

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

TECVAYLI 10 mg/ml stungulyf, lausn
TECVAYLI 90 mg/ml stungulyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

TECVAYLI 10 mg/ml stungulyf, lausn

Eitt 3 ml hettuglas inniheldur 30 mg af teclistamabi (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml stungulyf, lausn

Eitt 1,7 ml hettuglas inniheldur 153 mg af teclistamabi (90 mg/ml).

Teclistamab er mannaðlegað immúnóglóbúlín G4-prólín, alanín, alanín (IgG4-PAA) tvísértækt mótefni sem beinist gegn BMCA (B cell maturation antigen) og CD3 viðtökum, framleitt í spendýrafrumulínum (í eggjastökkum kínerskra hamstra) með raðbrigðaerfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Lausnin er litlaus eða ljósgul með sýrustig 5,2 og osmósuhéttu u.þ.b. 296 mOsm/l (10 mg/ml stungulyf, lausn) og u.þ.b. 357 mOsm/l (90 mg/ml stungulyf, lausn).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

TECVAYLI er ætlað sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem eru endurkomin eða svara ekki meðferð og sem hafa fengið að minnsta kosti þrjár fyrri meðferðir, þ. á m. með ónæmistemprandi lyfi, próteasómhemli og mótefni gegn CD38 og hafa sýnt versnun sjúkdómsins í síðustu meðferðinni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu í meðferð mergæxla eiga að hefja meðferð með TECVAYLI og hafa eftirlit með henni.

Gjöf TECVAYLI á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns með heilbrigðisstarfslið sem hefur fengið fullnægjandi þjálfun og með viðeigandi búnað tiltækan til að ráða bót á verulegum viðbrögðum m.a. boðefnafári (cytokine release syndrome) (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Gefa á forgjafarlyf fyrir hvern TECVAYLI skammt í skammtaaukningaráætluninni (sjá hér á eftir).

Ekki á að fylgja skammtaaukningaráætlun TECVAYLI hjá sjúklingum með virka sýkingu (sjá töflu 3 og kafla 4.2).

Ráðlögð skammtaáætlun

Ráðlögð skammtaáætlun TECVAYLI er í töflu 1. Ráðlagðir skammtar af TECVAYLI eru 1,5 mg/kg með inndælingu undir húð vikulega að undangengnum smáhækkandi skömmtum sem eru 0,06 mg/kg og 0,3 mg/kg. Hjá sjúklingum með fulla svörun eða betri í minnst 6 mánuði má íhuga að fækka skömmtum í 1,5 mg/kg undir húð á tveggja vikna fresti (sjá kafla 5.1).

Meðferð með TECVAYLI á að hefja samkvæmt áætlun um skammtaaukningu í töflu 1 til þess að draga úr nýgengi og alvarleika boðefnafárs. Vegna hættu á boðefnafári á að gefa sjúklingum fyrirsmæli um að halda sig nálægt heilbrigðisstofnun, og fylgjast á með þeim daglega í 48 klst. með tilliti til teikna og einkenna eftir gjöf allra skammta við skammtaaukningaráætlun TECVAYLI (sjá kafla 4.4).

Ef ekki er farið eftir ráðlögðum skömmtum, skammtaáætlun fyrir upphafsmeðferð eða skömmtum þegar meðferð er hafin á ný eftir seinkun skammts, getur það haft aukna tíðni og aukinn alvarleika aukaverkana í för með sér í tengslum við verkunarhátt, einkum með tilliti til boðefnafárs (sjá kafla 4.4).

Tafla 1: Skammtaáætlun TECVAYLI

Skammtaáætlun	Dagur	Skammtur ^a	
Allir sjúklingar			
Áætlun um skammtaaukningu^b	Dagur 1	Smáhækkandi skammtur 1	Stakur 0,06 mg/kg skammtur undir húð
	Dagur 3 ^c	Smáhækkandi skammtur 2	Stakur 0,3 mg/kg skammtur undir húð
	Dagur 5 ^d	Fyrsti viðhaldsskammtur	Stakur 1,5 mg/kg skammtur undir húð
Skammtaáætlun með vikulegu millibili^b	Einni viku eftir fyrsta viðhaldsskammt og síðan vikulega ^e	Næstu viðhaldsskammtar	1,5 mg/kg undir húð vikulega
Sjúklingar með fulla svörun eða betri í minnst 6 mánuði			
Skammtaáætlun með tveggja vikna millibili^b	Íhuga að fækka skömmtum í 1,5 mg/kg undir húð á tveggja vikna fresti		

^a Skammtur er samkvæmt raunlíkamsþyngd og er gefinn undir húð.

^b Sjá töflu 2 fyrir ráðleggingar þegar meðferð með TECVAYLI er hafin á ný eftir seinkun á gjöf skammts.

^c Smáhækkandi skammtur 2 má hefja tveimur til sjö dögum eftir smáhækkandi skammt 1.

^d Fyrsta viðhaldsskammtur má gefa tveimur til sjö dögum eftir smáhækkandi skammt 2. Þetta er fyrsti fulli viðhaldsskammturinn (1,5 mg/kg).

^e Minnst fimm dagar eiga að líða á milli vikulegra viðhaldsskammta.

Meðferðarlengd

Sjúklingar eiga að fá meðferð með TECVAYLI þar til sjúkdómur ágerist eða óásættanlegar aukaverkanir koma fram.

Lyfjaforgjöf

Eftirfarandi forgjafarlyf á að gefa 1 til 3 klst. fyrir hvern skammt af TECVAYLI samkvæmt skammtaaukningaráætlun (sjá töflu 1) til að draga úr hættu á boðefnafári (sjá kafla 4.4 og 4.8).

- Barksterar (dexametason 16 mg til inntöku eða í bláæð)
- Andhistamín (dífenhýdramín 50 mg eða jafngildi þess til inntöku eða í bláæð)
- Hitalækkandi lyf (parasetamól 650 til 1.000 mg eða jafngildi þess til inntöku eða í bláæð)

Lyfjaforgjöf getur einnig verið nauðsynleg fyrir gjöf næstu skammta af TECVAYLI hjá eftirfarandi sjúklingum:

- Sjúklingar sem fá aftur skammta samkvæmt skammtaaukningaráætlun TECVAYLI vegna seinkaðs skammts (tafla 2), eða
- Sjúklingar sem urðu fyrir boðefnafári eftir undangenginn skammt (tafla 3).

Fyrirbyggjandi meðferð við endurvirkjun ristils

Áður en meðferð með TECVAYLI er hafin á að íhuga fyrirbyggjandi meðferð með veirulyfjum til að koma í veg fyrir endurvirkjun herpes zoster veiru samkvæmt leiðbeiningum viðkomandi stofnunar.

Meðferð með TECVAYLI hafin á ný eftir seinkun á gjöf skammts

Ef seinkun verður á gjöf TECVAYLI skammts á að hefja meðferð á ný samkvæmt ráðleggingum í töflu 2 og hefja notkun TECVAYLI á ný samkvæmt skammtaáætluninni (sjá töflu 1). Lyfjaforgjöf er eins og fram kemur í töflu 2. Fylgjast á með sjúklingum í samræmi við þetta (sjá kafla 4.2).

Tafla 2: Ráðleggingar þegar meðferð með TECVAYLI er hafin á ný eftir seinkun á gjöf skammts

Seinasti skammtur sem var gefinn	Seinkun frá seinasta skammti sem var gefinn	Aðgerð
Smáhækkandi skammtur 1	Meira en 7 dagar	Hefja gjöf TECVAYLI á ný samkvæmt áætlun um skammtaaukningu með smáhækkandi skammti 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Smáhækkandi skammtur 2	8 dagar til 28 dagar	Endurtaka smáhækkandi skammt 2 (0,3 mg/kg) ^a og halda áfram áætlun TECVAYLI um skammtaaukningu.
	Meira en 28 dagar	Hefja gjöf TECVAYLI á ný samkvæmt áætlun um skammtaaukningu með smáhækkandi skammti 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Hvaða viðhaldsskammtur sem er	8 dagar til 28 dagar	Halda áfram gjöf TECVAYLI samkvæmt síðasta viðhaldsskammti og áætlun.
	Meira en 28 dagar	Hefja gjöf TECVAYLI á ný samkvæmt áætlun um skammtaaukningu með smáhækkandi skammti 1 (0,06 mg/kg) ^a .

^a Gefa á forgjafarlyf fyrir skammt TECVAYLI og fylgjast með sjúklingum í samræmi við það.

Breytingar á skömmtum

Meðferð með TECVAYLI á að hefja í samræmi við áætlun um skammtaaukningu í töflu 1.

Ekki er ráðlagt að minnka skammta TECVAYLI.

Hugsanlega þarf að seinka skömmtum til að ráða bót á eiturverkunum í tengslum við TECVAYLI (sjá kafla 4.4). Leiðbeiningar um að hefja meðferð með TECVAYLI á ný eftir seinkun skammts eru í töflu 2.

Ráðlagðar aðgerðir vegna aukaverkana eftir gjöf TECVAYLI eru taldar upp í töflu 3.

Tafla 3: Ráðlagðar aðgerðir vegna aukaverkana eftir gjöf TECVAYLI

Aukaverkanir	Stig	Aðgerð
Boðefnafár ^a (sjá kafla 4.4)	1. stigs <ul style="list-style-type: none"> Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ 	<ul style="list-style-type: none"> Fresta gjöf TECVAYLI þar til aukaverkun gengur til baka. Sjá töflu 4 fyrir aðgerðir vegna boðefnafárs. Gefa forgjafarlyf fyrir næsta TECVAYLI skammt.
	2. stigs <ul style="list-style-type: none"> Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ ásamt annaðhvort: <ul style="list-style-type: none"> Lágþrýstingi sem svarar vökvagjöf og æðaþrengjandi lyf eru ekki nauðsynleg, eða nauðsyn súrefnis með lágflæðislöngu í nasir^c eða fríu flæði (blow-by) 	<ul style="list-style-type: none"> Fresta gjöf TECVAYLI þar til aukaverkun gengur til baka. Sjá töflu 4 fyrir aðgerðir vegna boðefnafárs. Gefa forgjafarlyf fyrir næsta TECVAYLI skammt. Fylgjast með sjúklingi daglega í 48 klst. eftir næsta skammt af TECVAYLI. Gefa sjúklingum fyrirmæli um að halda sig nálægt heilbrigðisstofnun meðan á daglegu eftirliti stendur.
	3. stigs (stendur yfir í innan við 48 klst.) <ul style="list-style-type: none"> Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ ásamt annaðhvort: <ul style="list-style-type: none"> Lágþrýstingi þegar eitt æðaþrengjandi lyf er nauðsynlegt með eða án vasópressíns, eða Þörf á súrefni með háflæðislöngu í nasir^c, andlitsgrímu, grímu sem er ekki enduröndunargríma (non-rebreather mask) eða súrefnisgrímu (Venturi) 	<ul style="list-style-type: none"> Hætta meðferð með TECVAYLI fyrir fullt og allt. Sjá töflu 4 fyrir aðgerðir vegna boðefnafárs.
	3. stigs (endurkomin eða stendur yfir lengur en í 48 klst.) <ul style="list-style-type: none"> Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ ásamt annaðhvort: <ul style="list-style-type: none"> Lágþrýstingi þegar eitt æðaþrengjandi lyf er nauðsynlegt með eða án vasópressíns, eða Þörf á súrefni með háflæðislöngu í nasir^c, andlitsgrímu, grímu sem er ekki enduröndunargríma (non-rebreather mask) eða súrefnisgrímu (Venturi). 	
4. stigs <ul style="list-style-type: none"> Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ ásamt annaðhvort: <ul style="list-style-type: none"> Lágþrýstingi þegar nokkur æðaþrengjandi lyf eru nauðsynleg (vasópressín undanskilið), eða Þörf á súrefni með jákvæðum þrýstingi (t.d. CPAP, BiPAP, barkaþræðing og öndunarvél). 		

Heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS) ^d (sjá kafla 4.4)	1. stigs	<ul style="list-style-type: none"> • Fresta gjöf TECVAYLI þar til aukaverkunin gengur til baka. • Sjá töflu 5 fyrir aðgerðir vegna ICANS.
	2. stigs 3. stigs (kemur fram í fyrsta sinn)	<ul style="list-style-type: none"> • Fresta gjöf TECVAYLI þar til aukaverkunin gengur til baka. • Sjá töflu 5 fyrir aðgerðir vegna ICANS. • Fylgjast daglega með sjúklingi í 48 klst. eftir næsta TECVAYLI skammt. Gefa sjúklingum fyrirmæli um að halda sig nálægt heilbrigðisstofnun meðan á daglegu eftirliti stendur.
	3. stigs (endurkomin) 4. stigs	<ul style="list-style-type: none"> • Hætta meðferð með TECVAYLI fyrir fullt og allt. • Sjá töflu 5 fyrir aðgerðir vegna ICANS.
Sýkingar (sjá kafla 4.4)	Öll stig	<ul style="list-style-type: none"> • Ekki á að fylgja áætlun um skammtaaukningu TECVAYLI hjá sjúklingum með virka sýkingu. Áætlun um skammtaaukningu TECVAYLI má fylgja þegar virk sýking hefur batnað.
	3. stigs 4. stigs	<ul style="list-style-type: none"> • Fresta næstu viðhaldsskömmtum TECVAYLI (þ.e. skömmtum samkvæmt TECVAYLI áætlun um skammtaaukningu) þangað til sýkingar verða 2. stigs eða minna.
Eiturverkanir á blóð (sjá kafla 4.4 og 4.8)	Heildarfjöldi daufkyrninga innan við $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Fresta gjöf TECVAYLI þangað til heildarfjöldi daufkyrninga er $0,5 \times 10^9/l$ eða meiri.
	Daufkyrningafæð ásamt hita	<ul style="list-style-type: none"> • Fresta gjöf TECVAYLI þangað til heildarfjöldi daufkyrninga er $1,0 \times 10^9/l$ eða meiri og hitinn hefur lagast.
	Hemóglóbín innan við 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Fresta gjöf TECVAYLI þangað til hemóglóbín er 8 g/dl eða meira.
	Fjöldi blóðflagna innan við 25.000/ μl Fjöldi blóðflagna á milli 25.000/ μl og 50.000/ μl ásamt blæðingu	<ul style="list-style-type: none"> • Fresta gjöf TECVAYLI þangað til blóðflagnafjöldi er 25 000/μl eða hærri og ekkert bendir til blæðinga.
Aðrar aukaverkanir (sjá kafla 4.8) ^e	3. stigs 4. stigs	<ul style="list-style-type: none"> • Fresta gjöf TECVAYLI þangað til aukaverkun verður 2. stigs eða minna.

-
- ^a Samkvæmt ASTCT (American Society for Transplantation og Cellular Therapy) stigun boðefnafárs (Lee et al 2019).
- ^b Rakið til boðefnafárs. Hiti er ekki endilega alltaf til staðar samhliða lágbrýstingi eða súrefnisskortri þar sem hann getur verið dulinn vegna inngrips eins og með hitalækkandi lyfjum eða and-frumuboðefnameðferð (t.d. tocilizumab eða sterar).
- ^c Lágflæði í nasir er ≤ 6 lítrar/mín. og háflæði í nasir er >6 lítrar/mín.
- ^d Samkvæmt ASTCT stigun ICANS.
- ^e Samkvæmt NCI-CTCAE (National Cancer Institute Algengar Terminology Criteria for Adverse Events, útgáfu 4.03).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Notkun TECVAYLI á ekki við hjá börnum til meðferðar við mergæxli.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Ekki þarf að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

TECVAYLI er eingöngu til inndælingar undir húð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Boðefnafár

Boðefnafár, þ.m.t. lífshættuleg eða banvæn viðbrögð, getur komið fram hjá sjúklingum sem fá TECVAYLI.

Klínísk teikn og einkenni boðefnafárs geta falið í sér, en takmarkast ekki við, hita, súrefnisskort, kuldahroll, blóðþrýstingslækkun, hraðslátt, höfuðverk og hækkuð lifrarendím. Fylgikvillar boðefnafárs sem geta verið lífshættulegir geta m.a. verið truflun á hjartastarfsemi, andnauðarheilkenni hjá fullorðnum, eiturverkanir á taugar, nýrna- og/eða lifrabilun, og dreifð blóðstorknun (DIC).

Meðferð með TECVAYLI á að hefja samkvæmt áætlun um skammtaaukningu til þess að draga úr hættu á boðefnafári. Gefa á lyfjaforgjöf (barksterar, andhistamín og hitalækkandi lyf) fyrir hvern

TECVAYLI skammt samkvæmt áætlun um skammtaaukningu til þess að draga úr hættu á boðefnafári (sjá kafla 4.2).

Eftirfarandi sjúklingum á að gefa fyrirsmæli um að halda sig nálægt heilbrigðisstofnun og hafa á eftirlit með þeim daglega í 48 klst.:

- Ef sjúklingurinn hefur fengið einhvern skammt sem er samkvæmt TECVAYLI áætlun um skammtaaukningu (vegna boðefnafárs).
- Ef sjúklingurinn hefur fengið TECVAYLI eftir að hafa fengið 2. stigs boðefnafár eða alvarlegra.

Sjúklingar sem fá boðefnafár eftir undangenginn skammt eiga að fá lyfjaforgjöf fyrir næsta skammt af TECVAYLI.

Ráðleggja á sjúklingum að leita læknisaðstoðar við teikn eða einkenni boðefnafárs. Við fyrstu teikn boðefnafárs á tafarlaust að meta sjúklinginn með tilliti til sjúkrahúsinnlagnar. Veita á stuðningsmeðferð og gefa tocilizumab og/eða barkstera í samræmi við alvarleika eins og gefið er til kynna í töflu 4 hér á eftir. Einkenni boðefnafárs geta versnað við notkun mergvaxtarþáttar, einkum GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor) og á að forðast notkun þeirra meðan boðefnafár stendur yfir. Fresta á meðferð með TECVAYLI þangað til boðefnafár gengur til baka eins og gefið er til kynna í töflu 3 (sjá kafla 4.2).

Aðgerðir vegna boðefnafárs

Staðfesting boðefnafárs á að byggjast á klínískum einkennum. Sjúklinga á að meta og meðhöndla á aðrar orsakir hita, súrefnisskorts og blóðþrýstingslækkunar.

Ef grunur er um boðefnafár á að fresta notkun TECVAYLI þangað til aukaverkunin gengur til baka (sjá töflu 3). Aðgerðir vegna boðefnafárs eiga að vera í samræmi við leiðbeiningarnar í töflu 4. Viðhafa á stuðningsaðgerðir vegna boðefnafárs (m.a. en takmarkast ekki við hitalækkandi lyf, vökvagjöf í bláæð, æðapregjandi lyf, viðbótarsúrefni.) eftir því sem við á. Íhuga á rannsóknastofupróf til þess að fylgjast með dreifðri blóðstorknun (DIC), blóðmynd sem og lungna-, hjarta-, nýrna- og lifrarstarfsemi.

Tafla 4: Ráðlagðar aðgerðir vegna boðefnafárs með tocilizumabi og barksterum

Stig ^c	Einkenni	Tocilizumab ^a	Barksterar ^b
Stig 1	Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\circ}$	Má íhuga	Á ekki við
Stig 2	Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\circ}$ ásamt annaðhvort: <ul style="list-style-type: none"> • Lágþrýstingi sem svarar vökvagjöf og æðapregjandi lyf eru ekki nauðsynleg, eða • Þörf á súrefni með lágflæðislöngu í nasir^d eða fríu flæði (blow-by) 	<p>Gjöf tocilizumabs^b 8 mg/kg í bláæð á 1 klst. (ekki meira en 800 mg).</p> <p>Gjöf tocilizumabs endurtekin á 8 klst. fresti eftir þörfum, ef vökvagjöf í bláæð eða auknu viðbótarsúrefni er ekki svarað.</p> <p>Takmarkast að hámarki við 3 skammta á 24 klst. tímabili; hámark er 4 skammtar alls.</p>	<p>Ef engar framfarir eru innan 24 klst. eftir að gjöf tocilizumabs er hafin á að gefa metylprednisolon 1 mg/kg í bláæð tvisvar á dag eða dexametason 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti.</p> <p>Notkun barkstera haldið áfram þangað til aukaverkun hefur náð 1. stigi eða minna, þá eru skammtar minnkaðir smátt og smátt á 3 dögum.</p>

Stig 3	Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ásamt annaðhvort: <ul style="list-style-type: none"> Lágþrýstingi þegar eitt æðaprengjandi lyf er nauðsynlegt með eða án vasópressíns, eða Þörf á súrefni með háflæðislöngu í nasir^d, andlitsgrímu, grímu sem er ekki enduröndunargríma (non-rebreather mask) eða súrefnisgrímu (Venturi) 	Gjöf tocilizumabs 8 mg/kg í bláæð á 1 klst. (ekki meira en 800 mg). Gjöf tocilizumabs endurtekin á 8 klst. fresti eftir þörfum, ef vökvagjöf í bláæð eða auknu viðbótarsúrefni er ekki svarað. Takmarkast að hámarki við 3 skammta á 24 klst. tímabili; hámark er 4 skammtar alls.	Ef engar framfarir eru á að gefa metylprednisolon 1 mg/kg í bláæð tvisvar á dag eða dexametason 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti. Notkun barkstera haldið áfram þangað til aukaverkun hefur náð 1. stigi eða minna, þá eru skammtar minnkaðir smátt og smátt á 3 dögum.
Stig 4	Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ásamt annaðhvort: <ul style="list-style-type: none"> Lágþrýstingi þegar nokkur æðaprengjandi lyf eru nauðsynleg (vasópressín undanskilið), eða Þörf á súrefni með jákvæðum þrýstingi (t.d. CPAP, BiPAP, barkaþræðing og öndunarvél) 	Gjöf tocilizumab 8 mg/kg í bláæð á 1 klst. (ekki meira en 800 mg). Gjöf tocilizumabs endurtekin á 8 klst. fresti eftir þörfum, ef vökvagjöf í bláæð eða auknu viðbótarsúrefni er ekki svarað. Takmarkast að hámarki við 3 skammta á 24 klst. tímabili; hámark er 4 skammtar alls.	Eins og hér fyrir ofan eða metylprednisolon 1.000 mg í bláæð á dag í 3 daga samkvæmt ákvörðun læknis. Ef engar framfarir verða eða ef ástand versnar á að íhuga önnur ónæmisbælandi lyf. ^b

^a Sjá nánar í lyfjaupplýsingum tocilizumabs.

^b Boðefnafár sem svarar ekki meðferð skal meðhöndlað samkvæmt leiðbeiningum stofnunarinnar.

