janssen

特飛立®注射劑10毫克/毫升 (Tecvayli® injection 10mg/ml)
特飛立®注射劑90毫克/毫升 (Tecvayli® injection 90mg/ml)

衛部菌疫輸字第001216號
衛部菌疫輸字第001217號

本藥限由醫師使用

警語：細胞激素釋放症候群及神經毒性(包括免疫作用細胞相關神經毒性症候群)

有關完整警語內容請參見仿單全文資訊。

正在接受TECVAYLI®治療的病人可能會發生細胞激素釋放症候群(CRS)，包括危及生命或致命的反應。開始治療時應採用TECVAYLI®劑量遞增療程，以降低發生CRS的風險。依據嚴重程度暫停使用TECVAYLI®治療直到CRS消退或永久停用。

正在接受TECVAYLI®治療的病人可能會發生神經毒性，包括免疫作用細胞相關神經毒性症候群(ICANS)及嚴重和危及生命的反應。在治療期間應監測病人是否出現神經毒性(包括ICANS)的徵兆或症狀。依據嚴重程度暫停使用TECVAYLI®治療直到神經毒性消退或永久停用。

1. 性狀

Teclistamab是一種針對B細胞成熟抗原(BCMA)與CD3接受體產生作用的人類免疫球蛋白G4-脯胺酸、丙胺酸、丙胺酸(IgG4-PAA)雙特異性抗體，利用重組DNA技術在哺乳動物細胞株(中國倉鼠卵巢[CHO])中製造而得。

1.1 有效成分及含量

TECVAYLI®注射劑10毫克/毫升

一個3毫升小瓶含30毫克teclistamab (10毫克/毫升)。

TECVAYLI®注射劑90毫克/毫升

一個1.7毫升小瓶含153毫克teclistamab (90毫克/毫升)。

1.2 賦形劑

EDTA disodium salt dihydrate、Glacial acetic acid、Polysorbate 20、Sodium acetate trihydrate、Sucrose、Water for injections

1.3 劑型

注射劑

1.4 藥品外觀

無色至淡黃色溶液，pH值為5.2，滲透壓約為296 mOsm/L (10 mg/mL注射液)和約357 mOsm/L (90 mg/mL注射液)。

2. 適應症

適用於治療先前曾接受至少四線療法(包括一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑和一種抗CD38單株抗體)的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人。

本適應症為依據替代指標(客觀反應率)採加速核准的方式，後續需執行確認性試驗以證明其臨床效益。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

應由有多發性骨髓瘤治療經驗的醫師開始和監督TECVAYLI®的治療。

應由受過充分培訓的醫療人員給予TECVAYLI®治療，和適當的醫療設備處理嚴重反應，包括細胞激素釋放症候群(CRS) (見第 5.1 節)。

用法

在投予TECVAYLI®劑量遞增療程的每劑藥物之前，應先投予治療前用藥(詳見以下)。

對患有活動性感染症的病人，切勿給予TECVAYLI®劑量遞增療程(見表3及第 5.1 節)。

建議劑量療程

表1為TECVAYLI®的建議劑量療程。TECVAYLI®的建議劑量為每週皮下注射(SC) 1.5 mg/kg，然後逐步增加劑量0.06 mg/kg和0.3 mg/kg。

開始TECVAYLI®治療應依據表1的劑量遞增療程投予TECVAYLI®，以降低細胞激素釋放症候群的發生率與嚴重度。由於有發生細胞激素釋放症候群的風險，因此，在投予TECVAYLI®劑量遞增療程內的所有劑量之後，建議病人住院48小時(見第 5.1 節)。

若未遵循起始治療或延後給藥後重新開始治療的建議劑量或投藥時程，可能會導致與作用機制相關之不良反應的發生頻率與嚴重度升高，尤其是細胞激素釋放症候群(見第 5.1 節)。

表 1：TECVAYLI®劑量療程

劑量療程	時間	劑量[a]	
遞增劑量療程[e]	第1天	遞增劑量1	單劑0.06毫克/公斤
	第3天[b]	遞增劑量2	單劑0.3毫克/公斤
	第5天[c]	第一次維持劑量	單劑1.5毫克/公斤
每週劑量療程[e]	第一次維持劑量的後一週和之後的每週[d]	隨後的維持劑量	每週一次1.5毫克/公斤

[a] 劑量係以實際體重為依據，並應皮下注射給藥。
[b] 為有時間讓不良反應消退，遞增劑量2可在遞增劑量1之後的2至7天之間給予。
[c] 為有時間讓不良反應消退，第一次維持劑量可在遞增劑量2之後的2至7天給予。這是第一個完整治療劑量(1.5 mg/kg)。
[d] 每週的維持劑量至少間隔五天。
[e] 關於延後給藥後重新開始治療TECVAYLI®的建議，請參見表2。

治療期間

病人應接受TECVAYLI®治療直至疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止。

治療前用藥

應於投予TECVAYLI®劑量遞增療程(參見表1)的每劑藥物之前1至3小時先投予下列治療前用藥，以降低發生細胞激素釋放症候群的風險(見第 5.1 和 5.8 節)。

- 皮質類固醇(口服或靜脈注射dexamethasone 16毫克)
- 抗組織胺(口服或靜脈注射diphenhydramine 50毫克或等效藥物)
- 解熱劑(口服或靜脈注射acetaminophen 650至1000毫克或等效藥物)

以下病人在投予TECVAYLI®後續劑量前，可能也須投予治療前用藥*[參見用法及用量(3.1.2)]*。

- 由於延後給藥而在TECVAYLI®遞增劑量療程內重複給藥的病人(表2)，或
- 前一次給藥後出現CRS 的病人(表3)。

預防帶狀皰疹再活化

在開始使用TECVAYLI®治療之前，應考慮依據當地的醫療院所指引施行抗病毒預防性治療，以防帶狀皰疹再活化。

延後給藥後重新開始TECVAYLI®

如果延後投予一劑TECVAYLI®，應依據表2所列的建議重新開始治療，並恢復TECVAYLI®治療時程(見表1)。應依照表2的指示投予治療前用藥。並相應地監測病人的狀況(見第 3.1 節)。

