. aste 4. aste	<ul style="list-style-type: none"> • Siirrä TECVAYLI-hoitoa, kunnes haittavaikutus lievenee 2. asteeseen tai lievemmäksi.

-
- ^a Perustuu sytokiinioireyhtymän ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) -luokitukseen (Lee et al 2019).
 - ^b Liittyy sytokiinioireyhtymään. Hypotension tai hypoksian yhteydessä ei aina esiinny kuumetta, sillä toimenpiteet, kuten kuumetta alentavat lääkkeet tai antisytokiinihoito (esim. tosilitsumabi tai kortikosteroidit), voivat peittää sen.
 - ^c Pienivirtauksiset happiviikset ≤ 6 l/min ja suurivirtauksiset happiviikset > 6 l/min.
 - ^d Perustuu ICANS-oireyhtymän ASTCT-luokitukseen.
 - ^e Perustuu häirtävaiikutuksia koskeviin NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) -kriteereihin, versio 4.03.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää TECVAYLI-valmistetta pediatriisille potilaille multipplein myelooman hoitoon.

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Annosta ei ole tarpeen muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 5.2).

Antotapa

TECVAYLI on tarkoitettu annettavaksi vain injektiona ihon alle.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

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

Sytokiinioireyhtymä

TECVAYLI-hoitoa saaville potilaille voi ilmaantua sytokiinioireyhtymä, mukaan lukien henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia reaktioita.

Sytokiinioireyhtymän kliinisiä oireita ja löydöksiä voivat olla mm. kuume, hypoksia, vilunväristykset, hypotensio, takykardia, päänsärky ja kohonneet maksaentsyymipitoisuudet. Sytokiinioireyhtymän mahdollisesti henkeä uhkaavia komplikaatioita voivat olla sydämen toimintahäiriö, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä, neurologinen toksisuus, munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta ja disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIC-oireyhtymä).

TECVAYLI-hoito pitää aloittaa nostovaiheen hoito-ohjelman mukaisesti sytokiinioireyhtymän riskin vähentämiseksi. Ennen nostovaiheen hoito-ohjelman kutakin TECVAYLI-annosta pitää antaa sytokiinioireyhtymän riskin vähentämiseksi esilääkitys (kortikosteroideja, antihistamiinia ja kuumetta alentavia lääkkeitä) (ks. kohta 4.2).

Seuraavia potilaita pitää ohjeistaa olemaan terveydenhoitoyksikön läheisyydessä ja heitä on seurattava päivittäin 48 tunnin ajan:

- potilaat, jotka ovat saaneet TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelmassa minkä tahansa suuruisen annoksen (sytokiinioireyhtymän varalta)
- potilaat, jotka ovat saaneet TECVAYLI-hoitoa 2. asteen tai vaikeampiasteisen sytokiinioireyhtymän jälkeen.

Potilaille, joille on edellisen annoksen jälkeen ilmaantunut sytokiinioireyhtymä, pitää antaa esilääkitys ennen seuraavaa TECVAYLI-annosta.

Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan lääkäriin, jos heille ilmaantuu sytokiinioireyhtymän oireita tai löydöksiä. Potilas pitää tutkia sairaalahoidon tarpeen suhteen heti sytokiinioireyhtymän ensimmäisten oireiden ilmaantuessa. Tukihoito sekä tosilitsumabi- ja/tai kortikosteroidihoito pitää aloittaa taulukossa 4 jäljempänä esitetyn vaikeusasteen mukaan. Myelooisten kasvutekijöiden, etenkin granulositytti-makrofagikasvutekijän (GM-CSF), käyttö voi pahentaa sytokiinioireyhtymän oireita, joten niitä on vältettävä sytokiinioireyhtymän aikana. TECVAYLI-hoitoa ei pidä antaa ennen kuin sytokiinioireyhtymä häviää, kuten taulukossa 3 esitetään (ks. kohta 4.2).

Sytokiinioireyhtymän hoito

Sytokiinioireyhtymä tunnistetaan kliinisen oirekuvan perusteella. Potilaat pitää tutkia, ja kuumeen, hypoksian ja hypotension muut syyt pitää hoitaa.

Jos sytokiinioireyhtymää epäillään, TECVAYLI-hoitoa pitää siirtää, kunnes haittavaikutus häviää (ks. taulukko 3). Sytokiinioireyhtymä pitää hoitaa taulukon 4 suositusten mukaisesti. Sytokiinioireyhtymän tukihoitoa (mm. kuumetta alentavia lääkkeitä, laskimonsisäistä nestehoitoa, vasopressoreita, lisähappea) on annettava tarpeen mukaan. Laboratoriotestejä disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation (DIC-oireyhtymä), hematologisten parametrien sekä keuhkojen, sydämen, munuaisten ja maksan toiminnan seuraamiseksi pitää harkita.

Taulukko 4. Suositukset sytokiinioireyhtymän hoitoon tosilitsumabilla ja kortikosteroideilla

Vaikeusaste ^e	Oirekuva	Tosilitsumabi ^a	Kortikosteroidit ^b
1. aste	Ruumiinlämpö $\geq 38\text{ °C}^c$	Voidaan harkita	Ei oleellinen
2. aste	Ruumiinlämpö $\geq 38\text{ °C}^c$ ja joko <ul style="list-style-type: none"> hypotensio, joka korjautuu nestehoidolla eikä vaadi vasopressoreita, tai happihoidon tarve pienivirtauksisilla happiviiksillä^d tai blow-by-menetelmällä. 	Anna 8 mg/kg tosilitsumabia ^b laskimoon 1 tunnin aikana (enintään 800 mg). Toista tarvittaessa tosilitsumabin anto 8 tunnin välein, jos potilas ei vastaa laskimonsisäiseen nestehoitoon tai lisähapen lisäämiseen. Enintään 3 annosta 24 tunnin aikana; yhteensä enintään 4 annosta.	Ellei paranemista ilmene 24 tunnin kuluessa tosilitsumabihoidon antamisen aloittamisesta, anna 1 mg/kg metyyliprednisolonia laskimoon kahdesti päivässä tai 10 mg deksametasonia laskimoon 6 tunnin välein. Jatka kortisonihoitoa, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1. aste, ja lopeta hoito sen jälkeen vähentämällä lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa.
3. aste	Ruumiinlämpö $\geq 38\text{ °C}^c$ ja joko <ul style="list-style-type: none"> hypotensio, joka edellyttää yhtä vasopressoria ja mahdollisesti vasopressiinia, tai happihoidon tarve suurivirtauksisilla happiviiksillä^d, happimaskilla, varaajapussillisella maskilla tai venturimaskilla. 	Anna 8 mg/kg tosilitsumabia laskimoon 1 tunnin aikana (enintään 800 mg). Toista tarvittaessa tosilitsumabin anto 8 tunnin välein, jos potilas ei vastaa laskimonsisäiseen nestehoitoon tai lisähapen lisäämiseen. Enintään 3 annosta 24 tunnin aikana; yhteensä enintään 4 annosta.	Ellei paranemista ilmene, anna 1 mg/kg metyyliprednisolonia laskimoon kahdesti päivässä tai 10 mg deksametasonia laskimoon 6 tunnin välein. Jatka kortikosteroidihoitoa, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1. aste, ja lopeta hoito sen jälkeen vähentämällä lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa.

4. aste	Ruumiinlämpö ≥ 38 °C ^c ja joko <ul style="list-style-type: none"> hypotensio, joka edellyttää useita vasopressoreita (vasopressiini pois lukien), tai ylipainehengityshoidon tarve (esim. CPAP, BiPAP, intubaatio ja hengityskonehoito). 	Anna 8 mg/kg tosilitsumabia laskimoon 1 tunnin aikana (enintään 800 mg). Toista tarvittaessa tosilitsumabin anto 8 tunnin välein, jos potilas ei vastaa laskimonsisäiseen nestehoitoon tai lisähapen lisäämiseen. Enintään 3 annosta 24 tunnin aikana; yhteensä enintään 4 annosta.	Kuten edellä tai anna 1 000 mg metyyliiprednisolonia päivässä laskimoon 3 päivän ajan lääkärin harkinnan mukaan. Ellei paranemista ilmene tai tila huononee, harkitse vaihtoehtoisia immunosuppressanteja ^b .
---------	--	---	---

^a Ks. tarkemmat tiedot tosilitsumabin valmistetiedoista.

^b Hoida hoitoon reagoimaton sytokiinioireyhtymä hoitoyksikön toimintaohjeiden mukaisesti.

^c Liittyy sytokiinioireyhtymään. Hypotension tai hypoksian yhteydessä ei aina esiinny kuumetta, sillä toimenpiteet, kuten kuumetta alentavat lääkkeet tai antisytokiinihoito (esim. tosilitsumabi tai kortikosteroidit), voivat peittää sen.

^d Pienivirtauksiset happiviikset ≤ 6 l/min ja suurivirtauksiset happiviikset > 6 l/min.

^e Perustuu sytokiinioireyhtymän ASTCT-luokitukseen (Lee et al 2019).

Neurologinen toksisuus

TECVAYLI-hoidon jälkeen voi ilmetä vakavaa tai henkeä uhkaavaa neurologista toksisuutta, mukaan lukien ICANS-oireyhtymä (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome).

Potilaita on seurattava hoidon aikana neurologisen toksisuuden oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja hoidettava viipymättä.

Potilaita on neuvottava hakeutumaan lääkäriin, jos heille ilmaantuu neurologisen toksisuuden oireita tai löydöksiä. Potilaat on tutkittava heti neurologisen toksisuuden, mukaan lukien ICANS-oireyhtymän, ensimmäisten oireiden ilmaantuessa ja hoidettava oireiden vaikeusasteen mukaisesti. Potilaita, joille on ilmaantunut 2. asteen tai vaikeampiasteinen ICANS-oireyhtymä tai on edellisen TECVAYLI-annoksen yhteydessä ilmaantunut ensimmäistä kertaa 3. asteen ICANS-oireyhtymä, pitää neuvua olemaan terveydenhoitoyksikön läheisyydessä, ja heitä on seurattava oireiden ja löydösten havaitsemiseksi päivittäin 48 tunnin ajan.