^c Rakið til boðefnafárs. Hiti er ekki endilega alltaf til staðar samhliða lágþrýstingi eða súrefnisskortri þar sem hann getur verið dulinn vegna inngríps eins og með hitalækkandi lyfjum eða and-frumuboðefnameðferð (t.d. tocilizumab eða sterar).

^d Lágflæði í nasir er ≤ 6 lítrar/mín. og háflæði í nasir er >6 lítrar/mín.

^e Samkvæmt ASTCT flokkun fyrir boðefnafár (Lee et al 2019).

Eiturverkanir á taugar

Alvarlegar eða lífshættulegar eiturverkanir á taugar, m.a. heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), geta komið fram eftir meðferð með TECVAYLI.

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna eða einkenna eiturverkana á taugar meðan á meðferð stendur og meðhöndla tafarlaust.

Ráðleggja á sjúklingum að leita lækniástoðar ef teikn eða einkenni eiturverkana á taugar koma fram. Við fyrstu teikn um eiturverkanir á taugar, þ.m.t. ICANS, á að meta sjúklinga tafarlaust og meðhöndla samkvæmt alvarleika. Sjúklingum sem fá 2. stigs ICANS eða alvarlegra, eða fyrstu einkenni 3. stigs ICANS með fyrri skammti TECVAYLI á að gefa fyrirmæli um að halda sig nálægt heilbrigðisstofnun og fylgjast á með þeim daglega í 48 klst. með tilliti til teikna og einkenna.

Vegna ICANS og annarra eiturverkana á taugar á að fresta meðferð með TECVAYLI eins og gefið er til kynna í töflu 3 (sjá kafla 4.2).

Vegna möguleika á ICANS á að ráða sjúklingum frá því að aka eða stjórna þungum vélum meðan á skammtaaukningu TECVAYLI stendur og í 48 klst. eftir lok skammtaaukningar TECVAYLI og ef einhver ný einkenni á taugar koma fram (sjá kafla 4.7).

Aðgerðir vegna eiturverkana á taugar

Við fyrstu merki um eiturverkanir á taugar, m.a. ICANS, á tafarlaust að íhuga taugafræðilegt mat. Útiloka á aðrar hugsanlegar orsakir einkenna á taugar. Fresta á gjöf TECVAYLI þangað til aukaverkun gengur til baka (sjá töflu 3). Gjörgæsla og stuðningsmeðferð eiga við þegar um verulegar eða lífshættulegar eiturverkanir á taugar er að ræða. Almennar aðgerðir vegna eiturverkana á taugar (t.d. ICANS með eða án boðefnafárs) eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5: Leiðbeiningar um aðgerðir vegna ICANS

Stig	Einkenni ^a	Yfirstandandi boðefnafár	Boðefnafár ekki yfirstandandi
1. stig	ICE skor 7-9 ^b Eða skert meðvitund ^c : sjúklingur vaknar af sjálfsdáðum.	Aðgerðir vegna boðefnafárs samkvæmt töflu 4.	Fylgjast með einkennum frá taugum, íhuga samráð og mat hjá taugalækni samkvæmt ákvörðun læknis.
		Fylgjast með einkennum frá taugum, íhuga samráð og mat hjá taugalækni samkvæmt ákvörðun læknis.	Íhuga á lyf við flogum sem eru ekki sljógandi (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog.
2. stig	ICE skor-3-6 ^b Eða skert meðvitund ^c : sjúklingur vaknar við rödd.	Tocilizumab gefið samkvæmt töflu 4 til að ráða bót á boðefnafári. Ef engar framfarir verða eftir að gjöf tocilizumab er hafin er 10 mg dexametason ^d gefið í bláæð á 6 klst. fresti, ef ekki er nú þegar verið að nota aðra barkstera. Notkun dexametasons haldið áfram þar til viðbrögðin ganga til baka að ≤ 1. stigi, minnka þá skammta smátt og smátt.	Dexametason ^d 10 mg gefið í bláæð á 6 klst. fresti. Notkun dexametasons haldið áfram þar til viðbrögðin ganga til baka að ≤ 1. stigi, minnka þá skammta smátt og smátt.
		Íhuga á lyf við flogum sem eru ekki sljógandi (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog. Íhuga samráð og mat hjá taugalækni eða öðrum sérfræðingi eftir þörfum.	
3. stig	ICE skor-0-2 ^b Eða skert meðvitund ^c : sjúklingur vaknar aðeins við örvun með snertingu, eða flog ^c , annaðhvort: • öll klínísk flog, staðbundin eða útbreidd, sem ganga hratt til baka, eða	Tocilizumab gefið samkvæmt töflu 4 til að ráða bót á boðefnafári. Auk þess er dexametason ^d 10 mg gefið í bláæð með fyrsta skammti tocilizumabs og skammtur endurtekinn á 6 klst. fresti. Notkun dexametasons haldið áfram þar til viðbrögðin ganga til baka að ≤ 1. stigi, minnka þá skammta smátt og smátt.	Dexametason ^e 10 mg gefið í bláæð á 6 klst. fresti. Notkun dexametasons haldið áfram þar til viðbrögðin ganga til baka að ≤ 1. stigi, minnka þá skammta smátt og smátt.

	<ul style="list-style-type: none"> flog án krampa á heilalínuriti sem ganga til baka með inngrípi, eða <p>hækkaður innankúpuþrýstingur: staðbundinn bjúgur samkvæmt mynd af taugum^c.</p>	<p>Íhuga á lyf við flogum sem eru ekki sljógandi (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog. Íhuga samráð og mat hjá taugalækni eða öðrum sérfræðingi eftir þörfum.</p>	
4. stig	<p>ICE skor-0^b</p> <p>Eða skert meðvitund annaðhvort:</p> <ul style="list-style-type: none"> ekki hægt að vekja sjúkling eða hann þarf kröftuga eða endurtekna örvun með snertingu til þess að vakna, eða hálfðvali eða dá, eða <p>flog^c, annaðhvort:</p> <ul style="list-style-type: none"> lífshættuleg langvarandi flog (>5 mín.), eða endurtekin klínísk flog eða flog sem sjást bara á heilariti án þess að fara aftur í upphafsástand inn á milli <p>einkenni með tilliti til hreyfinga^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> djúpt staðbundið máttleysi eins og helftarmáttleysi öðrum megin í líkamanum (hemiparesis) eða neðri hluta líkamans (paraparesis), eða <p>hækkaður innankúpuþrýstingur / heilabjúgur^c, með teiknum/einkennum eins og:</p> <ul style="list-style-type: none"> dreifðum heilabjúg á taugamynd eða heilaspells- eða barkarspellsstöðu (decerebrate or decorticate posturing) eða lömun í VI. heilataug eða doppubjúg eða cushing þrennu. 	<p>Tocilizumab gefið samkvæmt töflu 4 til að ráða bót á boðefnafári.</p> <p>Eins og hér fyrir ofan eða íhuga gjöf metylprednisolons 1.000 mg í bláæð á dag, með fyrsta skammti tocilizumabs og halda áfram gjöf metylprednisolons 1.000 mg í bláæð á dag í 2 eða fleiri daga.</p>	<p>Eins og hér fyrir ofan eða íhuga gjöf metylprednisolons 1.000 mg í bláæð á dag í 3 daga; ef framfarir, þá meðhöndla eins og hér fyrir ofan.</p>
		<p>Íhuga á lyf við flogum sem eru ekki sljógandi (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog. Íhuga samráð og mat hjá taugalækni eða öðrum sérfræðingi eftir þörfum. Við aukinn innankúpuþrýsting /heilabjúg, sjá leiðbeiningar viðeigandi stofnunar.</p>	

^a Meðferð ákvarðast með tilliti til svæsnasta tilviksins, sem ekki er rakið til annarra orsaka.

^b Ef hægt er að vekja sjúkling og hann er fær um gangast undir ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) mat: **Áttun** (geta til að segja til um ár, mánuð, borg, sjúkrahús = 4 stig); **Nefna** (nefna 3 hluti, t.d. bent á klukku, penna, hnapp = 3 stig); **Fara eftir fyrirmælum** (t.d. „sýndu mér 2 fingur“ eða „lokaðu augunum og rektu út úr þér tunguna“ = 1 stig); **Skrifa** (geta til þess að skrifa staðlaða setningu = 1 stig); og **Athygli** (telja afturábak í tugum frá 100 = 1 stig). Ef ekki tekst að vekja sjúkling og hann er ófær um að gangast undir ICE mat: (4. stigs ICANS) = 0 stig.

^c Ekki hægt að rekja til annarra orsaka.

^d Öll vísun til gjafar dexametasons á við dexametason eða jafngildi þess.

Sýkingar

Greint var frá verulegum, lífshættulegum eða banvænum sýkingum hjá sjúklingum sem fá TECVAYLI (sjá kafla 4.8). Nýtilkomnar eða endurvirkjaðar veirusýkingar komu fram meðan á meðferð með TECVAYLI stóð. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML) hefur einnig komið fram meðan á meðferð með TECVAYLI stendur.

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna sýkingar fyrir meðferð og meðan á meðferð með TECVAYLI stendur og meðhöndla eftir því sem við á. Gefa á örverulyf fyrirbyggjandi í samræmi við leiðbeiningar viðkomandi stofnunar.

Ekki á að fylgja áætlun um skammtaaukningu TECVAYLI hjá sjúklingum með virka sýkingu. Næstu skömmtum á að fresta eins og gefið er til kynna í töflu 3 (sjá kafla 4.2).

Endurvirkjun lifrabólguveiru B

Endurvirkjun lifrabólguveiru B getur orðið hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með lyfjum sem beinast gegn B frumum, og sem í sumum tilvikum getur leitt til svæsinar lifrabólgu, lifrabilunar og dauðsfalls.

Fylgjast á með sjúklingum sem eru með vísbendingar um lifrabólguveiru B í sermi með tilliti til klínískra vísbendinga og vísbendinga úr rannsóknum um endurvirkjun lifrabólguveiru B meðan á notkun TECVAYLI stendur og í minnst sex mánuði eftir lok meðferðar með TECVAYLI.

Við endurvirkjun lifrabólguveiru B meðan á meðferð með TECVAYLI stendur á að fresta meðferð með TECVAYLI eins og gefið er til kynna í töflu 3 og meðhöndla í samræmi við leiðbeiningar viðkomandi stofnunar (sjá kafla 4.2).

Gammaglóbúlínlækkun

Greint hefur verið frá gammaglóbúlínlækkun hjá sjúklingum sem fá TECVAYLI (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á með þéttni immúnóglóbúlíns meðan á meðferð með TECVAYLI stendur. Immúnóglóbúlín í bláæð eða undir húð var notað við gammaglóbúlínlækkun hjá 39% sjúklinga. Meðferð sjúklinga á að vera í samræmi við leiðbeiningar viðkomandi stofnunar m.a. varúðarreglur vegna sýkinga, fyrirbyggjandi meðferð með sýkla- eða veirulyfjum og uppbótarmeðferð með immúnóglóbúlíni.

Bóluefni

Notkun TECVAYLI getur dregið úr ónæmissvörun bóluefna.

Öryggi bólusetningar með lifandi bóluefni meðan á meðferð með TECVAYLI stendur eða eftir að henni er lokið hefur ekki verið rannsakað. Bólusetning með lifandi veirubóluefni er ekki ráðlögð í minnst 4 vikur áður en meðferð hefst, meðan á henni stendur og í minnst 4 vikur eftir meðferð

Daufkyrningafæð

Greint hefur verið frá daufkyrningafæð og daufkyrningafæð ásamt hita hjá sjúklingum sem fengu TECVAYLI (sjá kafla 4.8).