表2：延後給藥後重新開始TECVAYLI®的建議

前次給予劑量	距前次給予劑量的延後時間	建議措施
遞增劑量1	超過7天	以遞增劑量1 (0.06毫克/公斤)重新開始TECVAYLI®遞增劑量療程[a]。
遞增劑量2	8天至28天	以遞增劑量2 (0.3毫克/公斤)[a]重新開始並繼續TECVAYLI®遞增劑量療程。
	超過28天[b]	以遞增劑量1 (0.06毫克/公斤)[a]重新開始TECVAYLI®遞增劑量療程。
任何維持劑量	8天至28天	以維持劑量(1.5毫克/公斤)[a]繼續TECVAYLI®劑量療程。
	超過28天[b]	以遞增劑量1 (0.06毫克/公斤)[a]重新開始TECVAYLI®遞增劑量療程。

[a] 應於TECVAYLI®劑量之前先投予治療前用藥，並相應地監測病人的狀況。
[b] 因為不良反應而需要延遲超過28天給予劑量的病人，需考慮重新開始TECVAYLI®的利益與風險。

調整劑量

開始TECVAYLI®治療應依據表1的劑量遞增療程。

不建議降低TECVAYLI®的劑量。

處理與TECVAYLI®相關的毒性反應時，可能須延後給藥(見第 5.1 節)。表2為延後給藥後重新開始TECVAYLI®的建議。

投予TECVAYLI®後發生不良反應時的建議措施請參見表3。

表3：投予TECVAYLI®後發生不良反應時的建議措施

不良反應	等級	建議措施
細胞激素釋放症候群[a] (見第 5.1 節)	第1級 • 體溫 ≥38 °C[b]	• 暫時停用TECVAYLI®，直到不良反應消退。 • 參見表7的細胞激素釋放症候群的處置。 • 在投予下一劑TECVAYLI®之前先投予治療前用藥。
	第2級 • 體溫 ≥38 °C[b]，有下列任一種情形： • 低血壓，對輸液有反應但不須使用血管升壓劑，或 • 須使用低流量氧氣鼻導管[c]或blow-by式面罩來補充氧氣 第3級(持續時間：少於48小時) • 體溫 ≥38 °C[b]，並有下列任一種情形： • 低血壓，須使用一種血管升壓劑，合併或不合併使用vasopressin，或 • 須使用高流量氧氣鼻導管[c]、氧氣面罩、非再吸入型面罩或Venturi面罩補充氧氣	• 暫時停用TECVAYLI®，直到不良反應消退。 • 參見表7的細胞激素釋放症候群的處置。 • 在投予下一劑TECVAYLI®之前先投予治療前用藥。 • 在投予下一劑TECVAYLI®之後，建議病人住院48小時 (見第 5.1 節)。
	第3級(復發或持續時間：超過48小時) • 體溫 ≥38 °C[b]，並有下列任一種情形： • 低血壓，須使用一種血管升壓劑，合併或不合併使用vasopressin，或 • 須使用高流量氧氣鼻導管[c]、氧氣面罩、非再吸入型面罩或Venturi面罩補充氧氣 第4級 • 體溫 ≥38 °C[b]，並有下列任一種情形： • 低血壓，須使用多種血管升壓劑(vasopressin除外)，或 • 須以正壓(如持續性氣道正壓呼吸器[CPAP]、雙相氣道正壓呼吸器[BiPAP]、插管和機械呼吸器)來補充氧氣	• 永久停止使用TECVAYLI®治療。 • 參見表7的細胞激素釋放症候群的處置。
免疫作用細胞相關神經毒性症候群(ICANS)[d] (見第5.1 節)	第1級 • 體溫 ≥38 °C[b]	• 暫時停用TECVAYLI®，直到不良反應消退。 • 參見表8的免疫作用細胞相關神經毒性症候群的處置。
	第2級 第3級(首次發生)	• 暫時停用TECVAYLI®，直到不良反應消退。 • 參見表8的免疫作用細胞相關神經毒性症候群的處置。 • 在投予下一劑TECVAYLI®之後，建議病人住院48小時。
	第3級(復發) 第4級	• 永久停止使用TECVAYLI®治療。 • 參見表8的免疫作用細胞相關神經毒性症候群的處置。
感染(見第 5.1 節)	所有等級	• 對患有活動性感染症的病人，切勿施以TECVAYLI®劑量遞增療程。TECVAYLI®劑量遞增療程可在活動性感染症消退後進行。
	第3級 第4級	• 暫時停止投予後續的TECVAYLI®維持劑量(如，在TECVAYLI®劑量遞增療程後的劑量)，直到感染改善至第2級或更佳的程度。
血液學毒性反應(見第 5.1 及 8 節)	絕對嗜中性白血球計數低於0.5×10⁹/L	• 暫時停用TECVAYLI®，直到絕對嗜中性白血球計數達到0.5×10⁹/L或更高。
	發燒性嗜中性白血球減少症	• 暫時停用TECVAYLI®，直到絕對嗜中性白血球計數達到1.0×10⁹/L或更高，且發燒現象消退。
	血紅素低於8 g/dL	• 暫時停用TECVAYLI®，直到血紅素達到8 g/dL或更高。
	血小板計數低於25000/μL 血小板計數介於25000/μL與50000/μL之間，且伴有出血現象	• 暫時停用TECVAYLI®，直到血小板計數達到25000/μL或更高，且無任何出血跡象。
其他不良反應(見第8 節)[e]	第3級 第4級	• 暫時停用TECVAYLI®，直到不良反應改善至第2級或更佳的程度。

[a] 依據美國移植與細胞治療學會(ASTCT)對CRS的分級(Lee et al 2019)。
[b] 可歸因於CRS。發燒可能並非總是與低血壓或缺氧同時發生，因為可能會被解熱劑或抗細胞激素療法(例如tocilizumab或皮質類固醇)等介入治療所遮蔽。
[c] 低流量氧氣鼻導管的流量為 ≤6 L/min，高流量氧氣鼻導管的流量為 >6 L/min。
[d] 依據ASTCT對ICANS的分級。
[e] 依據美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準(NCI-CTCAE)，版本4.03。

3.2 調製方式

給藥方式

TECVAYLI®僅供皮下注射。

非常重要的一點是，應嚴格遵循本節所提供的準備與投藥說明，以儘量避免使用TECVAYLI® 10毫克/毫升小瓶和TECVAYLI® 90毫克/毫升小瓶時可能發生的給藥劑量錯誤。