ICANS-oireyhtymän ja muun neurologisen toksisuuden yhteydessä TECVAYLI-hoito on keskeytettävä taulukon 3 mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Potilaita on neuvottava ICANS-oireyhtymän mahdollisuuden vuoksi olemaan ajamatta ajoneuvoa ja käyttämättä raskaita koneita TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelman aikana ja 48 tunnin ajan TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelman päättymisen jälkeen sekä silloin, jos ilmaantuu uusia neurologisia oireita (ks. kohta 4.7).

Neurologisen toksisuuden hoito

Neurologisen toksisuuden, mukaan lukien ICANS-oireyhtymän, ensimmäisten oireiden ilmetessä on harkittava neurologista tutkimusta. Neurologisten oireiden muut syyt pitää sulkea pois. TECVAYLI-hoitoa pitää siirtää, kunnes haittavaikutus häviää (ks. taulukko 3). Vaikea-asteisen tai henkeä uhkaavan neurologisen toksisuuden yhteydessä potilas pitää ottaa tehohoitoon ja hänelle pitää antaa tukihoitoa. Neurologisen toksisuuden (esim. ICANS-oireyhtymän, johon voi liittyä samanaikainen sytokiinioireyhtymä) yleiset hoito-ohjeet ovat tiivistelmänä taulukossa 5.

Taulukko 5. ICANS-oireyhtymän hoito-ohjeet

Vaikeus aste	Oirekuva ^a	Samanaikainen sytokiinioireyhtymä	Ei samanaikaista sytokiinioireyhtymää
1. aste	ICE-pisteet 7–9 ^b tai alentunut tajunnantaso ^c : herää spontaanisti.	Sytokiinioireyhtymän hoito taulukon 4 mukaisesti. Seuraa neurologisia oireita ja harkitse neurologista konsultaatiota ja tutkimusta lääkärin harkinnan mukaan.	Seuraa neurologisia oireita ja harkitse neurologista konsultaatiota ja tutkimusta lääkärin harkinnan mukaan.
		Harkitse kouristuskohtausten estohoitoon ei-sedatoivia kouristuksia estäviä lääkevalmisteita (esim. levetirasetamia).	
2. aste	ICE-pisteet 3–6 ^b tai alentunut tajunnantaso ^c : herää puhuteltaessa.	Anna tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän hoitoon taulukon 4 mukaisesti. Ellei paranemista ilmene tosilitsumabihoiton aloituksen jälkeen, anna 10 mg deksametasonia ^d laskimoon 6 tunnin välein, jos potilas ei käytä jo ennestään muuta kortikosteroidilääkitystä. Jatka deksametasonihoitoa, kunnes vaikeusaste lievenee 1. asteeseen tai lievemmäksi, ja lopeta hoito sitten annosta vähitellen pienentämällä.	Anna 10 mg deksametasonia ^d laskimoon 6 tunnin välein. Jatka deksametasonihoitoa, kunnes vaikeusaste lievenee 1. asteeseen tai lievemmäksi, ja lopeta hoito sitten annosta vähitellen pienentämällä.
		Harkitse kouristuskohtausten estohoitoon ei-sedatoivia kouristuksia estäviä lääkevalmisteita (esim. levetirasetamia). Harkitse tarvittaessa neurologista konsultaatiota ja muiden erikoislääkärien tekemiä lisätutkimuksia.	
3. aste	ICE-pisteet 0–2 ^b tai alentunut tajunnantaso ^c : herää vain kosketuksesta tai kouristuskohtauksia ^c joko <ul style="list-style-type: none"> • mikä tahansa kliininen kohta (fokaalinen tai yleistynyt), joka häviää nopeasti tai • EEG:ssä (aivosähköttutkimuksessa) näkyvä ei-kouristuksellinen kohta, joka häviää interventiolla tai kohonnut kallonsisäinen paine; neurokuvantamisessa ^c näkyvä fokaalinen/paikallinen turvotus.	Anna tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän hoitoon taulukon 4 mukaisesti. Anna ensimmäisen tosilitsumabiannoksen yhteydessä lisäksi 10 mg deksametasonia ^d laskimoon ja toista annos 6 tunnin välein. Jatka deksametasonihoitoa, kunnes vaikeusaste lievenee 1. asteeseen tai lievemmäksi, ja lopeta hoito sitten annosta vähitellen pienentämällä.	Anna 10 mg deksametasonia ^d laskimoon 6 tunnin välein. Jatka deksametasonihoitoa, kunnes vaikeusaste lievenee 1. asteeseen tai lievemmäksi, ja lopeta hoito sitten annosta vähitellen pienentämällä.
		Harkitse kouristuskohtausten estohoitoon ei-sedatoivia kouristuksia estäviä lääkevalmisteita (esim. levetirasetamia). Harkitse tarvittaessa neurologista konsultaatiota ja muiden erikoislääkärien tekemiä lisätutkimuksia.	

4. aste	<p>ICE-pisteet 0^b</p> <p>tai alentunut tajunnantaso^c joko</p> <ul style="list-style-type: none"> • potilas ei ole heräteltävissä tai herättämiseen vaaditaan voimakasta tai toistuvaa kosketusta tai • horrostila tai kooma tai kouristuskohtauksia^c joko • henkeä uhkaava pitkittyvä kouristus (> 5 minuuttia) tai • toistuvia kliinisiä tai sähköisiä kohtauksia ilman paluuta lähtötasolle kohtausten välissä tai <p>motorisia löydöksiä^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • syvä fokaalinen motorinen heikkous, kuten hemipareesi tai parapareesi tai <p>kohonnut kallonsisäinen paine / aivoturvotus^c, johon liittyy esim. seuraavia oireita/löydöksiä:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neurokuvantamisessa näkyvä diffuusi aivoturvotus tai • deserebraatio- tai dekortikaatorigiditeetti tai • kuudennen aivohermon halvaus tai • papilledema tai • Cushingin triadi. 	<p>Anna tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän hoitoon taulukon 4 mukaisesti.</p> <p>Kuten edellä tai harkitse metyyliprednisolonin antoa laskimoon annoksena 1 000 mg/vrk ensimmäisen tosilitsumabiannoksen kanssa, ja jatka metyyliprednisolonin antoa laskimoon annoksena 1 000 mg/vrk vielä vähintään 2 päivän ajan.</p> <p>Harkitse kouristuskohtausten estohoitoon ei-sedatoivia kouristuksia estäviä lääkevalmisteita (esim. levetirasetaamia). Harkitse tarvittaessa neurologista konsultaatiota ja muiden erikoislääkärien tekemiä lisätutkimuksia. Jos potilaalla on kohonnut kallonsisäinen paine / aivoturvotus, ks. hoito hoitoyksikön toimintaohjeiden mukaisesti.</p>	<p>Kuten edellä tai harkitse metyyliprednisolonin antoa laskimoon annoksena 1 000 mg/vrk 3 päivän ajan; jos paranemista tapahtuu, hoida kuten edellä.</p>
---------	--	---	---

^a Hoito määräytyy sellaisen vaikeimman tapahtuman mukaan, jolle ei ole muuta syytä.

^b Jos potilas on herätettävissä ja ICE (immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä enkefalopatia [Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy]) -arviointi on mahdollista tehdä, arvioi: **Orientoituminen** (orientoituu vuoteen, kuukauteen, kaupunkiin, sairaalaan = 4 pistettä); **Nimeäminen** (nimeää/osoittaa 3 esinettä, esim. osoittaa kelloa, kynää, nappia = 3 pistettä); **Käskeyden noudattaminen** (esim. ”Näytä minulle 2 sormea” tai ”Sulje silmäsi ja työnnä kielesi ulos suusta” = 1 piste); **Kirjoittaminen** (kykenee kirjoittamaan tavanomaisen virkkeen = 1 piste) ja **Tarkkaavuus** (laskee sadasta taaksepäin kymmenen numeron välein = 1 piste). Jos potilas ei ole herätettävissä eikä ICE-arviointia voida tehdä (4. asteen ICANS) = 0 pistettä.

^c Ei ole muuta syytä.

^d Kaikki deksametasonin antoa koskevat viittaukset koskevat deksametasonia tai vastaavaa.

Infektiot

TECVAYLI-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu vaikea-asteisia, henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtaneita infektioita (ks. kohta 4.8). TECVAYLI-hoidon aikana on ilmennyt uusia virusinfektioita tai virusinfektion uudelleenaktivoitumista. TECVAYLI-hoidon aikana on ilmennyt myös progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML).

Potilaita on seurattava infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ennen TECVAYLI-hoitoa ja hoidon aikana, ja infektiot on hoidettava asianmukaisesti. Mikrobilääkkeitä on annettava estolääkityksenä paikallisen hoitoyksikön toimintaohjeiden mukaisesti.

Potilaille, joilla on aktiivinen infektio, ei pidä antaa TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelmaa. Seuraavien TECVAYLI-annosten antoa pitää siirtää taulukon 3 mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Hepatiitti B -viruksen reaktivaatio

B-solutoimintaa estäviä lääkevalmisteita saaneilla potilailla voi esiintyä hepatiitti B -viruksen reaktivaatiota, mikä voi joissakin tapauksissa johtaa fulminanttiin hepatiittiin, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan.

Potilaita, joiden on todettu serologisesti olevan hepatiitti B -viruspositiivisia, pitää seurata hepatiitti B -viruksen reaktivaation kliinisiä ja laboratoriolöydöksiä TECVAYLI-hoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan TECVAYLI-hoidon päättymisen jälkeen.

Jos hepatiitti B -viruksen reaktivaatio todetaan TECVAYLI-hoidon aikana, TECVAYLI-hoitoa pitää siirtää taulukon 3 mukaisesti ja potilasta pitää hoitaa paikallisen hoitoyksikön toimintaohjeiden mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Hypogammaglobulinemia

TECVAYLI-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu hypogammaglobulinemiaa (ks. kohta 4.8).

Immunoglobuliinien pitoisuuksia pitää seurata TECVAYLI-hoidon aikana. 39 % potilaista sai hypogammaglobulinemian hoitoon immunoglobuliinihoitoa laskimoon tai ihon alle. Potilaita pitää hoitaa paikallisen hoitoyksikön toimintaohjeiden mukaisesti, mukaan lukien infektioita koskeviin varotoimiin, antibiootti- ja viruslääke-estohoitoon ja immunoglobuliinikorvaushoitoon liittyvät toimintaohjeet.