Gera á heildarblóðkornatalningu við upphaf og reglulega meðan á meðferð stendur. Stuðningsaðgerðir eiga að vera í samræmi við leiðbeiningar viðkomandi stofnunar.

Fylgjast á með sjúklingum með daufkyrningafæð með tilliti til teikna um sýkingu.

Meðferð með TECVAYLI á að fresta eins og gefið er til kynna í töflu 3 (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum með TECVAYLI

Losun frumboða í byrjun sem tengist upphafi meðferðar með TECVAYLI getur bælt CYP450 ensím. Gert er ráð fyrir að mesta hætta á milliverkunum sé frá upphafi skammtaaukningaráætlunar TECVAYLI þar til allt að 7 dögum eftir fyrsta viðhaldsskammt eða við yfirstandandi boðefnafár. Fylgjast á með eiturverkunum eða lyfjapéttni (t.d. ciklosporins) á þessu tímabili hjá sjúklingum sem fá samhliða CYP450 hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul. Aðlaga á skammt lyfsins sem gefið er samhliða eftir þörfum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar /getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ganga á úr skugga um þungun sé ekki til staðar hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð með TECVAYLI er hafin.

Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í fimm mánuði eftir seinasta skammt af TECVAYLI. Í klínískum rannsóknum notuðu karlkyns sjúklingar sem voru með konum sem gátu orðið þungaðar örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stóð og í þrjá mánuði eftir seinasta skammt teclistamabs.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun teclistamabs á meðgöngu hjá konum eða úr dýrarannsóknum til þess að meta hættu af notkun teclistamabs á meðgöngu. Þekkt er að manna IgG fer yfir fylgju eftir fyrstu þrjá mánuði meðgöngu. Þar sem teclistamab er mannaðlagað mótefni sem byggist á IgG4 getur það borist frá móður til fósturs. Notkun TECVAYLI er ekki ráðlögð á meðgöngu. TECVAYLI tengist gammaglóbúlínlækkun, þess vegna ætti að íhuga mat á gildi immúnóglóbúlíns hjá nýburum mæðra sem fengu meðferð með TECVAYLI.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort teclistamab skilst út í brjóstamjól, hefur áhrif á barnið eða mjólkurframleiðslu. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum á börn á brjósti vegna TECVAYLI á að ráða konum frá því að vera með barn á brjósti meðan á meðferð með TECVAYLI stendur og í a.m.k. fimm mánuði eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif teclistamabs á frjósemi. Áhrif teclistamabs á frjósemi hjá karldýrum og kvendýrum hafa ekki verið metin í dýrarannsóknum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

TECVAYLI hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vegna möguleika á heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS) er hætta á skertri meðvitund hjá sjúklingum sem fá TECVAYLI (sjá kafla 4.8). Sjúklingum á að gefa fyrirmæli um að forðast akstur og notkun vinnuvéla eða hugsanlega hættulegra véla meðan á meðferð stendur og

í 48 klst. eftir að skammtaaukningaráætlun TECVAYLI er lokið og ef einhver ný einkenni frá taugum koma fram (tafla 1) (sjá kafla 4.2 og kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er hjá sjúklingum voru gammaglóbúlínlækkun (75%), boðefnafár (72%), daufkyrningafæð (71%), blóðleysi (55%), stoðkerfisverkir (52%), þreyta (41%), blóðflagnafæð (40%), viðbrögð á stungustað (38%), sýking í efri hluta öndunarfæra (37%), eitilfrumnafæð (35%), niðurgangur (28%), lungnabólga (28%), ógleði (27%), hiti (27%), höfuðverkur (24%), hósti (24%), hægðatregða (21%) og verkur (21%).

Greint var frá alvarlegum aukaverkunum hjá 65% sjúklinga sem fengu TECVAYLI þ.m.t. lungnabólga (16%), COVID-19 (15%), boðefnafár (8%), sýklasótt (7%), hiti (5%), stoðkerfisverkir (5%), bráður nýrnaskaði (4,8%), niðurgangur (3,0%), húðbeðsbólga (2,4%), súrefnisskortur (2,4%), daufkyrningafæð ásamt hita (2,4%) og heilakvilli (2,4%).

Tafla með aukaverkunum

Upplýsingar um öryggi TECVAYLI voru metnar í MajesTEC-1 sem náði til 165 fullorðinna sjúklinga með mergæxli sem fengu ráðlagðan skammt af TECVAYLI sem einlyfjameðferð. Miðgildi meðferðarlengdar TECVAYLI var 8,5 mánuðir (á bilinu: 0,2 til 24,4).

Í töflu 6 er samantekt á aukaverkunum sem komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu TECVAYLI. Öryggisupplýsingar varðandi TECVAYLI voru einnig metnar hjá öllu meðhöndluðu þýði (N=302) en ekki varð vart við neinar viðbótar aukaverkanir.

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum eru taldar upp samkvæmt tíðni. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 6: Aukaverkanir hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu meðferð með TECVAYLI í MajesTEC-1 í ráðlögðum skammti við einlyfjameðferð

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni (öll stig)	N=165	
			n (%)	
			Hvaða stig sem er	3. eða 4. stigs
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga ¹	Mjög algengar	46 (28%)	32 (19%)
	Sýklasótt ²	Algengar	13 (7,9%)	11 (6,7%)
	COVID-19 ³	Mjög algengar	30 (18%)	20 (12%)
	Sýking í efri hluta öndunarfæra ⁴	Mjög algengar	61 (37%)	4 (2,4%)
	Húðbeðsbólga	Algengar	7 (4,2%)	5 (3,0%)
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð	Mjög algengar	117 (71%)	106 (64%)
	Daufkyrningafæð ásamt hita	Algengar	6 (3,6%)	5 (3,0%)
	Blóðflagnafæð	Mjög algengar	66 (40%)	35 (21%)
	Eitilfrumnafæð	Mjög algengar	57 (35%)	54 (33%)
	Blóðleysi ⁵	Mjög algengar	90 (55%)	61 (37%)

	Hvítkornafæð	Mjög algengar	29 (18%)	12 (7,3%)
	Blóðfibrínógenlækkun	Algengar	16 (9,7%)	2 (1,2%)
Ónæmiskerfi	Boðefnafár	Mjög algengar	119 (72%)	1 (0,6%)
	Gammaglóbúlínlækkun ⁶	Mjög algengar	123 (75%)	3 (1,8%)
Efnaskipti og næring	Aukinn amylasi í blóði	Algengar	6 (3,6%)	4 (2,4%)
	Blóðkalíumhækkun	Algengar	8 (4,8%)	2 (1,2%)
	Blóðkalsíumhækkun	Mjög algengar	19 (12%)	5 (3,0%)
	Blóðnatríumlækkun	Algengar	13 (7,9%)	8 (4,8%)
	Blóðkalíumlækkun	Mjög algengar	23 (14%)	8 (4,8%)
	Blóðkalsíumlækkun	Algengar	12 (7,3%)	0
	Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar	20 (12%)	10 (6,1%)
	Blóðalbúmínúlækkun	Algengar	4 (2,4%)	1 (0,6%)
	Blóðmagnésíumlækkun	Mjög algengar	22 (13%)	0
	Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	20 (12%)	1 (0,6%)
Taugakerfi	ICANS (heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum)	Algengar	5 (3,0%)	0
	Heilakvilli ⁷	Algengar	16 (9,7%)	0
	Úttaugakvilli ⁸	Mjög algengar	26 (16%)	1 (0,6%)
	Höfuðverkur	Mjög algengar	39 (24%)	1 (0,6%)
Æðar	Blæðing ⁹	Mjög algengar	20 (12%)	5 (3,0%)
	Háþrýstingur ¹⁰	Mjög algengar	21 (13%)	9 (5,5%)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Súrefnissskortur	Algengar	16 (9,7%)	6 (3,6%)
	Andnauð ¹¹	Mjög algengar	22 (13%)	3 (1,8%)
	Hósti ¹²	Mjög algengar	39 (24%)	0
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar	47 (28%)	6 (3,6%)
	Uppköst	Mjög algengar	21 (13%)	1 (0,6%)
	Ógleði	Mjög algengar	45 (27%)	1 (0,6%)
	Hægðatregða	Mjög algengar	34 (21%)	0
Stoðkerfi og bandvefur	Stoðkerfisverkur ¹³	Mjög algengar	85 (52%)	14 (8,5%)

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti	Mjög algengar	45 (27%)	1 (0,6%)
	Viðbrögð á stungustað ¹⁴	Mjög algengar	62 (38%)	1 (0,6%)
	Verkur ¹⁵	Mjög algengar	34 (21%)	3 (1,8%)
	Bjúgur ¹⁶	Mjög algengar	23 (14%)	0
	Þreyta ¹⁷	Mjög algengar	67 (41%)	5 (3,0%)
Rannsóknaniðurstöður	Blóðkreatínhækkun	Algengar	9 (5,5%)	0
	Hækkun transamínasa ¹⁸	Algengar	16 (9,7%)	4 (2,4%)
	Hækkun lípasa	Algengar	10 (6,1%)	2 (1,2%)
	Hækkun alkalísks fosfatasa í blóði	Mjög algengar	18 (11%)	3 (1,8%)
	Hækkun gamma-glutamýltransferasa	Algengar	16 (9,7%)	5 (3,0%)
	Lenging á virkjuðum tromboplastíntíma	Algengar	13 (7,9%)	2 (1,2%)
	Aukið INR (International normalised ratio)	Algengar	10 (6,1%)	2 (1,2%)

Greint er frá aukaverkunum samkvæmt MedDRA útgáfu 24.0.

Athugið: Upplýsingar fela í sér greiningu boðefnafárs og ICANS; einkenni boðefnafárs eða ICANS eru undanskilin.