TECVAYLI®僅可皮下注射給藥。切勿以靜脈注射的方式投予TECVAYLI®。

TECVAYLI®應由醫療照護人員投藥，和受過充分培訓的人員與適當的醫療設備處理嚴重反應(包括細胞激素釋放症候群) (見第 5.1 節)。

TECVAYLI® 10毫克/毫升與TECVAYLI® 90毫克/毫升小瓶僅供一次性使用。

切勿合併使用不同濃度的TECVAYLI®小瓶來達到治療劑量。

應以無菌技術來準備和投予TECVAYLI®。

任何未使用的產品或廢棄材料都應遵照當地的規定處理。

準備TECVAYLI®

- 確認每次注射TECVAYLI®的處方劑量。為了盡可能避免錯誤，請使用下列表格來準備TECVAYLI®注射。
  - 使用TECVAYLI® 10毫克/毫升小瓶來準備遞增劑量1時，請使用表4來確定以病人實際體重為依據所需要的總劑量、注射量和小瓶數量。

表4：使用TECVAYLI® 10毫克/毫升小瓶來準備遞增劑量1 (0.06毫克/公斤)時的注射量

	病人體重 (公斤)	總劑量 (毫克)	注射量 (毫升)	小瓶數量 (1小瓶=3毫升)
遞增劑量1 (0.06毫克/公斤)	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

  - 使用TECVAYLI® 10毫克/毫升小瓶來準備遞增劑量2時，請使用表5來確定以病人實際體重為依據所需要的總劑量、注射量和小瓶數量。

表5：使用TECVAYLI® 10毫克/毫升小瓶來準備遞增劑量2 (0.3毫克/公斤)時的注射量

	病人體重 (公斤)	總劑量 (毫克)	注射量 (毫升)	小瓶數量 (1小瓶=3毫升)
遞增劑量2 (0.3毫克/公斤)	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

  - 使用TECVAYLI® 90毫克/毫升小瓶來準備維持劑量時，請使用表6來確定以病人實際體重為依據所需要的總劑量、注射量和小瓶數量。

表6：使用TECVAYLI® 90毫克/毫升小瓶來準備維持劑量(1.5毫克/公斤)時的注射量

	病人體重 (公斤)	總劑量 (毫克)	注射量 (毫升)	小瓶數量 (1小瓶=1.7毫升)
維持治療劑量 (1.5毫克/公斤)	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

- 將適當的TECVAYLI®小瓶自冷藏室(2°C-8°C)中取出，視需要靜置至少15分鐘，使其平衡到室溫(15°C-30°C)。切勿以任何其他方式加熱TECVAYLI®。
- 達到平衡之後，輕輕旋轉小瓶約10秒鐘，使其混合均勻。切勿振搖。
- 使用轉移針頭將所需要的TECVAYLI®注射量從小瓶中抽入適當大小的針筒中。
  - 每次的注射量不可超過2.0毫升。如果所需要的劑量超過2.0毫升，則將其平均分配到多支針筒中。
- TECVAYLI®可與不鏽鋼注射針頭及聚丙烯或聚碳酸酯針筒材料相容。
- 使用適當大小的針頭替換轉移針頭進行注射。
- 在投藥之前，應目視檢查TECVAYLI®是否有微粒異物和變色的現象。如果溶液變色或渾濁，或出現微粒異物，切勿使用。
  - TECVAYLI®注射液為無色至淡黃色。

投予TECVAYLI®

- 將所需要的TECVAYLI®注射量注入腹部皮下組織(首選注射部位)。或者，也可以將TECVAYLI®注入其他部位(例如大腿)的皮下組織。若需多次注射，每次TECVAYLI®都應間隔至少2公分。
- 切勿注入紋身或疤痕或皮膚有發紅、瘀傷、觸痛、變硬等現象或不完整的區域。

不相容性

在沒有相容性研究的情況下，本品不得與其他藥物混合使用。

3.3 特殊族群用法用量

小兒族群

目前尚無TECVAYLI®於小兒族群的用途。

老年人

不須調整劑量(見第11節)。

腎功能不全

對輕度或中度腎功能不全的病人，不建議調整劑量(見第11節)。

肝功能不全

對輕度肝功能不全的病人，不建議調整劑量(見第11節)。

4. 禁忌

對活性物質或任何賦形劑(列於第1.2節)過敏。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

細胞激素釋放症候群(CRS)

正在接受TECVAYLI®治療的病人可能會發生細胞激素釋放症候群，包括危及生命或致命的反應。

CRS的臨床徵兆與症狀包括但不限於發燒、缺氧、發冷、低血壓、竇性心搏過速、頭痛和肝臟酵素升高。可能危及生命的CRS併發症包括心臟功能障礙、成人呼吸窘迫症候群、神經毒性、腎臟及/或肝臟衰竭、以及瀰漫性血管內凝血(DIC)。

開始治療時應採用TECVAYLI®劑量遞增療程，以降低發生CRS的風險。在投予TECVAYLI®劑量遞增療程的每劑藥物之前，應先投予治療前用藥(皮質類固醇、抗組織胺和解熱劑)(見第3.1節)。

建議以下病人住院48小時：

- 如病人接受TECVAYLI®劑量遞增療程內的任何劑量(針對CRS)。
- 如病人發生第2級或更高級別的CRS後接受TECVAYLI®。

對先前曾在投藥後發生CRS的病人，在下一劑TECVAYLI®之前應先投予治療前用藥。

病人如果出現CRS的徵兆或症狀，應就醫診治。在出現第一個CRS徵兆時，應立即評估病人是否須住院治療。依據以下表7的指示，視嚴重程度採用支持性照護、tocilizumab及/或皮質類固醇進行治療。在發生CRS期間應避免使用骨髓生長因子，尤其是顆粒性白血球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)，因其可能會導致CRS症狀惡化。如表3所示，應暫停使用TECVAYLI®治療，直到CRS消退(見第3.1節)。

細胞激素釋放症候群的處置

依據臨床表現確認CRS。應評估病人並治療發燒、缺氧和低血壓的其他導因。

如果懷疑發生CRS，應暫時停用TECVAYLI®，直到不良反應消退(參見表3)。依據表7的建議處置CRS。視情況給予CRS支持性照護(包括但不限於解熱劑、靜脈輸液支持、血管升壓劑、補充氧氣等)。應考慮進行實驗室檢驗，藉以監測瀰散性血管內凝血(DIC)、血液學參數、以及肺臟、心臟、腎臟和肝臟功能。