Rokotteet

Immuunivaste rokotteisiin voi olla heikentynyt TECVAYLI-hoidon aikana.

Eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla aikaansaadun immunisaation turvallisuutta TECVAYLI-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Rokottaminen eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla ei ole suositeltavaa vähintään 4 viikkoon ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana eikä vähintään 4 viikkoon hoidon jälkeen.

Neutropenia

TECVAYLI-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa (ks. kohta 4.8).

Täydellistä verenkuvaa pitää seurata lähtötilanteessa ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Tukihoidon pitää antaa paikallisen hoitoyksikön toimintaohjeiden mukaisesti.

Neutropeenisiä potilaita pitää seurata infektioiden oireiden havaitsemiseksi.

TECVAYLI-hoitoa pitää siirtää taulukon 3 mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

TECVAYLI-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

TECVAYLI-hoidon aloittamiseen liittyvä sytokiinin alkuvaiheen vapautuminen voi suppressoida CYP450-entsyymejä. Yhteisvaikutusten riski on oletettavasti suurin TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelman aloittamisesta siihen saakka, kun ensimmäisestä ylläpitoannoksesta on kulunut 7 päivää, tai sytokiinioireyhtymätapahtuman aikana. Potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti kapean terapeuttisen indeksin CYP450:n substraatteja, pitää seurata tänä ajanjaksona toksisuutta ja lääkeainepitoisuuksia (esim. siklosporiini). Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen annosta pitää tarvittaessa muuttaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehille ja naisille

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää varmistaa raskausstatus ennen TECVAYLI-hoidon aloittamista.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan viimeisen TECVAYLI-annoksen jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa miespotilaat, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, käyttivät tehokasta ehkäisyä hoidon ajan ja kolmen kuukauden ajan viimeisen teklistamabiannoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja teklistamabin käytöstä raskaana oleville naisille eikä eläimiä koskevia tietoja teklistamabista raskaudelle aiheutuvan riskin arvioimiseksi. Ihmisen IgG:n tiedetään läpäisevän istukan ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen. Sen vuoksi teklistamabi, joka on humanisoitu IgG4-pohjainen vasta-aine, voi siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön. TECVAYLI-valmistetta ei suositella raskaana oleville naisille. TECVAYLI-valmisteseen liittyy hypogammaglobulinemiaa, joten TECVAYLI-hoitoa saaneen äidin vastasyntyneen vauvan immunoglobuliinipitoisuuden tutkimista pitää harkita.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö teklistamabi ihmisen rintamaitoon tai eläinten maitoon tai vaikuttaako se rintaruokittuun vauvaan tai maidontuotantoon. TECVAYLI-valmisteesta voi aiheutua vakavia haittavaikutuksia rintaruokituille vauvoille, joten potilaita pitää neuvoa olemaan imettämättä TECVAYLI-hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Teklistamabin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Teklistamabin vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole selvitetty eläinkokeiden avulla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

TECVAYLI-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

TECVAYLI-hoitoa saavilla potilailla on ICANS-oireyhtymän mahdollisuuden vuoksi alentuneen tajunnantason riski (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää neuvoa välttämään ajoneuvon ajamista ja raskaiden tai mahdollisesti vaarallisten koneiden käyttämistä TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelman aikana ja 48 tunnin ajan nostovaiheen hoito-ohjelman päättymisen jälkeen sekä uusien neurologisten oireiden (taulukko 1) ilmaantuessa (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia olivat hypogammaglobulinemia (75 %), sytokiinioireyhtymä (72 %), neutropenia (71 %), anemia (55 %), luuston ja lihasten kipu (52 %), uupumus (41 %), trombosytopenia (40 %), injektiokohdan reaktio (38 %), ylähengitysteiden infektio (37 %), lymfopenia (35 %), ripuli (28 %), keuhkokuume (28 %), pahoinvointi (27 %), kuume (27 %), päänsärky (24 %), yskä (24 %), ummetus (21 %) ja kipu (21 %).

Vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien keuhkokuume (16 %), COVID-19-koronavirusinfektio (15 %), sytokiinioireyhtymä (8 %), sepsis (7 %), kuume (5 %), luuston ja lihasten kipu (5 %), akuutti munuaisvaurio (4,8 %), ripuli (3,0 %), ihonalaisen sidekudoksen tulehdus (2,4 %), hypoksia (2,4 %), kuumeinen neutropenia (2,4 %) ja enkefalopatia (2,4 %), raportoitiin 65 %:lla TECVAYLI-hoitoa saaneista potilaista.

Haittavaikutustaulukko

TECVAYLI-valmisteen turvallisuutta koskevia tietoja arvioitiin MajesTEC-1-tutkimuksessa, jossa oli mukana 165 multippelia myeloomaa sairastavaa aikuispotilasta, jotka saivat monoterapiana suositellun TECVAYLI-hoito-ohjelman. TECVAYLI-hoidon keston mediaani oli 8,5 (vaihteluväli 0,2–24,4) kuukautta.

Taulukossa 6 esitetään tiivistelmä TECVAYLI-valmistetta saaneilla potilailla raportoiduista haittavaikutuksista. TECVAYLI-valmisteen turvallisuutta koskevia tietoja arvioitiin myös koko hoitoa saaneessa potilasjoukossa (N = 302), eikä muita haittavaikutuksia tunnistettu.

Kliinisten tutkimusten aikana havaitut haittavaikutukset luetellaan jäljempänä esiintyvyyssuokittain. Esiintyvyyssuokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyssuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6. Haittavaikutukset MajesTEC-1-tutkimuksessa TECVAYLI-hoitoa suositeltuina annoksina monoterapiana saaneilla multipplellä myeloomaa sairastavilla potilailla

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys (kaikki vaikeusasteet)	N = 165	
			n (%)	
			Kaikki vaikeusasteet	3. tai 4. aste
Infektiot	Keuhkokuume ¹	Hyvin yleinen	46 (28 %)	32 (19 %)
	Sepsis ²	Yleinen	13 (7,9 %)	11 (6,7 %)
	COVID-19-koronavirus- infektio ³	Hyvin yleinen	30 (18 %)	20 (12 %)
	Ylähengitysteiden infektio ⁴	Hyvin yleinen	61 (37 %)	4 (2,4 %)
	Ihonalaisen sidekudoksen tulehdus	Yleinen	7 (4,2 %)	5 (3,0 %)
Veri ja imukudos	Neutropenia	Hyvin yleinen	117 (71 %)	106 (64 %)
	Kuumeinen neutropenia	Yleinen	6 (3,6 %)	5 (3,0 %)
	Trombosytopenia	Hyvin yleinen	66 (40 %)	35 (21 %)
	Lymfopenia	Hyvin yleinen	57 (35 %)	54 (33 %)
	Anemia ⁵	Hyvin yleinen	90 (55 %)	61 (37 %)
	Leukopenia	Hyvin yleinen	29 (18 %)	12 (7,3 %)
	Hypofibrinogenemia	Yleinen	16 (9,7 %)	2 (1,2 %)
Immuunijärjestelmä	Sytokiini-oireyhtymä	Hyvin yleinen	119 (72 %)	1 (0,6 %)
	Hypogammaglobulinemia ⁶	Hyvin yleinen	123 (75 %)	3 (1,8 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperamylasemia	Yleinen	6 (3,6 %)	4 (2,4 %)
	Hyperkalemia	Yleinen	8 (4,8 %)	2 (1,2 %)
	Hyperkalsemia	Hyvin yleinen	19 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hyponatremia	Yleinen	13 (7,9 %)	8 (4,8 %)
	Hypokalemia	Hyvin yleinen	23 (14 %)	8 (4,8 %)
	Hypokalsemia	Yleinen	12 (7,3 %)	0
	Hypofosfatemia	Hyvin yleinen	20 (12 %)	10 (6,1 %)
	Hypoalbuminemia	Yleinen	4 (2,4 %)	1 (0,6 %)
	Hypomagnesemia	Hyvin yleinen	22 (13 %)	0
	Vähentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	20 (12 %)	1 (0,6 %)
Hermosto	ICANS-oireyhtymä	Yleinen	5 (3,0 %)	0
	Enkefalopatia ⁷	Yleinen	16 (9,7 %)	0
	Perifeerinen neuropatia ⁸	Hyvin yleinen	26 (16 %)	1 (0,6 %)
	Päänsärky	Hyvin yleinen	39 (24 %)	1 (0,6 %)
Verisuonisto	Verenvuodot ⁹	Hyvin yleinen	20 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hypertensio ¹⁰	Hyvin yleinen	21 (13 %)	9 (5,5 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hypoksia	Yleinen	16 (9,7 %)	6 (3,6 %)
	Hengenahdistus ¹¹	Hyvin yleinen	22 (13 %)	3 (1,8 %)
	Yskä ¹²	Hyvin yleinen	39 (24 %)	0
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen	47 (28 %)	6 (3,6 %)
	Oksentelu	Hyvin yleinen	21 (13 %)	1 (0,6 %)
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Ummetus	Hyvin yleinen	34 (21 %)	0
Luusto, lihakset ja sidekudos	Luuston ja lihasten kipu ¹³	Hyvin yleinen	85 (52 %)	14 (8,5 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Hyvin yleinen	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Pistoskohdan reaktiot ¹⁴	Hyvin yleinen	62 (38 %)	1 (0,6 %)
	Kipu ¹⁵	Hyvin yleinen	34 (21 %)	3 (1,8 %)
	Turvotus ¹⁶	Hyvin yleinen	23 (14 %)	0
	Uupumus ¹⁷	Hyvin yleinen	67 (41 %)	5 (3,0 %)

Tutkimukset	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	Yleinen	9 (5,5 %)	0
	Kohonnut transaminaasipitoisuus ¹⁸	Yleinen	16 (9,7 %)	4 (2,4 %)
	Suurentunut lipaasipitoisuus	Yleinen	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)
	Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus	Hyvin yleinen	18 (11 %)	3 (1,8 %)
	Suurentunut gammaglutamyyli-transferaasipitoisuus	Yleinen	16 (9,7 %)	5 (3,0 %)
	Pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika	Yleinen	13 (7,9 %)	2 (1,2 %)
	Suurentunut INR-arvo	Yleinen	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)

Haittavaikutukset on koodattu MedDRA-version 24.0 mukaisesti.