- ¹ Lungnabólga felur í sér *enterobacter* lungnabólgu, sýkingu í neðri hluta öndunarfæra, veirusýkingu í neðri hluta öndunarfæra, metapneumoveirilungnabólgu, *Pneumocystis jirovecii* lungnabólgu, lungnabólgu, adenoveirilungnabólgu, bakteriulungnabólgu, *klebsiella* lungnabólgu, lungnabólgu *moraxella*, pneumókokkalungnabólgu, *pseudomonas* lungnabólgu, RS-lungnabólgu, stafylókokkalungnabólgu og veirilungnabólgu.
- ² Sýklasótt felur í sér bakteriublóðsmit, meningókokkasýklasótt, daufkyrningasýklasótt, *pseudomonas* blóðsmit, *pseudomonas* sýklasótt, sýklasótt og stafylókokkablóðsmit.
- ³ COVID-19 felur í sér COVID-19 án einkenna og COVID-19.
- ⁴ Sýking í efri hluta öndunarfæra felur í sér berkjubólgu, nefkoksabólgu, kokbólgu, öndunarfærasýkingu, bakteriöndunarfærasýkingu, nefslímubólgu, nasaveirusýkingu, bólgu í kinn- og/eða ennisholum, barkabólgu, sýkingu í efri hluta öndunarfæra og veirusýkingu í efri hluta öndunarfæra.
- ⁵ Blóðleysi felur í sér blóðleysi, járnskort og járnskortsblóðleysi.
- ⁶ Gammaglóbúlínlækkun nær til sjúklinga með aukaverkanirnar gammaglóbúlínlækkun, gammaglóbúlínskort, minnkuð immúnóglóbúlín og/eða sjúklinga með IgG gildi undir 500 mg/dl eftir meðferð með teclistamabi.
- ⁷ Heilakvilli felur í sér ringlunarástand, minnkaða meðvitund, svefnhöfða, minnisskerðingu og svefndrunga.
- ⁸ Úttaugakvilli felur í sér tilfinningartruflun, snertiskynsminnkun, snertiskynsminnkun í munni, taugaverk, náladofa, náladofa í munni, útlægan skyntaugakvilla og settaugarbólgu.
- ⁹ Blæðing felur í sér blæðingu í táru, blóðnasir, margúl, blóð í þvagi, kviðarholtsblóð, blæðingu úr gyllinæð, blæðingu í neðri hluta meltingarvegar, sortusaur, blæðingu í munni og innanbasts margúl.
- ¹⁰ Háþrýstingur felur í sér frumkominn háþrýsting og háþrýsting.
- ¹¹ Andnauð felur í sér bráða öndunarbílun, mæði og áreynslumæði.
- ¹² Hósti felur í sér ofnæmishósta, hósta, hósta með uppgangi og heilkenni hósta í efri hluta öndunarfæra.
- ¹³ Stoðkerfisverkur felur í sér liðverk, bakverk, beinverk, stoðkerfisverk fyrir brjósti, stoðkerfisverk, vöðvaverk, hálsverk og verk í útlimum.
- ¹⁴ Viðbrögð á stungustað fela í sér mar á stungustað, húðbeðsbólgu á stungustað, óþægindi á stungustað, roða á stungustað, margúl á stungustað, hersli á stungustað, bólgu á stungustað, bjúg á stungustað, kláða á stungustað, útbrot á stungustað, viðbrögð á stungustað og þrota á stungustað.
- ¹⁵ Verkur felur í sér eyrnaverk, verk í síðu, verk í nára, verk fyrir brjósti ótengdan hjarta, verk í munnkoki, verk, verk í kjálka, tannverk og verk í æxli.
- ¹⁶ Bjúgur felur í sér bjúg í andliti, vökvaofgnótt, útlægan bjúg og útlægan þrota.
- ¹⁷ Þreyta felur í sér þróttleysi, þreytu og lasleika.
- ¹⁸ Hækkun transamínasa felur í sér hækkun alanín aminótransferasa og hækkun aspartatamínótransferasa.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Boðefnafár

Í MajesTEC-1 (N=165) var greint frá boðefnafári hjá 72% sjúklinga eftir meðferð með TECVAYLI. Þriðjungur (33%) sjúklinga fékk fleiri en eitt tilvik boðefnafárs. Flestir urðu fyrir boðefnafári eftir smáhækkandi skammt 1 (44%), smáhækkandi skammt 2 (35%) eða fyrsta viðhaldsskammtinn (24%). Innan við 3% sjúklinga urðu fyrir fyrsta tilfelli af boðefnafári eftir síðari skammta TECVAYLI. Tilvik boðefnafárs voru 1. stigs (50%) og 2. stigs (21%). eða 3. stigs (0,6%). Miðgildi tíma þar til boðefnafár kom fram var 2 dagar (á bilinu: 1 til 6) frá síðasta skammti og miðgildi tímalengdar sem það stóð yfir var 2 dagar (á bilinu: 1 til 9).

Algengustu teikn og einkenni í tengslum við boðefnafár voru hiti (72%), súrefnisskortur (13%), kuldahrollur (12%), blóðþrýstingslækkun (12%), skúthraðtaktur (7%), höfuðverkur (7%) og hækkun lifrarendísíma (hækkun aspartat aminótransferasa og alanín aminótransferasa) (3,6% hvort).

Í MajesTEC-1 var tocilizumab notað til meðferðar á boðefnafári í 32% tilvika, barksterar í 11% tilvika og tocilizumab í samsettri meðferð með barksterum í 3% tilvika.

Eiturverkanir á taugar

Í MajesTEC-1 (N=165) var greint frá eiturverkun á taugar hjá 15% sjúklinga sem fengu TECVAYLI. Eiturverkanir á taugar voru 1. stigs (8,5%), 2. stigs (5,5%) eða 4. stigs (<1%). Algengasta eiturverkun á taugar sem greint var frá var höfuðverkur (8%).

Greint var frá heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS) hjá 3% sjúklinga sem fengu TECVAYLI í ráðlögðum skömmtum. Algengustu klínísku einkenni ICANS sem greint var frá voru ringlunarástand (1,2%) og rithömlun (1,2%). Eiturverkanir á taugar geta komið fram samtímis boðefnafári, þegar boðefnafár hefur gengið til baka eða þegar boðefnafár er ekki til staðar. Sjö af níu tilvikum ICANS (78%) voru samhliða boðefnafári (meðan á boðefnafári stóð eða innan 7 daga eftir að boðefnafár gekk til baka). Miðgildi tíma þar til ICANS kom fram var 4 dagar (á bilinu: 2 til 5) frá síðasta skammti og miðgildi tímalengdar sem það stóð yfir var 3 dagar (á bilinu: 1 til 20).

Mótefnamyndun

Lagt var mat á sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð með teclistamabi undir húð (N=238) í MajesTEC-1 með tilliti til mótefna gegn teclistamabi með greiningu sem byggist á rafefnaljómun. Einn þátttakandi (0,4%) var með lágan títra hlutleysandi mótefna gegn teclistamabi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni og teikn

Hámarksskammtur teclistamabs sem þolist hefur ekki verið ákvarðaður. Í klínískum rannsóknum hafa allt að 6 mg/kg skammtar verið gefnir.

Meðferð

Ef til ofskömmtnar kemur á að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til teikna eða einkenna aukaverkana og veita tafarlaust viðeigandi einkennameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: L01FX24.

Verkunarháttur

Teclistamab er IgG4-PAA tvísértækt mótefni í eðlilegri stærð sem beinist að CD3 viðtaka sem er tjáður á yfirborði T frumna og BCMA (anti-B cell maturation antigen) sem er tjáð á yfirborði illkynja mergæxlisfrumna af B línu uppruna sem og á B frumum seint á þroskaskeiði og plasmafrumum. Með þessi tvö bindiset getur teclistamab dregið CD3⁺ T frumur mjög nálægt BCMA⁺ frumum sem leiðir til virkunar T frumna og í framhaldi sundrunar og dauða BCMA⁺ frumna fyrir tilstilli perforíns og mismunandi korneiturs (granzymes) sem geymt er í seytikornum á T drápsfrumum. Þessi áhrif koma fram án tillits til sérhæfni viðtaka T frumu eða þarfar á sameindum í flokki 1, MHC (major histocompatibility complex) á yfirborði sýnifrumna (antigen presenting cells).

Lyfhrif

Á fyrsta mánuði meðferðar sáust virkjun T frumna, endurdreifing T frumna, fækkun B frumna og örvun frumuboda í sermi.

Á fyrsta mánuði meðferðar með teclistamabi var fækkun leysanlegra BCMA hjá flestum sem svöruðu og meiri fækkun leysanlegra BCMA kom fram hjá þeim sem voru með meiri svörun við teclistamabi.

Verkun og öryggi

Verkun TECVAYLI einlyfjameðferðar var metin hjá sjúklingum með mergæxli sem eru endurkomin eða svara ekki meðferð í stakarma, opinni, fjölsetra 1./2. stigs (MajesTEC-1) rannsókn. Í rannsókninni voru sjúklingar sem höfðu fengið minnst þrjár fyrri meðferðir, þ. á m. ónæmistemprandi lyf, próteasómhemil og einstofna mótefni gegn CD38. Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir sem höfðu fengið heilablóðfall eða flog á síðustu 6 mánuðum sem og sjúklingar með ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnis skor ≥ 2 , plasmafrumuhvítblæði, þekktu virkni sjúkdómsins í miðtaugakerfi eða sem sýndu klínísk merki um tengsl mergæxlis við heilahimnu eða voru með virkan sjálfsofnæmis-sjúkdóm eða staðfesta sögu um sjálfsofnæmissjúkdóm annan en skjallbletti (vítligo), sykursýki tegund I og fyrri sjálfsofnæmisskjaldkirtilsbólgu.

Sjúklingar fengu í byrjun smáhækkandi skammta sem voru 0,06 mg/kg og 0,3 mg/kg af TECVAYLI gefið undir húð, fylgt eftir með vikulegum viðhaldsskammti TECVAYLI 1,5 mg/kg undir húð þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar aukaverkanir komu fram. Hjá sjúklingum með fulla svörun eða betri í minnst 6 mánuði mátti fækka skömmtum í 1,5 mg/kg undir húð á tveggja vikna fresti þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar aukaverkanir komu fram (sjá kafla 4.2). Miðgildi meðferðarlengdar á milli smáhækkandi skammts 1 og smáhækkandi skammts 2 var 2,9 dagar (á bilinu: 2-7). Miðgildi meðferðarlengdar milli smáhækkandi skammts 2 og fyrsta viðhaldsskammts var 3,1 dagar (á bilinu: 2-9). Sjúklingar voru undir eftirliti á sjúkrahúsi í minnst 48 klst. eftir hvern TECVAYLI skammt í skammtaaukningaráætluninni.

Verkunarþýðið var 165 sjúklingar. Miðgildi aldurs var 64 ár (á bilinu: 33-84) þar sem 15% þátttakenda voru ≥ 75 ára; 58% voru karlar; 81% voru hvítir, 13% svartir, 2% asískir. Við inngöngu í rannsóknina var ISS (The International Staging System) 52% á stigi I, 35% á stigi II og 12% á stigi III. Hááhættu

frumuferðabættir (17p úrfelling, t(4;14) eða t(14;16)) voru til staðar hjá 26% sjúklinga. Sautján prósent sjúklinga voru með plasmafrumuæxli utan beinmergs.

Miðgildi tíma frá upphaflegri greiningu á mergæxli fram að skráningu í rannsóknina var 6 ár (á bilinu: 0,8-22,7). Miðgildi fjölda fyrri meðferða var 5 (á bilinu: 2-14) þar sem 23% sjúklinga höfðu fengið 3 meðferðir. Áttatíu og tvö prósent sjúklinga höfðu fengið samgena stofnfrumuígræðslu og 4,8% sjúklinga höfðu fengið ósamgena stofnfrumuígræðslu. Hjá sjötíu og átta prósent sjúklinga hafði meðferð með þremur lyfjaflokkum brugðist (ónæmistemprandi lyf, próteasómhemill og einstofna mótefni gegn CD38).

Verkunarniðurstöður voru samkvæmt heildarsvörunartíðni ákvarðað á mati IRC (Independent Review Committee) með viðmiðum IMWG (International Myeloma Working Group) frá 2016 (sjá töflu 7).