表7：使用tocilizumab與皮質類固醇治療細胞激素釋放症候群的建議

等級[e]	表現症狀	Tocilizumab[a]	皮質類固醇[b]
第1級	體溫≥38°C[c]	可考慮	不適用
第2級	體溫≥38°C[c]，並有下列任一種情形： • 低血壓，對輸液有反應但不須使用血管升壓劑，或 • 須使用低流量氧氣鼻導管[d]或blow-by式面罩來補充氧氣。	1小時靜脈輸注投予tocilizumab[b] 8毫克/公斤(不超過800毫克)。 若對靜脈輸液或增加氧氣補充無反應，則視需要每8小時重複投予tocilizumab。 24小時內最多限投予3劑；最多共可投予4劑。	若開始使用tocilizumab後24小時內未獲改善，則每日兩次靜脈投予methylprednisolone 1毫克/公斤，或每6小時一次靜脈投予10毫克dexamethasone。 持續使用皮質類固醇治療，直到事件等級降至第1級或更低，然後在3天內逐步減量。
第3級	體溫≥38°C[c]，並有下列任一種情形： • 低血壓，須使用一種血管升壓劑，合併或不合併使用vasopressin，或 • 須使用高流量氧氣鼻導管[d]、氧氣面罩、非再吸入型面罩或Venturi面罩來補充氧氣。	1小時靜脈輸注投予tocilizumab 8毫克/公斤(不超過800毫克)。 若對靜脈輸液或增加氧氣補充無反應，則視需要每8小時重複投予tocilizumab。 24小時內最多限投予3劑；最多共可投予4劑。	若未獲改善，則每日兩次靜脈投予methylprednisolone 1毫克/公斤，或每6小時一次靜脈投予10毫克dexamethasone。 持續使用皮質類固醇治療，直到事件等級降至第1級或更低，然後在3天內逐步減量。
第4級	體溫≥38°C[c]，並有下列任一種情形： • 低血壓，須使用多種血管升壓劑(vasopressin除外)，或 • 須以正壓(如持續性氣道正壓呼吸器(CPAP)、雙相氣道正壓呼吸器(BiPAP)、插管和機械呼吸器)來補充氧氣。	1小時靜脈輸注投予tocilizumab 8毫克/公斤(不超過800毫克)。 若對靜脈輸液或增加氧氣補充無反應，則視需要每8小時重複投予tocilizumab。 24小時內最多限投予3劑；最多共可投予4劑。	如上所述，或依據醫生的考量，連續3天每天靜脈投予methylprednisolone 1000毫克。 若未獲改善或病情惡化，則考慮改用替代的免疫抑制劑[b]。

[a] 詳見tocilizumab處方資訊。
[b] 依據醫療院所指引治療無反應的CRS。
[c] 可歸因於CRS。發燒現象並不一定會和低血壓或缺氧同時出現，因為可能會被解熱劑或抗細胞激素療法(如tocilizumab或類固醇)等介入治療所遮蔽。
[d] 低流量氧氣鼻導管的流量為≤6升/分鐘，高流量氧氣鼻導管的流量為>6升/分鐘。
[e] 依據美國移植與細胞治療學會(ASTCT)的分級 (Lee et al 2019)。

神經毒性

使用TECVAYLI®治療後可能會發生嚴重或危及生命的神經毒性，包括免疫作用細胞相關神經毒性症候群(ICANS)。在治療期間應監測病人是否出現神經毒性的徵兆或症狀，並應立即治療。

應囑咐病人，如果出現神經毒性的徵兆或症狀，應就醫診治。在出現第一個神經毒性(包括ICANS)的徵兆時，應立即評估病人的狀況，視嚴重程度提供支持性治療。如病人發生第2級或更高級別的 ICANS，或在前次TECVAYLI®劑量初次發生第3級ICANS，應指示病人住院48小時。如表3所示，如果發生ICANS或其他神經毒性，應暫停使用TECVAYLI®治療(見第3.1節)。

由於可能會發生ICANS，在TECVAYLI®劑量遞增療程期間和TECVAYLI®劑量遞增療程完成後48小時內，或新出現任何神經系統症狀時，病人應避免駕車或操作重型或具潛在危險性的機械(見第5.3節)。

神經毒性的處置

出現第一個神經毒性(包括ICANS)徵兆時，即應考慮進行神經學評估。應排除神經症狀的其他原因。應暫停使用TECVAYLI®治療，直到不良反應消退(見表3)。對嚴重或危及生命的神經毒性，應施以加強照護和支持性治療。神經毒性(如ICANS併有或未併有CRS)的一般處置方式摘列於表8。

表8：免疫作用細胞相關神經症候群(ICANS)的建議處置方式

等級	表現症狀[a]	併有CRS	未併有CRS
第1級	ICE評分7-9分[b]，或意識程度低下[c]：自動清醒。	依據表7的指示處置CRS。 依據醫師的考量，監測神經症狀，並考慮進行神經科會診與評估。	依據醫師的考量，監測神經症狀，並考慮進行神經科會診與評估。
		考慮使用非鎮靜性抗癲癇發作藥物(如levetiracetam)進行癲癇發作預防性治療。	
第2級	ICE評分3-6分[b]，或意識程度低下[c]：聽到聲音後清醒。	依據表7的指示投予tocilizumab治療CRS。 在開始使用tocilizumab之後，如果未獲改善，且尚未使用其他皮質類固醇，則每6小時一次靜脈投予dexamethasone[d] 10毫克。持續使用dexamethasone治療，直到消退至第1級或更低，然後逐步減量。	每6小時一次靜脈投予dexamethasone[d] 10毫克。 持續使用dexamethasone治療，直到消退至第1級或更低，然後逐步減量。
		考慮使用非鎮靜性抗癲癇發作藥物(如levetiracetam)進行癲癇發作預防性治療。如果需要，可考慮進行神經科會診，並請其他專科醫師進行進一步的評估。	
第3級	ICE評分0-2分[b]，或意識程度低下[c]：僅於受到觸覺刺激後才清醒，或癲癇發作[c]，下列任一情形： • 快速消退的任何臨床癲癇發作(灶性或全身性發作)，或 • 顯現於腦電圖(EEG)且於介入治療後便會消退的非痙攣性癲癇發作，或 顱內壓升高：神經造影顯現灶性/局部性水腫[c]。	依據表7的指示投予tocilizumab治療CRS。 此外，可於投予第一劑tocilizumab時同時靜脈投予dexamethasone[d] 10毫克，然後每6小時重複投藥一次。持續使用dexamethasone治療，直到消退至第1級或更低，然後逐步減量。	每6小時一次靜脈投予dexamethasone[d] 10毫克。 持續使用dexamethasone治療，直到消退至第1級或更低，然後逐步減量。
		考慮使用非鎮靜性抗癲癇發作藥物(如levetiracetam)進行癲癇發作預防性治療。如果需要，可考慮進行神經科會診，並請其他專科醫師進行進一步的評估。	
第4級	ICE評分0分[b]，或意識程度低下[c]：下列任一情形： • 病人無法喚醒或需要強烈或重複的觸覺刺激才能喚醒，或 • 不醒人事或昏迷，或 癲癇發作[c]，下列任一情形： • 危及生命的長時間癲癇發作(>5分鐘)，或 • 反覆性臨床或急劇性癲癇發作，且兩次發作之間並未恢復至基礎狀態，或 運動肌肉相關發現[c]： • 深部灶性運動肌肉虛弱，如輕偏癱或下肢輕癱，或 顱內壓升高/腦水腫[c]，並出現徵兆/症狀，如： • 神經造影顯現瀰漫性腦水腫，或 • 呈現去大腦或去皮質姿勢，或 • 第VI對腦神經麻痺，或 • 視乳頭水腫，或 • 庫欣氏三病徵。	依據表7的指示投予tocilizumab治療CRS。 如上所述，或考慮於投予第一劑tocilizumab時同時靜脈投予methylprednisolone 1000毫克/日，並持續靜脈投予methylprednisolone 1000毫克/日2天或更多天。	如上所述，或考慮連續3天靜脈投予methylprednisolone 1000毫克/日；如果有所改善，則依上述方式進行處置。
		考慮使用非鎮靜性抗癲癇發作藥物(如levetiracetam)進行癲癇發作預防性治療。如果需要，可考慮進行神經科會診，並請其他專科醫師進行進一步的評估。如果發生顱內壓升高/腦水腫，應依據醫療院所指引進行處置。	