Huom.: Tulos sisältää sytokiinioireyhtymän ja ICANS-oireyhtymän diagnoosit; sytokiinioireyhtymän ja ICANS-oireyhtymän oireita ei ole otettu mukaan.

- ¹ Keuhkokuume käsittää seuraavat: enterobakteerin aiheuttama keuhkokuume, alahengitysteiden infektio, alahengitysteiden virusinfektio, metapneumoviruksen aiheuttama keuhkokuume, *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume, adenoviruksen aiheuttama keuhkokuume, bakteerin aiheuttama keuhkokuume, *Klebsiella pneumoniae* aiheuttama keuhkokuume, *Moraxella*-bakteerin aiheuttama keuhkokuume, pneumokokin aiheuttama keuhkokuume, *Pseudomonas*-bakteerin aiheuttama keuhkokuume, RS-viruksen aiheuttama keuhkokuume, stafylokokin aiheuttama keuhkokuume ja viruksen aiheuttama keuhkokuume.
- ² Sepsis käsittää seuraavat: bakteremia, meningokokin aiheuttama sepsis, neutropeeninen sepsis, *Pseudomonas*-endotoksiinin aiheuttama bakteremia, *Pseudomonas*-endotoksiinin aiheuttama sepsis, sepsis ja stafylokokin aiheuttama bakteremia.
- ³ COVID-19-koronavirusinfektio käsittää seuraavat: oireeton COVID-19-koronavirusinfektio ja COVID-19-koronavirusinfektio.
- ⁴ Ylähengitysteiden infektio käsittää seuraavat: keuhkoputkitulehdus, nenänielun tulehdus, nielutulehdus, hengitysteiden infektio, hengitysteiden bakteeri-infektio, nuha, rinovirusinfektio, sivuontelotulehdus, henkitorvitulehdus, ylähengitysteiden infektio ja ylähengitysteiden virusinfektio.
- ⁵ Anemia käsittää seuraavat: anemia, raudanpuute ja raudanpuuteanemia.
- ⁶ Hypogammaglobulinemia käsittää potilaat, joilla on haittavaikutuksena hypogammaglobulinemia, hypoglobulinemia, pienentynyt immunoglobuliinien pitoisuus, ja/tai potilaat, joiden laboratoriossa määritetty IgG-pitoisuus on teklitamabihoidon jälkeen alle 0,5 g/l.
- ⁷ Enkefalopatia käsittää seuraavat: sekavuustila, alentunut tajunnantaso, letargia, muistamattomuus ja uneliaisuus.
- ⁸ Perifeerinen neuropatia käsittää seuraavat: dysestesia, hypestesia, suun hypestesia, neuralgia, parestesiat, suun parestesiat, perifeerinen sensorinen neuropatia ja iskiasoireyhtymä.
- ⁹ Verenvuoto sisältää seuraavat: sidekalvon verenvuoto, nenäverenvuoto, hematooma, verivirtsaisuus, hemoperitoneum, peräpukamiin liittyvä verenvuoto, maha-suolikanavan alaosan verenvuoto, meleena, suun verenvuoto ja kovakalvonalainen verihyytymä.
- ¹⁰ Hypertensio käsittää seuraavat: essentiaalinen hypertensio ja hypertensio.
- ¹¹ Hengenahdistus käsittää seuraavat: akuutti hengityksen vajaatoiminta, hengenahdistus ja rasisushengenahdistus.
- ¹² Yskä käsittää seuraavat: allerginen yskä, yskä, limaa tuottava yskä ja ylähengitystieperäinen yskäoire.
- ¹³ Luuston ja lihasten kipu käsittää seuraavat: nivelkipu, selkäkipu, luukipu, rintakehän luuston ja lihasten kipu, luuston ja lihasten kipu, lihaskipu, niskakipu ja raajojen kipu.
- ¹⁴ Injektiokohdan reaktiot käsittävät seuraavat: injektiokohdan mustelma, injektiokohdan ihonalaisen sidekudoksen tulehdus, injektiokohdan epämieluisat tuntemukset, injektiokohdan punoitus, injektiokohdan hematooma, injektiokohdan kovettuma, injektiokohdan inflammaatio, injektiokohdan turvotus, injektiokohdan kutina, injektiokohdan ihottuma, injektiokohdan reaktio ja injektiokohdan turpoaminen.
- ¹⁵ Kipu käsittää seuraavat: korvakipu, kylkikipu, nivuskipu, ei-sydänperäinen kipu rintakehässä, suunielun kipu, kipu, leukojen kipu, hammassärky ja kasvaimen kipu.
- ¹⁶ Turvotus käsittää seuraavat: kasvojen turvotus, nesteylikuormitus, raajojen turvotus ja raajojen turpoaminen.
- ¹⁷ Uupumus käsittää seuraavat: voimattomuus, uupumus ja huonovointisuus.
- ¹⁸ Kohonnut transaminaasipitoisuus käsittää seuraavat: suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinioireyhtymä

Sytokiinioireyhtymää raportoitiin MajesTEC-1-tutkimuksessa (N = 165) TECVAYLI-hoidon jälkeen 72 %:lla potilaista. Kolmannekselle (33 %) potilaista ilmaantui useampi kuin yksi sytokiinioireyhtymätapahtuma. Sytokiinioireyhtymä ilmaantui useimmille potilaille 1. nostovaiheen annoksen jälkeen (44 %), 2. nostovaiheen annoksen jälkeen (35 %) tai ensimmäisen ylläpitoannoksen jälkeen (24 %). Alle 3 %:lla potilaista sytokiinioireyhtymä ilmaantui ensimmäistä kertaa myöhempien TECVAYLI-annosten jälkeen. Sytokiinioireyhtymätapahtumien vaikeusaste oli 1. aste (50 %), 2. aste (21 %) tai 3. aste (0,6 %). Sytokiinioireyhtymän ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 2 (vaihteluväli 1–6) päivää viimeisimmän annoksen jälkeen ja sen kestoajan mediaani oli 2 (vaihteluväli 1–9) päivää.

Yleisimmät sytokiinioireyhtymään liittyneet oireet ja löydökset olivat kuume (72 %), hypoksia (13 %), vilunväristykset (12 %), hypotensio (12 %), sinustakykardia (7 %), päänsärky (7 %) ja kohonnut maksaentsyymien pitoisuus (kohonnut aspartaattiaminotransferaasin ja alaniiniaminotransferaasin pitoisuus) (kumpikin 3,6 %).

Sytokiinioireyhtymän hoitoon käytettiin MajesTEC-1-tutkimuksessa tosilitsumabia, kortikosteroideja ja tosilitsumabia yhdistelmänä kortikosteroidien kanssa; näitä käytettiin 32 %:ssa (tosilitsumabi), 11 %:ssa (kortikosteroidit) ja 3 %:ssa (tosilitsumabin ja kortikosteroidien yhdistelmä) sytokiinioireyhtymätapahtumista.

Neurologinen toksisuus

Neurologiseen toksisuuteen liittyviä tapahtumia raportoitiin MajesTEC-1-tutkimuksessa (N = 165) 15 %:lla TECVAYLI-hoitoa saaneista potilaista. Neurologiseen toksisuuteen liittyneiden tapahtumien vaikeusaste oli 1. aste (8,5 %), 2. aste (5,5 %) tai 4. aste (< 1 %). Yleisimmin raportoitu neurologiseen toksisuuteen liittynyt tapahtuma oli päänsärky (8 %).

ICANS-oireyhtymää raportoitiin 3 %:lla potilaista, jotka saivat TECVAYLI-valmistetta suositeltuna annoksena. Yleisimmin raportoidut ICANS-oireyhtymän kliiniset ilmenemismuodot olivat sekavuustila (1,2 %) ja dysgrafia (1,2 %). Neurologinen toksisuus voi ilmetä samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa, sytokiinioireyhtymän hävittyä tai ilman sytokiinioireyhtymää. Seitsemän ICANS-tapahtumaa yhdeksästä (78 %) ilmeni samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa (sytokiinioireyhtymän aikana tai 7 päivän kuluessa sen häviämisestä). ICANS-oireyhtymän ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 4 (vaihteluväli 2–5) päivää viimeisimmän annoksen jälkeen ja sen kestoajan mediaani oli 3 (vaihteluväli 1–20) päivää.

Immunogeenisuus

Teklistamabimonoterapiaa MajesTEC-1-tutkimuksessa ihon alle saaneilta potilailta (N = 238) tutkittiin teklistamabin vasta-aineet immunokemiallisella elektrokemiluminometrialla (electrochemiluminescence-based immunoassay, ECLIA). Yhdelle tutkittavalle (0,4 %) kehittyi teklistamabia neutraloivia vasta-aineita (matala titteri).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Teklistamabin suurinta siedettyä annosta ei ole määritetty. Kliinisissä tutkimuksissa annetut annokset ovat olleet enimmillään 6 mg/kg.

Hoito

Yliannoksen yhteydessä potilasta pitää seurata haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja oireiden asianmukainen hoito pitää aloittaa välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: {ryhmä}, ATC-koodi: ei vielä määritelty

Vaikutusmekanismi

Teklistamabi on kaksoisspesifinen, kokonainen IgG4-PAA-vasta-aine, joka kohdentuu T-solujen pinnalla ilmentyvään CD3-reseptoriin ja B-solujen kypsymisantigeeniin (BCMA), joka ilmentyy pahanlaatuisten B-linjan myeloomasolujen pinnalla sekä myöhäisvaiheen B-soluissa ja plasmasoluissa. Teklistamabi kykenee kahden sitoutumiskohtansa vuoksi vetämään CD3⁺ T-soluja BCMA⁺-solujen läheisyyteen, jolloin T-solut aktivoituvat, mistä aiheutuu BCMA⁺-solujen lyysi ja kuolema; nämä tapahtuvat erittyneen perforiinin sekä sytotoksisten T-solujen sekretoriisiin vesikkeleihin varastoituneiden eri grantsyymien välityksellä. Tämä vaikutus ilmenee T-solureseptorien spesifisyydestä riippumatta tai antigeenia esittelevien solujen pinnalla olevista luokan 1 MHC-molekyyleistä (*major histocompatibility complex*) huolimatta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ensimmäisen hoitokuukauden aikana havaittiin T-solujen aktivaatio, T-solujen uudelleenjakautuminen, B-solujen väheneminen ja seerumin sytokiinien induktio.