Tafla 7: Verkunarniðurstöður í MajesTEC-1

	Allir sem fengu meðferð (N=165)
Heildarsvörunartíðni (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n(%)	104 (63,0%)
95% CI (%)	(55,2%; 70,4%)
Ströng full svörun (sCR)	54 (32,7%)
Full svörun (CR)	11 (6,7%)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR)	32 (19,4%)
Hlutasvörun (PR)	7 (4,2%)
Lengd svörunar (DOR) (mánuðir)	
Fjöldi sem svarar	104
DOR (mánuðir): miðgildi (95% CI)	18,4 (14,9; NE) ¹
Tími fram að fyrstu svörun (mánuðir)	
Fjöldi sem svarar	104
Miðgildi á bilinu	1,2 (0,2; 5,5)
Neikvæðnihlutfall lágmarkssjúkdómsleifa (MRD)² hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð, n (%) [N=165]	44 (26,7%)
95% CI (%)	(20,1%; 34,1%)
Neikvæðnihlutfall lágmarkssjúkdómsleifa ^{2,3} hjá sjúklingum sem náðu CR eða sCR, n (%) [N=65]	30 (46,2%)
95% CI (%)	(33,7%; 59,0%)

¹ NE=ekki hægt að meta

² Neikvæðnihlutfall lágmarkssjúkdómsleifa er skilgreint sem hlutfall þátttakenda sem náði neikvæðri stöðu með tilliti til sjúkdómsleifa (mörk: 10^{-5}) á hvaða tímapunkti sem er eftir upphafsskammt og áður en sjúkdómur versnaði eða fyrir næstu meðferð gegn mergæxli.

³ Einungis er tekið tillit til mats á MRD (mörk: 10^{-5}) innan þriggja mánaða frá því CR/sCR var náð, fram að dauðsfalli/versnun/ næstu meðferð (eingöngu).

Miðgildi eftirfylgni eftir breytingu á skammtaáætlun var 12,6 (á bilinu: 1,0 til 24,7) mánuðir hjá sjúklingum sem skiptu yfir í 1,5 mg/kg undir húð á tveggja vikna fresti.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á TECVAYLI hjá öllum undirhópum barna á mergæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf teclistamabs voru u.þ.b. í réttu hlutfalli við skammta eftir gjöf undir húð á skammtabilinu 0,08 mg/kg til 3 mg/kg (0,05 til 2,0 faldur ráðlagður skammtur). Níutíu prósent af útsetningu við jafnvægi náðust eftir 12 vikulega viðhaldsskammta. Meðalgildi uppsöfnunarhlutfalls milli fyrsta og 13. vikulega viðhaldsskammtsins af teclistamabi 1,5 mg/kg var 4,2-falt fyrir C_{max} , 4,1-falt fyrir C_{trough} og 5,3-falt fyrir AUC_{tau} .

C_{max} , C_{trough} og AUC_{tau} fyrir teclistamab koma fram í töflu 8.

Tafla 8: Lyfjahvarfabreytur teclistamabs við 13. ráðlagða vikulega viðhaldsskammtinn (1,5 mg/kg) hjá sjúklingum með mergæxli sem eru endurkomin eða svara ekki meðferð í MajesTEC-1

Lyfjahvarfabreyta	Margfeldismeðaltal (CV%) teclistamabs
C_{max} (µg/ml)	23,8 (55%)
C_{trough} (µg/ml)	21,1 (63%)
AUC_{tau} (µg·klst./ml)	3.838 (57%)

C_{max} = Hámarksþéttni teclistamabs í sermi; C_{trough} = Þéttni teclistamabs í sermi á undan gjöf næsta skammts;
CV = frávikshlutfall; AUC_{tau} = Flatarmál undir þéttni-tímaferli á vikulega skammtabilinu.

Frásög

Meðalaðgengi teclistamabs var 72% við gjöf undir húð. Miðgildi (bil) T_{max} fyrir teclistamab eftir fyrsta vikulega viðhaldsskammtinn var 139 (19 til 168) klst. og eftir 13. vikulega viðhaldsskammtinn 72 (24 til 168) klst.

Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál var 5,63 lítrar (29% frávikshlutfall (CV)).

Brotthvarf

Úthreinsun teclistamabs minnkar með tímanum og var meðaltal (CV%) mestu minnkunar frá upphafi til 13. vikulega viðhaldsskammtsins 40,8% (56%). Margfeldismeðaltal (CV%) úthreinsunar er 0,472 lítrar/dag (64%) við 13. vikulega viðhaldsskammtinn. Búist er við að hjá sjúklingum sem hætta á teclistamabi eftir 13. vikulega viðhaldsskammtinn verði 50% minnkun á C_{max} fyrir þéttni teclistamabs við miðgildi tíma (5. til 95. hundraðsmark) 15 (7 til 33) dögum eftir T_{max} og 97% minnkun á C_{max} fyrir þéttni teclistamabs við miðgildi tíma 69 (32 til 163) dögum eftir T_{max} .

Þýðisgreining á lyfjahvörfum (samkvæmt MajesTEC-1) sýndi að leysanlegt BCMA hafði ekki áhrif á þéttni teclistamabs í sermi.

Sérstakir sjúklingahópar

Lyfjahvörf TECVAYLI hjá börnum 17 ára og yngri hafa ekki verið rannsökuð.

Niðurstöður þýðisgreininga á lyfjahvörfum benda til þess að aldur (24 til 84 ár) og kyn hafi ekki áhrif á lyfjahvörf teclistamabs.

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir á TECVAYLI hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Niðurstöður úr þýðisgreiningum á lyfjahvörfum sýndu að vægt skert nýrnastarfsemi ($60 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{áætlaður gaukulsíunarhraði (eGFR)} < 90 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$) eða meðalskert

nýrnastarfsemi ($30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf teclistamabs. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Engar formlegar rannsóknir á TECVAYLI hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Niðurstöður úr þýðisgreiningum á lyfjahvörfum sýndu að vægt skert lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín > 1 til 1,5-föld efri mörk eðlilegra gilda (ULN) og hvaða hækkun aspartat aminótransferasa (ASAT) sem er eða heildarbilirúbín $\leq \text{ULN}$ og $\text{ASAT} > \text{ULN}$) hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf teclistamabs. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Rannsóknir á dýrum hafa ekki verið gerðar til þess að meta krabbameinsvaldandi áhrif og eiturverkun teclistamabs á erfðafni.

Eiturverkanir á æxlun og frjósemi

Rannsóknir á dýrum hafa ekki verið gerðar til þess að meta áhrif teclistamabs á æxlun og fósturþroska. Í 5 vikna rannsókn á eiturverkunum við endurtekna skammta hjá cynomolgus öpum voru engin greinanleg áhrif á karl- og kvenkynsæxlunarferi við skammta allt að 30 mg/kg/viku (u.þ.b. 22 faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum, samkvæmt AUC útsetningu) í bláæð í fimm vikur.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

EDTA dínatríum salt díhýdrat

Ísedik

Polysorbat 20 (E432)

Natríumasetat þríhýdrat

Súkrósi

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

18 mánuðir

Undirbúin sprauta

Þegar sprauta hefur verið undirbúin á að gefa hana strax. Ef það er ekki mögulegt á geymslutími tilbúinnar sprautu meðan á notkun stendur ekki að vera lengri en 20 klst. við $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ eða við umhverfishitastig ($15^\circ\text{C} - 30^\circ\text{C}$). Innihaldinu á að farga ef það hefur ekki verið notað eftir 20 klst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

3 ml stungulyf, lausn í glerhettuglasi tegund 1 með gúmmílkistappa og álinnsigli með smelluloki sem inniheldur 30 mg af teclistamabi (10 mg/ml).

Pakkning með 1 hettuglasi.

1,7 ml stungulyf, lausn í glerhettuglasi tegund 1 með gúmmílkistappa og álinnsigli með smelluloki sem inniheldur 153 mg af teclistamabi (90 mg/ml).

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Mjög mikilvægt er að fylgja leiðbeiningunum í þessum kafla nákvæmlega við undirbúning og lyfjagjöf til þess að draga úr hugsanlegum mistökum við lyfjagjöf með TECVAYLI 10 mg/ml og TECVAYLI 90 mg/ml hettuglösum.

TECVAYLI á eingöngu að gefa undir húð. Ekki má gefa TECVAYLI í bláæð.

Gjöf TECVAYLI á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns ásamt heilbrigðisstarfsliði sem hefur fengið fullnægjandi þjálfun og með viðeigandi búnað tiltækan til þess að ráða bót á verulegum viðbrögðum m.a. boðefnafári (sjá kafla 4.4).

TECVAYLI 10 mg/ml og TECVAYLI 90 mg/ml hettuglös eru eingöngu einnota.

TECVAYLI hettuglös af mismunandi styrkleika á ekki að sameina til þess að fá viðhaldsskammt.

Vinna á með smitgát við undirbúning og gjöf TECVAYLI.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Undirbúningur TECVAYLI

- Sannreyna á ávísaðan skammt fyrir hverja TECVAYLI inndælingu. Til þess að lágmarka mistök á að nota eftirfarandi töflur við undirbúning TECVAYLI stungulyfs.
 - Nota á töflu 9 til þess að ákvarða heildarskammt, magn fyrir inndælingu og fjölda hettuglasa sem þarf að nota miðað við raunþyngd sjúklingsins fyrir smáhækkandi skammt 1 með því að nota TECVAYLI 10 mg/ml hettuglas.

Tafla 9: Magn TECVAYLI (10 mg/ml) til inndælingar fyrir smáhækkandi skammt 1 (0,06 mg/kg)

	Líkamsþyngd (kg)	Heildarskammtur (mg)	Magn til inndælingar (ml)	Fjöldi hettuglasa (1 hettuglas=3 ml)
Smáhækkandi skammtur 1 (0,06 mg/kg)	35-39	2,2	0,22	1
	40-44	2,5	0,25	1
	45-49	2,8	0,28	1
	50-59	3,3	0,33	1
	60-69	3,9	0,39	1
	70-79	4,5	0,45	1
	80-89	5,1	0,51	1
	90-99	5,7	0,57	1
	100-109	6,3	0,63	1
	110-119	6,9	0,69	1
	120-129	7,5	0,75	1
	130-139	8,1	0,81	1
	140-149	8,7	0,87	1
	150-160	9,3	0,93	1

- Nota á töflu 10 til þess að ákvarða heildarskammt, magn fyrir inndælingu og fjölda hettuglasa sem þarf að nota miðað við raunþyngd sjúklingsins fyrir smáhækkandi skammt 2 með því að nota TECVAYLI 10 mg/ml hettuglas.

Tafla 10: Magn TECVAYLI (10 mg/ml) til inndælingar fyrir smáhækkandi skammt 2 (0,3 mg/kg)

	Líkamsþyngd (kg)	Heildarskammtur (mg)	Magn til inndælingar (ml)	Fjöldi hettuglasa (1 hettuglas=3 ml)
Smáhækkandi skammtur 2 (0,3 mg/kg)	35-39	11	1,1	1
	40-44	13	1,3	1
	45-49	14	1,4	1
	50-59	16	1,6	1
	60-69	19	1,9	1
	70-79	22	2,2	1
	80-89	25	2,5	1
	90-99	28	2,8	1
	100-109	31	3,1	2
	110-119	34	3,4	2
	120-129	37	3,7	2
	130-139	40	4,0	2
	140-149	43	4,3	2
	150-160	47	4,7	2

- Nota á töflu 11 til þess að ákvarða heildarskammt, magn fyrir inndælingu og fjölda hettuglasa sem þarf að nota miðað við raunþyngd sjúklingsins fyrir viðhaldsskammt með því að nota TECVAYLI 90 mg/ml hettuglas.