[a] 處置方式取決於最嚴重且不可歸因於任何其他原因的事件。
[b] 如果病人可喚醒並且能夠進行免疫作用細胞相關腦病變(ICE)評估，則評估：**定向感**(定向到年、月、城市、醫院=4分)；**唸名能力**(唸名3種物件，如指向時鐘、筆、鈕扣=3分)；**遵循指令**(如「給我看2隻手指」或「閉上眼睛伸出舌頭」=1分)；**書寫能力**(書寫標準句子的能力=1分；以及**注意力**(從100開始倒數(10個一數)=1分)。如果病人無法喚醒也無法進行ICE評估(第4級ICANS)=0分。
[c] 不可歸因於任何其他原因。
[d] 所有提及投予dexamethasone的內容皆指dexamethasone或等效藥物。

感染

在接受TECVAYLI®治療的病人中，曾有發生嚴重、危及生命或致命性感染的報告(見第8節)。在使用TECVAYLI®治療期間曾發生新的或再活化的病毒性感染。在TECVAYLI®治療期間曾發生進行性多灶性白質腦病(PML)。

在使用TECVAYLI®治療之前與治療期間應監測病人是否出現感染的徵兆與症狀，並應施以適當的治療。應依據當地的醫療院所指引施行抗生素預防性治療。

對患有活動性感染症的病人，切勿給予TECVAYLI®劑量遞增療程。如表3所示，應暫停使用TECVAYLI®治療(見第3.1節)。

B型肝炎病毒再活化

使用直接對抗B細胞之藥物治療的病人可能會發生B型肝炎病毒再活化，且在某些病例中可能會導致猛爆性肝炎、肝衰竭和死亡。

對HBV血清陽性的病人，在接受TECVAYLI®治療期間及TECVAYLI®治療結束後至少六個月內，應監測是否出現HBV再活化的臨床與實驗室檢驗徵兆。

對在使用TECVAYLI®治療期間發生HBV再活化的病人，如表3所示，應暫停使用TECVAYLI®治療，並依據當地的醫療院所指引進行處置(見第3.1節)。

低γ球蛋白血症

在接受TECVAYLI®治療的病人中，曾有發生低γ球蛋白血症的報告(見第8節)。

在使用TECVAYLI®治療期間，應監測免疫球蛋白濃度。39%的低γ球蛋白血症病人使用靜脈內或皮下免疫球蛋白治療。依據當地的醫療院所指引進行處置，包括感染預防措施、抗生素或抗病毒劑預防性治療、以及施以免疫球蛋白補充。

疫苗

在使用TECVAYLI®治療期間，對疫苗的免疫反應可能會降低。

目前尚未研究過於使用TECVAYLI®治療期間或治療後使用活病毒疫苗進行免疫接種的安全性。在開始治療前至少4週內、治療期間和治療後至少4週內，不建議接種活病毒疫苗。

嗜中性白血球減少症

在接受TECVAYLI®治療的病人中，曾有發生嗜中性白血球減少症和發燒性嗜中性白血球減少症的報告(見第8節)。

在基礎期與治療期間應定期監測全血球計數。依據當地的醫療院所指引提供支持性照護。

對發生嗜中性白血球減少症的病人，應監測是否出現感染的徵兆。

如表3所示，應暫停使用TECVAYLI®治療(見第3.1節)。

賦形劑

本品每劑含有少於1 mmol (23 mg)的鈉，可視為"不含鈉"。

5.3 操作機械能力

TECVAYLI®對駕車和使用機械的能力有重大影響。

由於可能會發生ICANS，接受TECVAYLI®治療的病人會有意識程度低下的風險(見第8節)。在TECVAYLI®劑量遞增療程期間和TECVAYLI®劑量遞增療程完成後48小時內，或新出現任何神經系統症狀時，病人應避免駕車或操作重型或具潛在危險性的機械(表1) (見第3.1及5.1節)。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前並無任何對懷孕女性使用teclistamab的資料或動物試驗資料可據以評估在懷孕期間使用teclistamab的風險。人類IgG已知在第一孕期之後會通過胎盤。因此，teclistamab (一種人類IgG4抗體)也可能會從母親轉移到發育中的胎兒體內。TECVAYLI®並不建議用於已經懷孕的女性。TECVAYLI®會引發低γ球蛋白血症，因此，對使用TECVAYLI®治療之母親所生下的新生兒，應考慮評估免疫球蛋白濃度。

6.2 哺乳

目前並無任何關於teclistamab是否會出現於人類或動物的乳汁中、對餵哺母乳之嬰兒的影響、或對乳汁生成作用之影響方面的資訊。由於餵哺母乳的嬰兒可能會因TECVAYLI®而發生嚴重不良反應，因此應囑咐病人在使用TECVAYLI®治療期間及投予最後一劑藥物後至少3個月內不要餵哺母乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