Kuukauden teklistamabihoidon aikana liukoinen BCMA oli vähentynyt valtaosalla vasteen saaneista, ja liukoisen BCMA:n havaittiin vähentyneen enemmän tutkittavilla, joilla vaste teklistamabille oli suurempi.

Kliininen teho ja turvallisuus

TECVAYLI-monoterapian tehoa arvioitiin relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta multipplelia myeloomaa sairastavilla potilailla avoimessa, yhden hoitoryhmän vaiheen 1/2 monikeskustutkimuksessa (MajesTEC-1). Tutkimuksessa oli mukana potilaita, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään kolmea hoitoa, mukaan lukien jotakin proteasomin estäjää, jotakin immunomodulatiivista ainetta ja jotakin CD38:n monoklonaalista vasta-ainetta. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli ollut jokin seuraavista: aivohalvaus tai kouristuskohtaus edeltäneiden 6 kuukauden aikana, ECOG-toimintakykyluokka (Eastern Cooperative Oncology Group performance score) ≥ 2 , plasmamoluleukemia, multipplelin myelooman tiedossa oleva aktiivinen leviäminen keskushermostoon tai kliinisiä oireita aivokalvoin leviämisestä tai aktiivinen tai dokumentoitu aiempi autoimmuunisairaus, lukuun ottamatta vitiligoa, tyypin 1 diabetesta ja aiempaa kilpirauhasen autoimmuunitulehdusta.

Potilaat saivat alkuvaiheessa TECVAYLI-valmistetta nostovaiheen annoksina 0,06 mg/kg ja 0,3 mg/kg ihon alle ja sen jälkeen TECVAYLI-ylläpitoannoksia 1,5 mg/kg ihon alle viikoittain, kunnes sairaus eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä (ks. kohta 4.2).

1. nostovaiheen annoksen ja 2. nostovaiheen annoksen välisen ajan mediaani oli 2,9 (vaihteluväli 2–7) päivää. 2. nostovaiheen annoksen ja ensimmäisen ylläpitoannoksen välisen ajan mediaani oli 3,1 (vaihteluväli 2–9) päivää. Potilaat olivat sairaalassa seurannassa vähintään 48 tuntia TECVAYLI-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelman kunkin annoksen jälkeen.

Tehoa koskevassa potilasjoukossa oli 165 potilasta. Iän mediaani oli 64 (vaihteluväli 33–84) vuotta, ja tutkittavista 15 % oli ≥ 75 -vuotiaita, 58 % oli miehiä, 81 % oli valkoihoisia, 13 % oli mustaihoisia ja 2 % oli aasialaisia. ISS (International Staging System) -levinneisyysluokka tutkimukseen mukaan tullessa oli 52 %:lla luokka I, 35 %:lla luokka II ja 12 %:lla luokka III. Korkean riskin sytogenetiikka eli del(17p), t(4;14) tai t(14; 16) todettiin 26 %:lla potilaista. Seitsemällätoista prosentilla potilaista oli ekstramedullaarisia plasmasytoomia.

Multipppelin myelooman diagnoosin saamisesta tutkimukseen mukaan tuloon kuluneen ajan mediaani oli 6 (vaihteluväli 0,8–22,7) vuotta. Aiempien hoitojen lukumäärän mediaani oli 5 (vaihteluväli 2–14), ja 23 % potilaista oli saanut kolme aiempaa hoitoa. Kahdeksankymmentäkaksi prosenttia potilaista oli saanut aiemmin autologisen kantasolusiirron, ja 4,8 % potilaista oli saanut aiemmin allogeenisen siirron. Seitsemänkymmentäkahdeksan prosenttia potilaista oli reagoimattomia kolmeen lääkeriikseen (reagoimaton proteasomin estäjään, immunomodulaatiiviseen aineeseen ja CD38:n monoklonaaliseen vasta-aineeseen).

Tehoa koskevat tulokset perustuivat kokonaisvastelukuun, jonka riippumaton arviointikomitea määrittäi IMWG:n (International Myeloma Working Group) vuoden 2016 kriteerien perusteella (ks. taulukko 7).

Taulukko 7. Tehoa koskevat tulokset MajesTEC-1-tutkimuksessa

	Kaikki hoidetut (N = 165)
Kokonaisvasteluku (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n (%)	104 (63,0 %)
95 %:n luottamusväli (%)	(55,2; 70,4 %)
Täydellinen vaste lisäehdoin (<i>stringent complete response, sCR</i>)	54 (32,7 %)
Täydellinen vaste (<i>complete response, CR</i>)	11 (6,7 %)
Erittäin hyvä osittainen vaste (<i>very good partial response, VGPR</i>)	32 (19,4 %)
Osittainen vaste (<i>partial response, PR</i>)	7 (4,2 %)
Vasteen kesto (duration of response, DOR) (kuukautta)	
Vasteen saaneita, lkm	104
Vasteen kesto (kuukautta): mediaani (95 %:n luottamusväli)	18,4 (14,9; NE) ¹
Ensimmäiseen vasteeseen kulunut aika (kuukautta)	
Vasteen saaneita, lkm	104
Mediaani	1,2
Vaihteluväli	(0,2; 5,5)
MRD-negatiivisuusluku²: kaikki hoidetut potilaat, n (%) [N = 165]	44 (26,7 %)
95 %:n luottamusväli (%)	(20,1; 34,1 %)
MRD-negatiivisuusluku^{2,3}: potilaat, joilla täydellinen vaste tai täydellinen vaste lisäehdoin, n (%) [N = 65]	30 (46,2 %)
95 %:n luottamusväli (%)	(33,7; 59,0 %)

¹ NE = ei arvioitavissa (*not estimable*)

² MRD-negatiivisuusluvuksi määriteltiin niiden osallistujien osuus, jotka olivat MRD-negatiivisia (10^{-5}) jossakin aikapisteessä ensimmäisen annoksen jälkeen ja ennen sairauden etenemistä tai seuraavaa myeloomahoitoa.

³ Huomioitu vain MRD:n arviot (testauksen raja-arvo 10^{-5}) 3 kuukauden kuluessa täydellisen vasteen / täydellisen vasteen lisäehdoin saamisesta kuolemaan / sairauden etenemiseen / seuraavaan hoitoon (eksklusiivinen) saakka.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset TECVAYLI-valmisteen käytöstä multipppelin myelooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Ihon alle annetun teklistamabin farmakokinetiikka oli suunnilleen suhteessa annokseen annosvälillä 0,08–3 mg/kg (0,05–2,0 kertaa suositeltu annos). Annettaessa teklistamabia viikoittain ihon alle keskimääräinen kertymissuhde vakaassa tilassa (perustuu 7. viikoittaiseen ylläpitoannokseen) oli C_{max} -arvon osalta 2,71-kertainen ja AUC_{tau} -arvon osalta 3,05-kertainen. Teklistamabin hyötyosuuden keskiarvo oli ihon alle annettaessa 69 % laskimoon tapahtuvaan antoon verrattuna.

Teklistamabin farmakokineettiset parametrit 1. ja 7. suositellun ylläpitoannoksen 1,5 mg/kg jälkeen esitetään taulukossa 8.

Taulukko 8. Teklistamabin farmakokineettiset parametrit MajesTEC-1-tutkimuksessa ensimmäisen ja seitsemännen suositellun ylläpitoannoksen (1,5 mg/kg) jälkeen relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla

Farmakokineettiset parametrit	1. ylläpitoannos 1,5 mg/kg	7. ylläpitoannos 1,5 mg/kg (vakaa tila)
T_{max} (tuntia)	72,0 (45,8–193) (n = 40)	48,9 (0,0–166) (n = 15)
C_{max} (mikrog/ml)	8,74 ± 3,65 (n = 40)	25,3 ± 11,1 (n = 15)
C_{trough} (mikrog/ml)	7,67 ± 3,52 (n = 38)	22,1 ± 10,9 (n = 27)
AUC_{tau} (mikrog·h/ml)	1 169 ± 481 (n = 38)	3 905 ± 1 748 (n = 13)

T_{max} = C_{max} -arvon saavuttamiseen kulunut aika; C_{max} = seerumissa havaittu suurin teklistamabipitoisuus; C_{trough} = seerumissa ennen seuraavaa annosta havaittu teklistamabipitoisuus; AUC_{tau} = käyrän alle jäävä pinta-ala viikoittaisen antovälin aikana. Tiedot esitetty muodossa keskiarvo ± keskihajonta, lukuun ottamatta T_{max} -arvoa, joka esitetään mediaanina (minimi, maksimi).

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella jakautumistilavuuden keskiarvo oli keskustilassa 4,13 l (48,8 % CV [variaatiokerroin]) ja äärestilassa 1,34 l.

Erittyminen

Teklistamabilla todettiin sekä ajasta riippumaton että ajasta riippuvainen puhdistuma. Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella teklistamabin ajasta riippumattoman puhdistuman keskiarvo on 0,449 l/vrk (53,6 % CV), ja ajasta riippuvaisen puhdistuman mediaani muodostaa lähtötilanteessa noin 43 % kokonaispuhdistumasta ja pienenee sitten viikon 8 jälkeen nopeasti alle 10 %:iin.

Tilamalleista riippumattoman analyysin perusteella puoliintumisajan keskiarvo (keskihajonta) oli 3,8 (1,7) vuorokautta (yksilölliset arvot vaihtelivat 8,8 vuorokautteen saakka) ensimmäisen laskimoon annetun teklistamabihoitoannoksen jälkeen.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi (perustuu MajesTEC-1-tutkimukseen) osoitti, että liukoinen BCMA ei vaikuttanut teklistamabin pitoisuuteen seerumissa.

Erityiset potilasryhmät

TECVAYLI-valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu 17-vuotiailla ja nuoremmilla pediatriisilla potilailla.

Populaatiofarmakokineettisten analyysien tulokset osoittavat, etteivät ikä (24–84 vuotta) ja sukupuoli vaikuttaneet teklistamabin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

TECVAYLI-valmisteella ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Populaatiofarmakokineettisten analyysien tulokset osoittavat, etteivät lievä munuaisten vajaatoiminta ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR)} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vaikuttaneet merkittävästi teklistamabin farmakokinetiikkaan. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavissa rajallisesti tietoja.