Tafla 11: Magn TECVAYLI (90 mg/ml) til inndælingar fyrir viðhaldsskammt (1,5 mg/kg)

	Líkamsþyngd (kg)	Heildar- skammtur (mg)	Magn til inndælingar (ml)	Fjöldi hettuglasa (1 hettuglas=1,7 ml)
Viðhaldsskammtur (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	

- Takið viðeigandi hettuglas af TECVAYLI úr kæli (2°C - 8°C) og látið ná umhverfishita (15°C – 30°C) eins og þarf í minnst 15 mínútur. Ekki má hita TECVAYLI á neinn hátt.
- Þegar umhverfishita er náð er hettuglasinu sveiflað létt í u.þ.b. 10 sekúndur til að blanda innihaldinu. Ekki á að hrista glasið.
- Dragið tilætlað magn af TECVAYLI úr hettuglasinu/-glösunum með viðeigandi stærð af sprautu og flutningsnál.
 - Magn til inndælingar á ekki að vera meira en 2,0 ml. Skömmtum sem eru stærri en 2,0 ml þarf að skipta jafnt niður í fleiri sprautur.
- TECVAYLI er samrýmanlegt við nálar úr ryðfríu stáli og sprautur úr pólýprópýleni og pólýkarbónati.
- Skiptið flutningsnálinni út fyrir nál fyrir inndælingu af viðeigandi stærð.
- Skoðið TECVAYLI með tilliti til agna og hvort litur sé eðlilegur fyrir gjöf. Ekki á að nota lausnina ef litur er óeðlilegur eða ef lausnin er skýjuð eða inniheldur aðskotaagnir.
 - TECVAYLI stungulyf, lausn er litlaus eða ljósgul.

Gjöf TECVAYLI

- Gefið tilætlað magn af TECVAYLI með inndælingu undir húð á kvið (æskilegur staður fyrir inndælingu). Einnig má gefa TECVAYLI annars staðar með inndælingu undir húð (t.d. í læri). Ef margar inndælingar eru nauðsynlegar á að gefa TECVAYLI inndælingar með minnst 2 cm millibili.
- Ekki á að gefa inndælingu í húðflúr eða ör eða svæði þar sem húðin er rauð, marin, aum, hörð eða sködduð.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. ágúst 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi á að tryggja í þeim löndum þar sem TECVAYLI er markaðssett að allir sjúklingar/umönnunaraðilar sem gert er ráð fyrir að noti teclistamab hafi aðgang að/verði séð fyrir sjúklingakorti sem upplýsir sjúklinginn og útskýrir fyrir honum hættu á boðefnafári. Í sjúklingakortinu á einnig að vera viðvörðun fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem koma að meðferð sjúklingsins um að sjúklingurinn fái teclistamab.

Sjúklingakortið á að innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar:

- Lýsingu á lykilteiknum og einkennum boðefnafárs
- Upplýsingar um hvenær brýn þörf sé á að leita til heilbrigðisstarfsmanns eða á bráðamóttöku ef teikn og einkenni boðefnafárs koma fram
- Samskiptaupplýsingar um lækinn sem ávísaði lyfinu

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka

Lýsing	Tímamörk
Til þess að staðfesta verkun og öryggi teclistamabs sem einlyfjameðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt mergæxli sem hafa fengið að minnsta kosti þrjár fyrri meðferðir, þ.á m. með ónæmistemprandi lyfi, próteasómhemli og mótefni gegn CD38 og hafa sýnt fram á versnun sjúkdómsins í síðustu meðferðinni, á markaðsleyfishafi að leggja fram niðurstöður úr rannsókn 64007957MMY3001, 3. stigs slembaðri rannsókn þar sem gerður er samanburður á teclistamabi í samsettri meðferð með daratumumabi undir húð og daratumumabi undir húð, pomalidomidi, og dexametasoni (DPd) eða daratumumabi undir húð, bortezomibi, og dexametasoni (DVd) hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt mergæxli.	Mars 2028
Til þess að varpa betur ljósi á meðferðarlengd og langtímaöryggi hjá einstaklingum með mergæxli sem hafa áður fengið ≥ 3 meðferðartegundir, þ.m.t. ónæmistemprandi lyf, próteasómhemil og mótefni gegn CD38, skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaskýrslu rannsóknar 64007957MMY1001 sem er opin 1/2. stigs „fyrsta skipti hjá mönnum“ rannsókn á smáhækkandi skömmtum af teclistamabi, sem er mannaðlagað BCMA x CD3 tvísértækt mótefni, hjá einstaklingum með endurkomið eða þrálátt mergæxli.	Desember 2028

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

TECVAYLI 10 mg/ml stungulyf, lausn
teclistamab

2. VIRK(T) EFNI

Eitt 3 ml hettuglas inniheldur 30 mg af teclistamabi (10 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: EDTA dínatríum salt díhýdrat, ísedik, polysorbat 20, natriumasetat þríhýdrat, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas, 30 mg/3 ml

Smáhækkandi skammtur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Má ekki hrista.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1675/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

TECVAYLI 10 mg/ml stungulyf
teclistamab
teclistamab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

30 mg/3 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

TECVAYLI 90 mg/ml stungulyf, lausn
teclistamab

2. VIRK(T) EFNI

Eitt 1,7 ml hettuglas inniheldur 153 mg af teclistamabi (90 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: EDTA dínatríum salt díhýdrat, ísedik, polysorbat 20, natríumasetat þríhýdrat, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 hettuglas, 153 mg/1,7 ml
Viðhaldsskammtur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Má ekki hrista.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1675/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

TECVAYLI 90 mg/ml stungulyf
teclistamab
teclistamab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

153 mg/1,7 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

TECVAYLI 10 mg/ml stungulyf, lausn
TECVAYLI 90 mg/ml stungulyf, lausn
teclistamab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um TECVAYLI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa TECVAYLI
3. Hvernig gefa á TECVAYLI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á TECVAYLI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um TECVAYLI og við hverju það er notað

TECVAYLI er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið teclistamab og er notað hjá fullorðnum með krabbamein í beinmerg sem kallast mergæxli.

Það er notað hjá fullorðnum sem hafa fengið minnst þrjár aðrar tegundir meðferða sem hafa ekki virkað eða skila ekki lengur árangri.

Verkun TECVAYLI

TECVAYLI er mótefni, sem er tegund próteins sem hefur verið gert þannig úr garði að það þekkir og tengist ákveðnum markstöðum í líkamanum. TECVAYLI beinist að BCMA sem er á krabbameinsfrumum mergæxlis, og CD3 sameind sem er á svokölluðum T frumum í ónæmiskerfinu. Lyfið verkar á þann hátt að það tengist þessum frumum og færir þær saman þannig að ónæmiskerfið getur eyðilagt krabbameinsfrumur mergæxlisins.

2. Áður en byrjað er að gefa TECVAYLI

Ekki má gefa TECVAYLI ef um er að ræða ofnæmi fyrir teclistamabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss um hvort þú ert með ofnæmi skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þú færð TECVAYLI.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en TECVAYLI er notað ef þú hefur fengið heilablóðfall eða flog á síðustu 6 mánuðum.

TECVAYLI og bóluefni

Talaðu við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þú færð TECVAYLI ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð.

Þú átt ekki að fá lifandi bóluefni frá fjórum vikum áður til fjórum vikum eftir að þú færð meðferð með TECVAYLI.

Próf og rannsóknir

Áður en þú færð TECVAYLI athugar læknirinn fjölda blóðkorna með tilliti til sýkinga. Ef þú ert með sýkingu færðu meðferð við henni áður en meðferð með TECVAYLI hefst. Læknirinn athugar einnig hvort þú sért þunguð eða með barn á brjósti.

Meðan á meðferð með TECVAYLI stendur fylgist læknirinn með þér með tilliti til aukaverkana. Læknirinn athugar fjölda blóðkorna reglulega þar sem blóðkornum og öðrum blóðhlutum getur fækkað.

Vertu á varðbergi gagnvart alvarlegum aukaverkunum.

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef eitthvað af eftirfarandi á við hjá þér:

- Merki um ástand sem kallast boðefnafár. Boðefnafár er alvarlegt ónæmisviðbragð þar sem einkennin eru hiti, kuldaþrollur, ógleði, höfuðverkur, hraður hjartsláttur, sundl og öndunarerfiðleikar.
- Áhrif á taugakerfið. Einkennin eru m.a. ringlun, skortur á árvekni eða erfiðleikar með að skrifa. Eitthvað af þessu getur verið merki um alvarleg ónæmisviðbrögð sem kallast heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS).
- Einkenni sýkingar.

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita ef eitthvað af ofangreindu á við.

Börn og unglingar

Ekki á að gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára TECVAYLI vegna þess að ekki er þekkt hvaða áhrif lyfið hefur á þau.

Notkun annarra lyfja samhliða TECVAYLI

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúrulyf.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort TECVAYLI hefur áhrif á fóstur eða hvort það berst í brjóstamjólki.

Meðganga - upplýsingar fyrir konur

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita áður en þú færð TECVAYLI ef þú ert þunguð, heldur að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur skaltu tafarlaust láta lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita.

Meðganga - upplýsingar fyrir karla

Ef konan verður þunguð meðan þú ert í meðferð með lyfinu skaltu tafarlaust láta lækninn vita.

Getnaðarvörn - upplýsingar fyrir konur sem geta orðið þungaðar

Ef þú getur orðið þunguð, verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 5 mánuði eftir að meðferð með TECVAYLI er lokið.

Getnaðarvörn - upplýsingar fyrir karla

Ef konan getur orðið þunguð, verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð með TECVAYLI er lokið.

Brjóstgjöf

Þú og læknirinn ákveðið hvort kostir brjóstgjafar séu meiri en hættu fyrir barnið. Ef þú og læknirinn ákveðið að töku lyfsins verði hætt þá á ekki að hafa barn á brjósti í 5 mánuði eftir að meðferð er hætt.

Akstur og notkun véla

Sumir finna fyrir þreytu, sundli eða verða ringlaðir meðan á töku TECVAYLI stendur. Þú skalt ekki aka, nota tæki eða vinnuvélar eða gera hluti sem geta stefnt þér í hættu fyrr en minnst 48 klst. eftir að þú færð þriðja skammtinn af TECVAYLI eða samkvæmt fyrirætlum læknisins.

TECVAYLI inniheldur natríum

TECVAYLI inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig gefa á TECVAYLI

Hversu mikið er gefið

Læknirinn ákveður skammt TECVAYLI. Skammturinn fer eftir líkamsþyngd. Fyrstu tveir skammtarnir eru minnstir.

TECVAYLI er gefið á eftirfarandi hátt:

- Þú færð 0,06 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar sem fyrsta skammt.
- Þú færð 0,3 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar sem annan skammt 2-7 dögum síðar.
- Þú færð síðan viðhaldsskammt sem er 1,5 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar 2-7 dögum eftir annan skammtinn.
- Þú heldur síðan áfram að fá viðhaldsskammt vikulega jafnlengi og meðferð með TECVAYLI skilar árangri.

Ef meðferðin með TECVAYLI heldur áfram að skila árangri eftir 6 mánuði gæti læknirinn ákveðið að þú fái viðhaldsskammt á tveggja vikna fresti.

Læknirinn fylgist með þér með tilliti til aukaverkana eftir fyrstu þrjá skammtana. Það er gert í 2 daga eftir hvern skammt.

Þú verður að vera nálægt heilbrigðisstofnun eftir fyrstu þrjá skammtana ef þú skyldir fá aukaverkanir.

Lyfjagjöf

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefa TECVAYLI með inndælingu undir húð. Það er gefið í kvið eða læri.