驗孕

在開始使用TECVAYLI®之前，應先確認具生育能力之女性病人的懷孕狀態。

具生育能力的女性在治療期間及投予最後一劑TECVAYLI®後3個月內應採取有效的避孕措施。在臨床研究中，具生育能力之女性伴侶的男性病人在治療期間及投予最後一劑TECVAYLI®後3個月內應採取有效的避孕措施。

生育能力

目前尚無關於teclistamab對生育能力影響的數據。尚未在動物研究中評估teclistamab對男性和女性生育能力的影響。

7. 交互作用

目前尚未針對TECVAYLI®進行過任何交互作用研究。

因開始使用TECVAYLI®治療而開始釋放的細胞激素會抑制CYP450酵素。預計相互作用的最高風險是從開始TECVAYLI®劑量遞增療程至初次維持劑量後7天，或CRS事件的期間。在此期間，對同時接受治療指數狹窄的CYP450受質藥物的病人，應監測毒性或藥物濃度(如cyclosporine)。應視需要調整併用藥物的劑量。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

病人中最常見的任何等級不良反應為低γ球蛋白血症(75%)、細胞激素釋放症候群(72%)、嗜中性白血球減少症(71%)、貧血(55%)、肌肉骨骼疼痛(52%)、疲倦(41%)、血小板減少症(40%)、注射部位反應(38%)、上呼吸道感染(37%)、淋巴球減少症(35%)、腹瀉(28%)、肺炎(28%)、噁心(27%)、發燒(27%)、頭痛(24%)、咳嗽(24%)、便秘(21%)和疼痛(21%)。

有65%接受TECVAYLI®治療的病人通報發生嚴重不良反應，包括肺炎(16%)、COVID-19 (15%)、細胞激素釋放症候群(8%)、敗血症(7%)、發燒(5%)、肌肉骨骼疼痛(5%)、急性腎損傷(4.8%)、腹瀉(3.0%)、蜂窩性組織炎(2.4%)、缺氧(2.4%)、發燒性嗜中性白血球減少症(2.4%)及腦病變(2.4%)。

不良反應列表

MajesTEC-1試驗曾針對TECVAYLI®的安全性資料進行評估，這項試驗共包含165位患有多發性骨髓瘤並依單一療法建議劑量接受TECVAYLI®治療的成年病人。TECVAYLI®的中位治療時間為8.5個月(範圍：0.2至24.4)。

表9摘列了接受TECVAYLI®治療之病人所通報的不良反應。另外也針對所有治療族群(N=302)評估TECVAYLI®的安全性資料，結果並未發現任何其他不良反應。

在臨床試驗期間觀察到的不良反應依發生頻率類別列於下表。發生頻率類別的定義如下：極常見(≥1/10)；常見(≥1/100至<1/10)；少見(≥1/1000至<1/100)；罕見(≥1/10000至<1/1000)；極罕見(<1/10000)，以及不明(無法依據現有的資料估算發生頻率)。

在各個發生頻率欄位中，不良反應係依嚴重程度由高至低列出。

表9：在MajesTEC-1試驗中依單一療法建議劑量使用TECVAYLI®治療之多發性骨髓瘤病人中的不良反應

系統器官類別	不良反應	發生頻率 (所有等級)	N=165 n (%) 任何等級	第3或4級
感染與侵染	肺炎[1]	極常見	46 (28%)	32 (19%)
	敗血症[2]	常見	13 (7.9%)	11 (6.7%)
	COVID-19[3]	極常見	30 (18%)	20 (12%)
	上呼吸道感染[4]	極常見	61 (37%)	4 (2.4%)
	蜂窩性組織炎	常見	7 (4.2%)	5 (3.0%)
血液與淋巴系統疾患	嗜中性白血球減少症	極常見	117 (71%)	106 (64%)
	發燒性嗜中性白血球減少症	常見	6 (3.6%)	5 (3.0%)
	血小板減少症	極常見	66 (40%)	35 (21%)
	淋巴球減少症	極常見	57 (35%)	54 (33%)
	貧血[5]	極常見	90 (55%)	61 (37%)
	白血球減少症	極常見	29 (18%)	12 (7.3%)
	低纖維蛋白原血症	常見	16 (9.7%)	2 (1.2%)
免疫系統疾患	細胞激素釋放症候群	極常見	119 (72%)	1 (0.6%)
	低γ球蛋白血症[6]	極常見	123 (75%)	3 (1.8%)
代謝與營養疾患	高澱粉酶血症	常見	6 (3.6%)	4 (2.4%)
	高血鉀	常見	8 (4.8%)	2 (1.2%)
	高血鈣	極常見	19 (12%)	5 (3.0%)
	低血鈉	常見	13 (7.9%)	8 (4.8%)
	低血鉀	極常見	23 (14%)	8 (4.8%)
	低血鈣	極常見	12 (7.3%)	0
	低磷酸鹽血症	極常見	20 (12%)	10 (6.1%)
	低白蛋白血症	常見	4 (2.4%)	1 (0.6%)
	低血鎂	極常見	22 (13%)	0
	食慾降低	極常見	20 (12%)	1 (0.6%)
神經系統疾患	免疫作用細胞相關神經毒性症候群	常見	5 (3.0%)	0
	腦病變[7]	常見	16 (9.7%)	0
	周邊神經病變[8]	極常見	26 (16%)	1 (0.6%)
	頭痛	極常見	39 (24%)	1 (0.6%)
血管疾患	出血[9]	極常見	20 (12%)	5 (3.0%)
	高血壓[10]	極常見	21 (13%)	9 (5.5%)
呼吸道、胸腔與縱膈疾患	缺氧	常見	16 (9.7%)	6 (3.6%)
	呼吸困難[11]	極常見	22 (13%)	3 (1.8%)
	咳嗽[12]	極常見	39 (24%)	0
胃腸道疾患	腹瀉	極常見	47 (28%)	6 (3.6%)
	嘔吐	極常見	21 (13%)	1 (0.6%)
	噁心	極常見	45 (27%)	1 (0.6%)
	便秘	極常見	34 (21%)	0
肌肉骨骼與結締組織疾患	肌肉骨骼疼痛[13]	極常見	85 (52%)	14 (8.5%)
全身性疾患與投藥部位症狀	發燒	極常見	45 (27%)	1 (0.6%)
	注射部位反應[14]	極常見	62 (38%)	1 (0.6%)
	疼痛[15]	極常見	34 (21%)	3 (1.8%)
	水腫[16]	極常見	23 (14%)	0
	疲倦[17]	極常見	67 (41%)	5 (3.0%)
檢查發現	血中肌酸酐升高	常見	9 (5.5%)	0
	轉胺酶升高[18]	常見	16 (9.7%)	4 (2.4%)
	脂肪酶升高	常見	10 (6.1%)	2 (1.2%)
	血中鹼性磷酸酶升高	極常見	18 (11%)	3 (1.8%)
	γ麩胺酸轉移酶升高	常見	16 (9.7%)	5 (3.0%)
	活化部份凝血酶原時間延長	常見	13 (7.9%)	2 (1.2%)
	國際標準化比值升高	常見	10 (6.1%)	2 (1.2%)