Maksan vajaatoiminta

TECVAYLI-valmisteella ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Populaatiofarmakokineettisten analyysien tulokset osoittavat, ettei lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1\text{--}1,5$ kertaa normaali yläraja (*upper limit of normal*, ULN) ja aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (ASAT) mikä tahansa tai kokonaisbilirubiinipitoisuus \leq ULN ja ASAT $>$ ULN) vaikuttanut merkittävästi teklistamabin farmakokinetiikkaan. Keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja saatavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Teklistamabin karsinogeenisuuden tai genotoksisuuden arvioimiseksi ei ole tehty eläinkokeita.

Lisääntymistoksikologia ja hedelmällisyys

Teklistamabista ei ole tehty eläinkokeita lisääntymiseen ja sikiön kehitykseen aiheutuvien vaikutusten arvioimiseksi. Jaavanmakakeilla tehdyssä 5 viikkoa kestäneessä toistettujen annosten toksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa ei todettu havaittavia vaikutuksia urosten ja naaraiden lisääntymiselimiin, kun annokset olivat enimmillään 30 mg/kg/viikko (AUC-arvon osoittaman altistuksen perusteella noin 22-kertainen ihmiselle suositeltuun suurimpaan annokseen nähden) laskimoon viiden viikon ajan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

EDTA-dinatriumsuoladihydraatti
Väkevä etikkahappo
Polysorbaatti 20 (E432)
Natriumasetaattitrihydraatti
Sakkarooosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

18 kuukautta

Käyttöön valmistettu ruisku

Käyttöön valmistettujen ruiskujen sisältö pitää antaa välittömästi. Jos sitä ei ole mahdollista antaa välittömästi, käyttöön valmistellun ruiskun käytönaikaisen säilytysajan ei pidä ylittää 20 tuntia 2–8 °C:ssa tai vallitsevassa lämpötilassa (15–30 °C). Jos sitä ei käytetä, hävitä 20 tunnin kuluttua.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

3 ml injektionestettä, liuosta, tyyppin 1 lasista valmistetussa injektio pullossa, jossa on elastomeerisuljin ja alumiinisineti sekä irti napsautettava (flip-off) korkki ja joka sisältää 30 mg teklistamabia (10 mg/ml).

Pakkauskoko 1 injektio pullo.

1,7 ml injektionestettä, liuosta, tyyppin 1 lasista valmistetussa injektio pullossa, jossa on elastomeerisuljin ja alumiinisineti sekä irti napsautettava (flip-off) korkki ja joka sisältää 153 mg teklistamabia (90 mg/ml).

Pakkauskoko 1 injektio pullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

On hyvin tärkeää, että tässä kohdassa esitettyjä käyttöön valmistelua ja antoa koskevia ohjeita noudatetaan tarkoin, jotta mahdolliset annosteluvirheet TECVAYLI 10 mg/ml ja TECVAYLI 90 mg/ml injektio pullojen käytössä minimoidaan.

TECVAYLI-valmisteen saa antaa vain injektiona ihon alle. TECVAYLI-valmistetta ei saa antaa laskimoon.

TECVAYLI-hoidon saa antaa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on riittävä lääketieteellinen koulutus ja jolla on käytössään asianmukaiset hoitovälineet vaikea-asteisten reaktioiden, kuten sytokiinioireyhtymän, hoitoon (ks. kohta 4.4).

TECVAYLI 10 mg/ml ja TECVAYLI 90 mg/ml injektio pullo ovat vain kertakäyttöön.

TECVAYLI-injektio pullojen eri pitoisuuksia ei pidä yhdistää ylläpitoannoksen muodostamiseksi.

TECVAYLI-valmisteen valmistelussa ja annossa pitää noudattaa aseptista tekniikkaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

TECVAYLI-valmisteen valmistelu

- Varmista kuhunkin TECVAYLI-injektioon määrätty annos. Noudata TECVAYLI-injektion valmistelussa seuraavia taulukoita virheiden minimoimiseksi.
 - Noudata taulukkoa 9 potilaan todelliseen painoon perustuvan kokonaisannoksen, injektio-tilavuuden ja injektio-pullojen tarvittavan lukumäärän määrittämiseen 1. nostovaiheen annoksen valmistelemiseksi TECVAYLI 10 mg/ml -injektio-pulloa käyttämällä.

Taulukko 9. TECVAYLI (10 mg/ml) -injektio-tilavuudet 1. nostovaiheen annosta (0,06 mg/kg) varten

	Paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Injektio-tilavuus (ml)	Injektio-pullojen lukumäärä (1 injektio-pullo = 3 ml)
	1. nostovaiheen annos (0,06 mg/kg)	35–39	2,2	0,22
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	

- Noudata taulukkoa 10 potilaan todelliseen painoon perustuvan kokonaisannoksen, injektio-tilavuuden ja injektio-pullojen tarvittavan lukumäärän määrittämiseen 2. nostovaiheen annoksen valmistelemiseksi TECVAYLI 10 mg/ml -injektio-pulloa käyttämällä.

Taulukko 10. TECVAYLI (10 mg/ml) -injektio-tilavuudet 2. nostovaiheen annosta (0,3 mg/kg) varten

	Paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Injektio-tilavuus (ml)	Injektio-pullojen lukumäärä (1 injektio-pullo = 3 ml)
	2. nostovaiheen annos (0,3 mg/kg)	35–39	11	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	

- Noudata taulukkoa 11 potilaan todelliseen painoon perustuvan kokonaisannoksen, injektio-tilavuuden ja injektio-pullojen tarvittavan lukumäärän määrittämiseen ylläpitoannoksen valmistelemiseksi TECVAYLI 90 mg/ml -injektio-pulloa käyttämällä.

Taulukko 11. TECVAYLI (90 mg/ml) -injektio-tilavuudet ylläpitoannosta (1,5 mg/kg) varten

	Paino	Kokonaisannos	Injektio-tilavuus	Injektio-pullojen
	(kg)	(mg)	(ml)	lukumäärä (1 injektio-pullo = 1,7 ml)
Ylläpitoannos (1,5 mg/kg)	35–39	56	0,62	1
	40–44	63	0,70	1
	45–49	70	0,78	1
	50–59	82	0,91	1
	60–69	99	1,1	1
	70–79	108	1,2	1
	80–89	126	1,4	1
	90–99	144	1,6	1
	100–109	153	1,7	1
	110–119	171	1,9	2
	120–129	189	2,1	2
	130–139	198	2,2	2
	140–149	216	2,4	2
	150–160	234	2,6	2

- Ota sopiva TECVAYLI-injektio-pullo jääkaappisäilytyksestä (2 °C – 8 °C), ja anna lämmetä vallitsevaan lämpötilaan (15 °C – 30 °C) tarpeen mukaan vähintään 15 minuutin ajan. Älä lämmitä TECVAYLI-valmistetta millään muulla tavoin.
- Sekoita lämmennyt injektio-pullo pyörittelemällä sitä varovasti noin 10 sekuntia. Ei saa ravistaa.
- Vedä tarvittava TECVAYLI-injektio-tilavuus injektio-pullo(i)sta sopivankokoiseen ruiskuun käyttämällä siirtoneulaa.
 - Injektio-tilavuus ei saa ylittää 2,0 ml:aa. Jos annos edellyttää yli 2,0 ml:n tilavuutta, jaa se tasaisesti useaan ruiskuun.
- TECVAYLI-valmiste on yhteensopiva ruostumattomasta teräksestä valmistettujen injektioneulojen sekä polypropeeni- ja polykarbonaattiruiskujen materiaalin kanssa.
- Vaihda siirtoneula sopivankokoiseen injektioneulaan.
- Tarkista TECVAYLI silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Jos liuoksessa on värimuutoksia tai samentumaa tai vierashiukkasia, älä käytä sitä.
 - TECVAYLI-injektioneeste, liuos, on väritöntä tai vaaleankeltaista.

TECVAYLI-valmisteen anto

- Injisoi tarvittava TECVAYLI-tilavuus vatsan ihonalaiskudokseen (suositeltu injektio-kohta). TECVAYLI voidaan vaihtoehtoisesti injisoida muiden antokohtien (esim. reiden) ihonalaiskudokseen. Jos tarvitaan useita injektioita, TECVAYLI-injektioita pitää antaa vähintään 2 cm:n etäisyydelle toisistaan.
- Ei saa injisoida tatuointeihin tai arpiin eikä alueille, joiden ihossa on punoitusta, mustelma, aristusta, kovettuma tai iho ei ole ehjä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on varmistettava jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa TECVAYLI-valmiste on markkinoilla, että kaikilla teklistamabia oletettavasti käytävillä potilailla / potilaita hoitavilla henkilöillä on pääsy potilaskorttiin tai potilaskortti toimitetaan heille. Potilaskortissa kerrotaan potilaille sytokiinioireyhtymän riskeistä ja se sisältää tietoa näistä riskeistä. Potilaskortissa on myös

varoitusviesti potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että potilas saa teklistamabihoitoa.