Önnur lyf sem þú færð meðan á meðferð með TECVAYLI stendur

Þú færð lyf 1-3 klst. áður en þú færð hvern af fyrstu þremur skömmtum TECVAYLI sem draga úr líkum á aukaverkunum eins og boðefnafári. Þetta eru m.a.:

- lyf sem draga úr hættu á ofnæmisviðbrögðum (andhistamín)
- lyf sem draga úr hættu á bólgu (barksterar)
- lyf sem draga úr hættu á hita (t.d. parasetamól)

Þú gætir einnig fengið þessi lyf við síðari skammta af TECVAYLI en það fer eftir þeim einkennum sem þú ert með.

Þú gætir einnig fengið viðbótarlyf út frá þeim einkennum sem þú færð eða sjúkrasögu.

Ef gefinn er stærri skammtur TECVAYLI en mælt er fyrir um

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefa þér lyfið og ólíklegt er að þú fái of mikið. Ef þú skyldir fá of mikið (ofskömmtun) þá athugar læknirinn þig með tilliti til aukaverkana.

Ef gleymist að nota TECVAYLI

Það er mjög mikilvægt að fara í allar heimsóknir hjá læknum. Ef þú missir af heimsókn skaltu fá nýjan tíma eins fljótt og hægt er.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Leitaðu læknishjálpar strax ef einhver eftirfarandi alvarleg aukaverkun kemur fram sem getur verið alvarleg og banvæn.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- alvarleg ónæmisviðbrögð (boðefnafár) sem geta valdið hita, kuldahrolli, ógleði, höfuðverk, hröðum hjartslætti, sundli og öndunarerfiðleikum
- lágt gildi mótefna sem kallast immúnóglóbúlín í blóði (gammaglóbúlínlækkun) sem getur aukið líkur á sýkingum
- lágt gildi ákveðinnar tegundar hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð)
- sýking sem getur falið í sér hita, kuldahroll, skjálfta, hósta, mæði, hraða öndun og hraðan hjartslátt

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Áhrif á taugakerfið sem geta verið merki um alvarleg ónæmisviðbrögð sem kallast heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS). Einhver þessara einkenna eru:
 - ringlunartilfinning
 - minni árvekni
 - erfiðleikar við að skrifa

Láttu lækninn strax vita ef einhver ofangreind alvarleg aukaverkun kemur fram.

Aðrar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú færð einhverja þessara aukaverkana.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lungnasýking (lungnabólga)
- COVID-19 sýking af völdum kórónuveiru (SARS-CoV-2)
- sýking í nefi, sýking í ennis- og/eða kinnholum eða hálsi (sýking í efri hluta öndunarfæra)
- lágt gildi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- lágt gildi blóðflagna (frumur sem stuðla að storknun blóðs; blóðflagnafæð)
- fá hvít blóðkorn (hvítkornafæð)
- lágt gildi ákveðinnar tegundar hvítra blóðkorna (eítílfrumnafæð)
- lágt gildi fosfats, magnesíums eða kalíums í blóði (blóðfosfatlækkun, blóðmagnesíumlækkun eða blóðkalíumlækkun)
- aukið gildi kalsíums (blóðkalsíumhækkun)
- aukinn alkalískur fosfatasi í blóði
- minnkuð matarlyst
- ógleði, niðurgangur, hægðatregða, uppköst
- höfuðverkur
- taugaskemmdir sem geta valdið náladofa, dofa, verkjum eða minnkaðri verkjaskynjun
- hár blóðþrýstingur
- blæðing sem getur verið veruleg
- hósti
- mæði
- hiti
- mikil þreyta
- verkur eða vöðvaverkir

- þrútnar hendur, ökklar eða fætur (bjúgur)
- húðviðbrögð við eða nálægt stungustað m.a. roði, kláði, þroti, verkur, mar, útbrot, blæðing

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- veruleg sýking sem nær til alls líkamans (sýklasótt)
- húðsýking sem veldur roða (húðbeðsbólga)
- fá hvít blóðkorn ákveðinnar tegundar ásamt hita (daufkyrningafæð ásamt hita)
- lágt gildi próteins í blóðinu sem kallast fibrínógen, sem gerir blóðstorknun erfiðari
- breyting á heilastarfsemi (heilakvilli)
- lágt gildi kalsíums eða natríums í blóði
- hátt gildi kalíums í blóði
- lágt gildi albúmíns í blóði
- lágt súrefnismagn í blóði (súrefnisskortur)
- hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa í blóði
- hækkað gildi lifrarensímanna transamínasa í blóði
- hækkað gildi kreatíníns í blóði
- hækkað gildi amýlasa í blóði
- hækkað gildi lípasa í blóði
- blóðrannsóknir kunna að sýna hægari blóðstorknun (aukið INR og lengt PTT)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á TECVAYLI

Læknirinn geymir TECVAYLI á sjúkrahúsinu eða læknastofunni.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

TECVAYLI inniheldur

- Virka innihaldsefnið er teclistamab. TECVAYLI er í tveimur mismunandi styrkleikum:
 - 10 mg/ml - eitt 3 ml hettuglas inniheldur 30 mg teclistamab
 - 90 mg/ml - eitt 1,7 ml hettuglas inniheldur 153 mg teclistamab
- Önnur innihaldsefni eru EDTA dínatríum salt díhýdrat, ísedik, pólýsorbát 20, natríumasetat þríhýdrat, súkrósi, vatn fyrir stungulyf (sjá „TECVAYLI inniheldur natríum“ í kafla 2).

Lýsing á útliti TECVAYLI og pakkningastærðir

TECVAYLI er stungulyf, lausn (stungulyf) og er litlaus eða ljósgulur vökvi.
TECVAYLI er í pappáskju með 1 glerhettuglasi.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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

Írland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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 Írland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.
Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Mjög mikilvægt er að fylgja leiðbeiningunum í þessum kafla nákvæmlega við undirbúning og lyfjagjöf til þess að draga úr hugsanlegum mistökum við lyfjagjöf með TECVAYLI 10 mg/ml og TECVAYLI 90 mg/ml hettuglösum.

TECVAYLI á eingöngu að gefa með inndælingu undir húð. Ekki má gefa TECVAYLI í bláæð.

Gjöf TECVAYLI á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns ásamt heilbrigðisstarfsliði sem hefur fengið fullnægjandi þjálfun og með viðeigandi búnað tiltækan til þess að ráða bót á verulegum viðbrögðum m.a. boðefnafári.

TECVAYLI 10 mg/ml og TECVAYLI 90 mg/ml hettuglös eru eingöngu einnota.

TECVAYLI hettuglös af mismunandi styrkleika á ekki að sameina til þess að fá viðhaldsskammt.

Vinna á með smitgát við undirbúning og gjöf TECVAYLI.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Undirbúningur TECVAYLI

- Sannreyna á ávísaðan skammt fyrir hverja TECVAYLI inndælingu. Til þess að lágmarka mistök á að nota eftirfarandi töflur við undirbúning TECVAYLI stungulyfs.
 - Nota á töflu 1 til þess að ákvarða heildarskammt, magn fyrir inndælingu og fjölda hettuglasa sem þarf að nota miðað við raunþyngd sjúklingsins fyrir smáhækkandi skammt 1 með því að nota TECVAYLI 10 mg/ml hettuglas.

Tafla 1: Magn TECVAYLI (10 mg/ml) til inndælingar fyrir smáhækkandi skammt 1 (0,06 mg/kg)

	Líkamsþyngd (kg)	Heildarskammtur (mg)	Magn til inndælingar (ml)	Fjöldi hettuglasa (1 hettuglas=3 ml)
Smáhækkandi skammtur 1 (0,06 mg/kg)	35-39	2,2	0,22	1
	40-44	2,5	0,25	1
	45-49	2,8	0,28	1
	50-59	3,3	0,33	1
	60-69	3,9	0,39	1
	70-79	4,5	0,45	1
	80-89	5,1	0,51	1
	90-99	5,7	0,57	1
	100-109	6,3	0,63	1
	110-119	6,9	0,69	1
	120-129	7,5	0,75	1
	130-139	8,1	0,81	1
	140-149	8,7	0,87	1
	150-160	9,3	0,93	1

- Nota á töflu 2 til þess að ákvarða heildarskammt, magn fyrir inndælingu og fjölda hettuglasa sem þarf að nota miðað við raunþyngd sjúklingsins fyrir smáhækkandi skammt 2 með því að nota TECVAYLI 10 mg/ml hettuglas.

Tafla 2: Magn TECVAYLI (10 mg/ml) til inndælingar fyrir smáhækkandi skammt 2 (0,3 mg/kg)

	Líkamsþyngd (kg)	Heildarskammtur (mg)	Magn til inndælingar (ml)	Fjöldi hettuglasa (1 hettuglas=3 ml)
Smáhækkandi skammtur 2 (0,3 mg/kg)	35-39	11	1,1	1
	40-44	13	1,3	1
	45-49	14	1,4	1
	50-59	16	1,6	1
	60-69	19	1,9	1
	70-79	22	2,2	1
	80-89	25	2,5	1
	90-99	28	2,8	1
	100-109	31	3,1	2
	110-119	34	3,4	2
	120-129	37	3,7	2
	130-139	40	4,0	2
	140-149	43	4,3	2
	150-160	47	4,7	2

- Nota á töflu 3 til þess að ákvarða heildarskammt, magn fyrir inndælingu og fjölda hettuglasa sem þarf að nota miðað við raunþyngd sjúklingsins fyrir viðhaldsskammt með því að nota TECVAYLI 90 mg/ml hettuglas.

Tafla 3: Magn TECVAYLI (90 mg/ml) til inndælingar fyrir viðhaldsskammt (1,5 mg/kg)

	Líkamsþyngd (kg)	Heildarskammtur (mg)	Magn til inndælingar (ml)	Fjöldi hettuglasa (1 hettuglas=1,7 ml)
Viðhaldsskammtur (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

- Takið viðeigandi hettuglas af TECVAYLI úr kæli (2°C - 8°C) og látið ná umhverfishita (15°C – 30°C) eins og þarf í minnst 15 mínútur. Ekki má hita TECVAYLI á neinn hátt.
- Þegar umhverfishita er náð er hettuglasinu sveiflað létt í u.þ.b. 10 sekúndur til að blanda innihaldinu. Ekki á að hrista glasið.
- Dragið tilætlað magn af TECVAYLI úr hettuglasinu/-glösunum með viðeigandi stærð af sprautu og flutningsnál.
 - Magn til inndælingar á ekki að vera meira en 2,0 ml. Skömmtum sem eru stærri en 2,0 ml þarf að skipta jafnt niður í fleiri sprautur.
- TECVAYLI er samrýmanlegt við nálar úr ryðfríu stáli og sprautur úr pólýprópýleni og pólýkarbónati.
- Skiptið flutningsnálinni út fyrir nál fyrir inndælingu af viðeigandi stærð.

- Skoðið TECVAYLI með tilliti til agna og hvort litur sé eðlilegur fyrir gjöf. Ekki á að nota lausnina ef litur er óeðlilegur eða ef lausnin er skýjuð eða inniheldur aðskotaagnir.
 - TECVAYLI stungulyf, lausn er litlaus eða ljósgul.

Gjöf TECVAYLI

- Gefið tilætlað magn af TECVAYLI undir húð á kvið (æskilegur staður fyrir inndælingu). Einnig má gefa TECVAYLI annars staðar með inndælingu undir húð (t.d. í læri). Ef margar inndælingar eru nauðsynlegar á að gefa TECVAYLI inndælingar með minnst 2 cm millibili.
- Ekki á að gefa inndælingu í húðflúr eða ör eða svæði þar sem húðin er rauð, marín, aum, hörð eða sködduð.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.