不良事件係採用MedDRA第24.0版的編碼。

註：此結果包含CRS和ICANS的診斷；CRS或ICANS的症狀則被排除於外。
[1] 肺炎包括腸桿菌肺炎、下呼吸道感染、病毒性下呼吸道感染、間質肺炎病毒肺炎、卡氏肺囊蟲肺炎、肺炎、腺病毒肺炎、細菌性肺炎、克雷伯氏菌肺炎、卡他莫拉氏菌肺炎、肺炎鏈球菌肺炎、假單胞菌肺炎、呼吸道融合病毒肺炎、葡萄球菌肺炎及病毒性肺炎。
[2] 敗血症包括菌血症、腦膜炎球菌敗血症、嗜中性白血球減少性敗血症、假單核菌血症、假單胞菌敗血症、敗血症及葡萄球菌菌血症。
[3] COVID-19包括無症狀性COVID-19與COVID-19。
[4] 上呼吸道感染包括支氣管炎、鼻咽炎、咽炎、呼吸道感染、細菌性呼吸道感染、鼻炎、鼻病毒感染、鼻竇炎、氣管炎、上呼吸道感染及病毒性上呼吸道感染。
[5] 貧血包括貧血、缺鐵及缺鐵性貧血。
[6] 低γ球蛋白血症包括低γ球蛋白血症、低球蛋白血症、免疫球蛋白減少等不良事件的病人，及/或在teclistamab治療後實驗室IgG濃度低於500 mg/dL的病人。
[7] 腦病變包括意識模糊狀態、意識程度低下、嗜睡、記憶障礙及嗜睡。
[8] 周邊神經病變包括感覺不良、感覺遲鈍、口腔感覺遲鈍、神經痛、感覺異常、口腔感覺異常、周邊感覺神經病變及坐骨神經痛。
[9] 出血包括結膜出血、鼻出血、血腫、血尿、腹腔積血、痔瘡出血、下胃腸道出血、黑便、口腔出血及硬膜下血腫。
[10] 高血壓包括原發性高血壓和高血壓。
[11] 呼吸困難包括急性呼吸衰竭、呼吸困難及運動性呼吸困難。
[12] 咳嗽包括過敏性咳嗽、咳嗽、帶痰咳嗽及上氣道咳嗽症候群。
[13] 肌肉骨骼疼痛包括關節痛、背痛、骨骼疼痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼疼痛、肌痛、頸部疼痛及四肢疼痛。
[14] 注射部位反應包括注射部位瘀傷、注射部位蜂窩性組織炎、注射部位不適、注射部位紅斑、注射部位血腫、注射部位硬化、注射部位發炎、注射部位水腫、注射部位搔癢、注射部位皮疹、注射部位反應及注射部位腫脹。
[15] 疼痛包括耳痛、腰痛、腹股溝疼痛、非心因性胸痛、口咽疼痛、疼痛、下頷疼痛、牙痛及腫瘤疼痛。
[16] 水腫包括臉部水腫、體液過量、周邊水腫及周邊腫脹。
[17] 疲倦包括虛弱、疲倦與不適。
[18] 轉胺酶升高包括丙胺酸轉胺酶升高和天冬胺酸轉胺酶升高。

特定不良反應說明

細胞激素釋放症候群

在MajesTEC-1試驗(N=165)中，有72%的病人於TECVAYLI®治療後通報發生CRS。有三分之一(33%)的病人發生超過一次以上的CRS事件。大部分病人都是在投予遞增劑量1 (44%)、遞增劑量2 (35%)或起始維持劑量(24%)之後發生CRS。少於3%的病人是在TECVAYLI®的後續劑量之後首次發生CRS。CRS事件為第1級(50%)和第2級(21%)或第3級(0.6%)。開始發生CRS的中位時間為最近一次劑量後2天(範圍：1至6)，且中位持續時間為2天(範圍：1至9)。

最常見的CRS相關徵兆與症狀為發燒(72%)、缺氧(13%)、發冷(12%)、低血壓(12%)、竇性心搏過速(7%)、頭痛(7%)和肝臟酵素升高(天冬胺酸轉胺酶和丙胺酸轉胺酶升高) (各為3.6%)。

在MajesTEC-1試驗中，分別有32%、11%和3%的CRS事件是使用tocilizumab、皮質類固醇及tocilizumab合併皮質類固醇治療CRS。

神經毒性

在MajesTEC-1試驗(N=165)中，有15%接受TECVAYLI®治療病人通報發生神經毒性事件。神經毒性事件為第1級(8.5%)、第2級(5.5%)或第4級(<1%)。最常通報的神經毒性事件為頭痛(8%)。

有3%接受建議劑量之TECVAYLI®治療的病人通報發生ICANS。最常通報的ICANS臨床表現為意識模糊狀態(1.2%)與書寫障礙(1.2%)。神經毒性可能會與CRS同時發生、在CRS消退後發生、或在未出現CRS的情況下發生。在9例ICANS事件中有7例(78%)是與CRS同時發生(在CRS消退期間或消退後7天內)。開始發生ICANS的中位時間為最近一次劑量後4天(範圍：2至5)，且中位持續時間為3天(範圍：1至20)。

免疫原性

曾針對在MajesTEC-1試驗中使用皮下注射用teclistamab單一藥物治療的病人(N=238)，以電化學發光免疫分析法評估teclistamab所引發的抗體。有一位受試者(0.4%)對teclistamab產生低效價的中和性抗體。