Potilaskortti sisältää seuraavat keskeiset viestit:

- kuvaus sytokiinioireyhtymän keskeisistä oireista ja löydöksistä
- kuvaus siitä, milloin on hakeuduttava kiireellisesti terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon tai päivystykseen, jos sytokiinioireyhtymän oireita tai löydöksiä ilmenee
- lääkkeen määränneen lääkärin yhteystiedot.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan pitää toimittaa 64007957MMY3001-tutkimuksen tulokset teklistamabimonoterapian tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi aikuisille käyttöaiheeseen relapsoitunut ja hoitoon reagoimaton multippeli myelooma, kun potilas on saanut vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien immunomodulaatiivista ainetta, proteasomin estäjää ja CD38:n vasta-ainetta, ja taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana. 64007957MMY3001-tutkimus on vaiheen 3 satunnaistettu vertailututkimus, jossa teklistamabin ja daratumumabin (s.c.) yhdistelmää verrataan daratumumabin (s.c.), pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään (DPd) tai daratumumabin (s.c.), bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmään (Dvd) relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta multippeliä myeloomaa sairastavilla tutkittavilla.	Maaliskuu 2028
Myyntiluvan haltijan pitää toimittaa 64007957MMY1001-tutkimuksen loppuraportti lisätietojen saamiseksi vasteen kestosta ja pitkäaikaisesta turvallisuudesta multippeliä myeloomaa sairastavilla tutkittavilla, jotka ovat saaneet ≥ 3 :n aiemman hoitolinjan hoitoa, mukaan lukien immunomodulaatiivista ainetta, proteasomin estäjää ja CD38:n vasta-ainetta. 64007957MMY1001-tutkimus on vaiheen 1/2 ensimmäinen ihmisillä tehtävä avoin annoskalaatiotutkimus teklistamabilla, joka on humanisoitu bispesifinen BCMA:han ja CD3:een kohdentuva vasta-aine, ja tutkimuksessa on mukana relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta multippeliä myeloomaa sairastavia tutkittavia.	Joulukuu 2028

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TECVAYLI 10 mg/ml injektioneste, liuos
teklistamabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 3 ml:n injektiopullo sisältää 30 mg teklistamabia (10 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: EDTA-dinatriumsuoladihydraatti, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 20, natriumasetaattitrihydraatti, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo, 30 mg/3 ml
Nostovaiheen annos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain ihon alle.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1675/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

TECVAYLI 10 mg/ml injektioneste
teklistamabi
teclistamab
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 mg/3 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TECVAYLI 90 mg/ml injektioneste, liuos
teklistamabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 1,7 ml:n injektiopullo sisältää 153 mg teklistamabia (90 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: EDTA-dinatriumsuoladihydraatti, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 20, natriumasetaattitrihydraatti, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo, 153 mg/1,7 ml
Ylläpitoannos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain ihon alle.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1675/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

TECVAYLI 90 mg/ml injektioneste
teklistamabi
teclistamab
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

153 mg/1,7 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

TECVAYLI 10 mg/ml injektioneste, liuos

TECVAYLI 90 mg/ml injektioneste, liuos

teklistamabi

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä TECVAYLI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan TECVAYLI-valmistetta
3. Miten TECVAYLI-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. TECVAYLI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä TECVAYLI on ja mihin sitä käytetään

TECVAYLI on syöpälääke, jonka sisältämän vaikuttavan aineen nimi on teklistamabi. Sitä käytetään aikuisille tietynlaisen luuydinsyövän eli multippelin myelooman hoitoon.

Sitä käytetään potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolmea muunlaista hoitoa, jotka eivät ole tehonneet tai ovat lakanneet tehoamasta.

Miten TECVAYLI toimii

TECVAYLI on vasta-aine eli eräänlainen valkuaisaine (proteiini), joka on kehitetty tunnistamaan tietyt kohteet elimistössä ja kiinnittymään niihin. TECVAYLI kohdentuu B-solujen kypsymisantigeeniin (BCMA), jota on multippelin myelooman syöpäsoluissa, sekä solujen pintatunnusten luokitusjärjestelmään 3 (CD3, *cluster of differentiation 3*), jota on immuunijärjestelmään kuuluvissa T-soluissa. Tämä lääke toimii kiinnittymällä näihin soluihin ja liittämällä solut yhteen, jotta immuunijärjestelmä voi tuhota multippelin myelooman syöpäsolut.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan TECVAYLI-valmistetta

Sinulle ei saa antaa TECVAYLI-valmistetta, jos olet allerginen teklistamabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos et ole varma, oletko allerginen, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan TECVAYLI-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan TECVAYLI-valmistetta, jos sinulla on ollut aivohalvaus tai kouristuskohtaus edeltävien 6 kuukauden aikana.

TECVAYLI ja rokotteet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan TECVAYLI-valmistetta, jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai suunnittelet rokotuksen ottamista.

Sinulle ei saa antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita neljään viikkoon ennen TECVAYLI-hoitoa eikä neljään viikkoon TECVAYLI-hoidon jälkeen.

Laboratoriokokeet ja tutkimukset

Ennen TECVAYLI-valmisteen antamista lääkäri tutkii verenkuvasi perusteella merkit infektiosta. Jos sinulla on infektio, se hoidetaan ennen TECVAYLI-hoidon aloittamista. Lääkäri selvittää myös, oletko raskaana tai imetätkö.

TECVAYLI-hoidon aikana lääkäri seuraa vointiasi haittavaikutusten havaitsemiseksi. Lääkäri tutkii verenkuvasi säännöllisesti, sillä verisolujen ja muiden veren komponenttien määrä voi vähentyä.

Tarkkaile vakavia haittavaikutuksia.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos sinulle ilmaantuu jotakin seuraavista:

- sytokiinioireyhtymä-nimisen sairauden oireita; sytokiinioireyhtymä on vakava immuunireaktio, jonka oireita voivat olla mm. kuume, vilunväristykset, pahoinvointi, päänsärky, nopea sydämen syke, huimaus ja hengitysvaikeudet
- vaikutuksia hermostoon, joiden oireita voivat olla mm. sekavuuden tunne, heikentynyt vireystila tai kirjoittamisvaikeudet; jotkut näistä oireista voivat olla vakavan ICANS-oireyhtymä-nimisen immuunireaktion oireita
- infektion oireita ja löydöksiä.

Jos huomaat merkkejä edellä mainituista, kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Lapset ja nuoret

Älä anna TECVAYLI-valmistetta lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, sillä ei tiedetä, miten tämä lääke vaikuttaa heihin.

Muut lääkevalmisteet ja TECVAYLI

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita.

Raskaus ja imetys

Ei tiedetä, vaikuttaako TECVAYLI sikiöön tai erittykö se rintamaitoon.

Raskaus – tietoa naisille

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan TECVAYLI-valmistetta.

Jos tulet raskaaksi saadessasi hoitoa tällä lääkkeellä, kerro siitä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Raskaus – tietoa miehille

Jos kumppanisi tulee raskaaksi saadessasi hoitoa tällä lääkkeellä, kerro siitä heti lääkärille.

Raskauden ehkäisy

Jos sinä voit tai kumppanisi voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä TECVAYLI-hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Imetys

Päätät yhdessä lääkärin kanssa, onko imetyksestä saatava hyöty suurempi kuin vauvalle aiheutuva riski. Jos päätät yhdessä lääkärin kanssa, että lopetat tämän lääkkeen käytön, et saa imettää 3 kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Joillekin voi ilmetä väsymystä, huimausta tai sekavuutta TECVAYLI-hoidon aikana. Älä aja ajoneuvoa, käytä työkaluja tai raskaita koneita äläkä ryhdy turvallisuutesi vaarantaviin toimiin vähintään 48 tuntiin kolmannen TECVAYLI-annoksen saamisen jälkeen tai siten kuin lääkäri ohjeistaa.

TECVAYLI sisältää natriumia

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

3. Miten TECVAYLI-valmistetta annetaan

Miten paljon lääkettä annetaan

Lääkäri määrittää TECVAYLI-annoksen. Annos perustuu painoosi. Kaksi ensimmäistä annosta ovat pienempiä kuin seuraavat annokset.

TECVAYLI-hoito annetaan seuraavasti:

- Saat ensimmäisenä annoksena 0,06 mg painokiloa kohden.
- Saat toisena annoksena 2–7 päivän kuluttua 0,3 mg painokiloa kohden.
- Saat 2–7 päivän kuluttua toisesta annoksesta ylläpitoannoksena 1,5 mg painokiloa kohden.
- Saat tämän jälkeen ylläpitoannoksia kerran viikossa niin pitkään kuin TECVAYLI-hoidosta on sinulle hyötyä.

Kolmen ensimmäisen annoksen yhteydessä lääkäri seuraa vointiasi kahden päivän ajan kunkin annoksen jälkeen haittavaikutusten havaitsemiseksi.

Sinun on oltava kolmen ensimmäisen annoksen jälkeen terveydenhoitoyksikön läheisyydessä siltä varalta, että sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia.

Miten lääke annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa TECVAYLI-valmisteen pistoksena ihon alle (subkutaaninen injektio). Se annetaan mahan (vatsan) alueelle tai reiteen.

TECVAYLI-hoidon aikana annettavat muut lääkkeet

Sinulle annetaan 1–3 tuntia ennen kolmea ensimmäistä TECVAYLI-annosta lääkkeitä, joilla vähennetään haittavaikutusten, kuten sytokiinioreyhtymän, todennäköisyyttä. Tällaisia lääkkeitä voivat olla

- allergisen reaktion riskiä vähentävät lääkkeet (antihistamiinit)
- tulehduksen riskiä vähentävät lääkkeet (kortikosteroidit)
- kuumeen riskiä vähentävät lääkkeet (kuten parasetamoli).

Sinulle voidaan antaa näitä lääkkeitä myös myöhempien TECVAYLI-annosten yhteydessä sen mukaan, onko sinulla oireita.

Sinulle voidaan antaa myös muita lääkkeitä sinulla ilmenneiden oireiden tai aiempien sairauksiesi perusteella.

Jos sinulle annetaan enemmän TECVAYLI-valmistetta kuin pitäisi

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen sinulle, joten on epätodennäköistä, että saisit sitä liikaa. Jos sinulle annettaisiin lääkettä liikaa (yliannos), lääkäri tutkii sinut haittavaikutusten havaitsemiseksi.

Jos unohdat TECVAYLI-hoitokäynnin

On hyvin tärkeää käydä kaikilla hoitokäynneillä. Jos sinulta jää käynti väliin, sovi uusi käynti mahdollisimman pian.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Vakavat haittavaikutukset

Hakeudu heti lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, jotka voivat olla vaikea-asteisia ja voivat johtaa kuolemaan.

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

- vakava immuunireaktio (sytokiinioireyhtymä), josta voi aiheutua kuumetta, vilunväristyksiä, pahoinvointia, päänsärkyä, nopeaa sydämen sykettä, huimausta ja hengitysvaikeuksia
- vähäinen immunoglobuliineiksi kutsuttujen vasta-aineiden määrä veressä (hypogammaglobulinemia), mikä voi lisätä infektioiden todennäköisyyttä
- eräänlaisten veren valkosolujen vähäinen määrä (neutropenia)
- infektio, johon voi liittyä kuumetta, vilunväristyksiä, lihasväriä, yskää, hengenahdistusta, nopea hengitys ja nopea syke.

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä):

- vaikutukset hermostoon, jotka voivat olla merkki vakavasta immuunireaktiosta nimeltään ICANS-oireyhtymä.
Joitakin oireita ovat
 - sekavuuden tunne
 - heikentynyt vireystila
 - kirjoittamisvaikeudet.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset jonkin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset

Muut haittavaikutukset luetellaan jäljempänä. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu tällaisia haittavaikutuksia.

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

- keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- COVID-19-koronavirusinfektio, jonka aiheuttaja on koronavirus (SARS-CoV-2)
- nenän, sivuonteloiden tai kurkun infektio (ylähengitysteiden infektio)
- veren punasolujen vähäinen määrä (anemia)
- verihiutaleiden vähäinen määrä veressä (verihäiriöt ovat soluja, jotka osallistuvat veren hyytymiseen; trombosytopenia)
- veren valkosolujen vähäinen määrä (leukopenia)
- eräänlaisten veren valkosolujen vähäinen määrä (lymfopenia)
- pieni veren fosfaatti-, magnesium- tai kaliumpitoisuus (hypofosfatemia, hypomagnesemia tai hypokalemia)
- suurentunut kalsiumpitoisuus (hyperkalsemia)
- suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus
- vähentynyt ruokahalu
- pahoinvointi, ripuli, ummetus, oksentelu
- päänsärky
- hermovaurio, josta voi aiheutua kihelmöintiä, tunnottomuutta, kipua tai kiputuntemusten häviäminen
- korkea verenpaine (hypertensio)
- verenvuoto, joka voi olla voimakasta
- yskä
- hengenahdistus

- kuume
- voimakas väsymyksen tunne
- kipu tai lihassärky
- käsien, nilkkojen tai jalkaterien turpoaminen
- ihoreaktiot pistoskohdassa tai sen läheisyydessä, mukaan lukien ihon punoitus, kutina, turpoaminen, kipu, mustelmat, ihottuma, verenvuoto.

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä):

- koko elimistön vaikea-asteinen infektio (sepsis)
- ihoinfektio, josta aiheutuu punoitusta (ihonalaisen sidekudoksen tulehdus)
- eräänlaisten veren valkosolujen vähäinen määrä, mihin liittyy kuumetta (kuumeinen neutropenia)
- pieni fibrinogeenipitoisuus (fibrinogeeni on eräs veren valkuaisaine [proteiini]), joka vaikeuttaa veren hyytymistä
- aivojen toiminnan muutos (enkefalopatia)
- pieni veren kalsium- tai natriumpitoisuus (hypokalsemia tai hyponatremia)
- suuri veren kaliumpitoisuus (hyperkalemia)
- pieni veren albumiinipitoisuus (hypoalbuminemia)
- pieni veren happipitoisuus (hypoksia)
- suurentunut veren gammaglutamyyli transferaasipitoisuus
- suurentunut veren maksaentsyymien eli transaminaasien pitoisuus
- suurentunut veren kreatiniinipitoisuus
- suurentunut veren amylaasipitoisuus (hyperamylasemia)
- suurentunut veren lipaasipitoisuus (hyperlipasemia)
- verikokeet voivat osoittaa, että veren hyytyminen kestää tavanomaista pidempään (suurentunut INR-arvo ja pidentynyt PTT-arvo).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. TECVAYLI-valmisteen säilyttäminen

Lääkäri säilyttää TECVAYLI-valmisteen sairaalassa tai klinikalla.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Terveystieteiden ammattilainen hävittää lääkkeet, joita ei enää käytetä. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä TECVAYLI sisältää

- Vaikuttava aine on teklistamabi. TECVAYLI-valmistetta on saatavana kahta vahvuutta:
 - 10 mg/ml: yksi 3 ml:n injektiopullo sisältää 30 mg teklistamabia
 - 90 mg/ml: yksi 1,7 ml:n injektiopullo sisältää 153 mg teklistamabia.
- Muut aineet ovat EDTA-dinatriumsuoladihydraatti, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 20, natriumasetaatitrihydraatti, sakkaroosi, injektioneisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 TECVAYLI sisältää natriumia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

TECVAYLI-injektioneite, liuos, (injektioneite) on väritön tai vaaleankeltainen neste. TECVAYLI toimitetaan kartonkikotelossa, joka sisältää yhden lasisen injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.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: +353 1 800 709 122

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

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

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

On hyvin tärkeää, että tässä kohdassa esitettyjä käyttöön valmistelua ja antoa koskevia ohjeita noudatetaan tarkoin, jotta mahdolliset annosteluvirheet TECVAYLI 10 mg/ml ja TECVAYLI 90 mg/ml injektiopullojen käytössä minimoidaan.

TECVAYLI-valmisteen saa antaa vain injektiona ihon alle. TECVAYLI-valmistetta ei saa antaa laskimoon.

TECVAYLI-hoidon saa antaa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on riittävä lääketieteellinen koulutus ja jolla on käytössään asianmukaiset hoitovälineet vaikea-asteisten reaktioiden, kuten sytokiinioireyhtymän, hoitoon.

TECVAYLI 10 mg/ml ja TECVAYLI 90 mg/ml injektiopullot ovat vain kertakäyttöön.

TECVAYLI-injektiopullojen eri pitoisuuksia ei pidä yhdistää ylläpitoannoksen muodostamiseksi.

TECVAYLI-valmisteen valmistelussa ja annossa pitää noudattaa aseptista tekniikkaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

TECVAYLI-valmisteen valmistelu

- Varmista kuhunkin TECVAYLI-injektioon määrätty annos. Noudata TECVAYLI-injektion valmistelussa seuraavia taulukoita virheiden minimoimiseksi.
 - Noudata taulukkoa 1 potilaan todelliseen painoon perustuvan kokonaisannoksen, injektio-tilavuuden ja injektiopullojen tarvittavan lukumäärän määrittämiseen 1. nostovaiheen annoksen valmistelemiseksi TECVAYLI 10 mg/ml -injektiopulloa käyttämällä.

Taulukko 1. TECVAYLI (10 mg/ml) -injektioilavuudet 1. nostovaiheen annosta (0,06 mg/kg) varten

	Paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Injektioilavuus (ml)	Injektioipullojen lukumäärä (1 injektioipullo = 3 ml)
	1. nostovaiheen annos (0,06 mg/kg)	35–39	2,2	0,22
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

- Noudata taulukkoa 2 potilaan todelliseen painoon perustuvan kokonaisannoksen, injektioilavuuden ja injektioipullojen tarvittavan lukumäärän määrittämiseen 2. nostovaiheen annoksen valmistelemiseksi TECVAYLI 10 mg/ml -injektioipulloa käyttämällä.

Taulukko 2. TECVAYLI (10 mg/ml) -injektioilavuudet 2. nostovaiheen annosta (0,3 mg/kg) varten

	Paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Injektioilavuus (ml)	Injektioipullojen lukumäärä (1 injektioipullo = 3 ml)
	2. nostovaiheen annos (0,3 mg/kg)	35–39	11	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

- Noudata taulukkoa 3 potilaan todelliseen painoon perustuvan kokonaisannoksen, injektioilavuuden ja injektioipullojen tarvittavan lukumäärän määrittämiseen ylläpitoannoksen valmistelemiseksi TECVAYLI 90 mg/ml -injektioipulloa käyttämällä.

Taulukko 3. TECVAYLI (90 mg/ml) -injektio-tilavuudet ylläpitoannosta (1,5 mg/kg) varten

	Paino	Kokonaisannos	Injektio-tilavuus	Injektio-pullojen
	(kg)	(mg)	(ml)	lukumäärä (1 injektio-pullo = 1,7 ml)
Ylläpitoannos (1,5 mg/kg)	35–39	56	0,62	1
	40–44	63	0,70	1
	45–49	70	0,78	1
	50–59	82	0,91	1
	60–69	99	1,1	1
	70–79	108	1,2	1
	80–89	126	1,4	1
	90–99	144	1,6	1
	100–109	153	1,7	1
	110–119	171	1,9	2
	120–129	189	2,1	2
	130–139	198	2,2	2
	140–149	216	2,4	2
	150–160	234	2,6	2

- Ota sopivan vahvuinen TECVAYLI-injektio-pullo jääkaappisäilytyksestä (2 °C – 8 °C), ja anna lämmitä vallitsevaan lämpötilaan (15 °C – 30 °C) tarpeen mukaan vähintään 15 minuutin ajan. Älä lämmitä TECVAYLI-valmistetta millään muulla tavoin.
- Sekoita lämmennyt injektio-pulloa pyörittelemällä sitä varovasti noin 10 sekuntia. Ei saa ravistaa.
- Vedä tarvittava TECVAYLI-injektio-tilavuus injektio-pullo(i)sta sopivankokoiseen ruiskuun käyttämällä siirtoneulaa.
 - Injektio-tilavuus ei saa ylittää 2,0 ml:aa. Jos annos edellyttää yli 2,0 ml:n tilavuutta, jaa se tasaisesti useaan ruiskuun.
- TECVAYLI-valmiste on yhteensopiva ruostumattomasta teräksestä valmistettujen injektioneulojen sekä polypropeeni- ja polykarbonaattiruiskujen materiaalin kanssa.
- Vaihda siirtoneula sopivankokoiseen injektioneulaan.
- Tarkista TECVAYLI silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Jos liuoksessa on värimuutoksia tai samentumaa tai vierashiukkasia, älä käytä sitä.
 - TECVAYLI-injektioneste, liuos, on väritöntä tai vaaleankeltaista.

TECVAYLI-valmisteen anto

- Injisoi tarvittava TECVAYLI-tilavuus vatsan ihonalaiskudokseen (suositeltu injektio-kohta). TECVAYLI voidaan vaihtoehtoisesti injisoida reiden ihonalaiskudokseen. Jos tarvitaan useita injektioita, TECVAYLI-injektiot pitää antaa vähintään 2 cm:n etäisyydelle toisistaan.
- Ei saa injisoida tatuointeihin tai arpiin eikä alueille, joiden ihossa on punoitusta, mustelma, aristusta, kovettuma tai iho ei ole ehjä.

Jäljitettävyys

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

LIITE IV
EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISESTÄ

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsittelyään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).