疑似不良反應報告

在藥品核准後通報可疑的不良反應是很重要的。以持續監測藥品的利益/風險平衡。醫療專業人員應向國家通報系統通報任何可疑的不良反應。

9. 過量

徵兆與症狀

Teclistamab的最大耐受劑量尚未確定。在臨床研究中，曾投予高達6毫克/公斤的劑量。

治療

如果用藥過量，應監測病人是否出現任何不良反應的徵兆或症狀，並應立即施以適當的症狀治療。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

藥理治療分類：　，ATC code：尚無

Teclistamab是一種完整大小的IgG4-PAA雙特異性抗體，可針對表現於T細胞表面的CD3接受體與表現於惡性多發性骨髓瘤B細胞譜系和晚期B細胞及漿細胞上的B細胞成熟抗原(BCMA)產生作用。藉由其雙重結合部位，teclistamab可於極接近BCMA⁺細胞的地方牽引CD3⁺ T細胞，促使T細胞活化，繼而導致BCMA⁺細胞溶解和死亡，此作用係由細胞毒性T細胞所分泌的穿孔素和各種顆粒酶(儲存於分泌囊泡)所媒介。此作用與T細胞受體特異性或對抗原表現細胞表面之主要組織相容性複合體(MHC)第I類分子的依賴性無關。

10.2 藥效藥理特性

在治療的第一個月內即可觀察到T細胞活化、T細胞重新分佈、B細胞減少及血清細胞激素誘導作用。

在teclistamab治療的一個月內，大部份的療效反應者都有可溶性BCMA降低的現象，且在對teclistamab產生較強烈之療效反應的受試者中，所觀察到的可溶性BCMA降低幅度更大。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性和致畸性

目前尚未進行過評估teclistamab之潛在影響的生殖與發育毒性動物研究。

生殖毒性和生育力

目前尚未進行過評估teclistamab對生殖和胎兒發育之影響的動物研究。在以食蟹猴進行的5週重複投藥毒性研究中，在連續5週靜脈注射最高達30毫克/公斤/週(依據AUC暴露量，約為最高建議人類劑量的22倍)的劑量下，對雄性與雌性生殖器官並無明顯影響。

11. 藥物動力學特性

在0.08毫克/公斤至3毫克/公斤(建議劑量的0.05至2.0倍)的劑量範圍內皮下注射給藥之後，teclistamab的藥物動力學表現大約與劑量成比例。以每週皮下注射的方式投予teclistamab之後，在穩定狀態下(以第7劑每週維持劑量為基礎)，C_{max}與AUC_{tau}的蓄積率分別為2.71倍與3.05倍。相對於靜脈注射給藥，teclistamab皮下注射給藥後的生體可用率為69%。

投予第1劑和第7劑建議維持劑量(1.5毫克/公斤)之後的teclistamab藥物動力學參數如表10所示。

表10：對復發性或難治性多發性骨髓瘤病人投予第1劑和第7劑建議治療劑量(1.5毫克/公斤)之後的teclistamab藥物動力學參數[MajesTEC-1]

藥物動力學參數	第1個1.5毫克/公斤維持劑量	第7個1.5毫克/公斤維持劑量 (穩定狀態)
T_{max} (小時)	72.0 (45.8 – 193) (n=40)	48.9 (0.0 – 166) (n=15)
C_{max} (μg/mL)	8.74 ± 3.65 (n=40)	25.3 ± 11.1 (n=15)
C_{trough} (μg/mL)	7.67 ± 3.52 (n=38)	22.1 ± 10.9 (n=27)
AUC_{tau} (μg·h/mL)	1169 ± 481 (n=38)	3905 ± 1748 (n=13)

T_{max}=達到C_{max}的時間；C_{max}=所觀察到的最高血清teclistamab濃度；C_{trough}=投予下一劑之前所觀察到的血清teclistamab濃度；AUC_{tau}=每週投藥間隔期間的濃度時間曲線下面積。除了T_{max}的表示方式為中位數(最小值，最大值)之外，其他數據的表示方式皆為平均值±標準偏差。

分佈

根據群體藥物動力學模型，中央室的平均分佈體積為4.09 L (31.0% CV [變異係數])，周邊室則為1.29 L。

排除

Teclistamab會同時呈現非時間依賴性與具有時間依賴性的廓清率。根據群體藥物動力學模型，teclistamab平均非時間依賴性廓清率為0.545 L/day (49.4% CV)，時間依賴性廓清率的中位數在基礎期約占總廓清率的31%，之後便會快速下降至第8週後的低於5%。

根據非腔室分析，在投予第一劑teclistamab靜脈注射治療劑量之後，平均半衰期(SD)為3.8 (1.7)天(個別數值的範圍高達8.8天)。

群體藥物動力學分析(根據MajesTEC-1試驗)顯示，可溶性BCMA並不會影響teclistamab的血清濃度。

特定族群

目前尚未研究過TECVAYLI®在17歲(含)以下兒童病人體內的藥物動力學表現。

群體藥物動力學分析的結果顯示，年齡(24至84歲)與性別並不會影響teclistamab的藥物動力學。

腎功能不全

目前尚未針對腎功能不全的病人進行過正式的TECVAYLI®研究。

群體藥物動力學分析的結果顯示，輕度腎功能不全(60 mL/min/1.73 m² ≤ 估計腎小球濾過率[eGFR] < 90 mL/min/1.73 m²)或中度腎功能不全(30 mL/min/1.73 m² ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m²)並不會對teclistamab的藥物動力學造成明顯的影響。重度腎功能不全的資料相當有限。

肝功能不全

目前尚未針對肝功能不全的病人進行過正式的TECVAYLI®研究。

群體藥物動力學分析的結果顯示，輕度肝功能不全(總膽紅素>1至1.5倍正常上限[ULN]，且任何天冬氨酸氨基轉移酶[AST]，或總膽紅素≤ ULN和AST > ULN)並不會對teclistamab的藥物動力學造成明顯的影響。目前尚未針對中度與重度肝功能不全的病人進行過相關的研究。

12. 臨床試驗資料

一項單臂、開放性、多中心、第1/2期研究(MajesTEC-1試驗)曾針對復發性或難治性多發性骨髓瘤病人評估TECVAYLI®單一療法的療效。這項研究係收錄先前曾接受至少三種療法(包括一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑和一種抗CD38單株抗體)的病人。這項研究排除了在過去6個月內曾發生中風或癲癇發作的病人，以及美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group)表現分數(ECOG PS) ≥ 2的病人，漿細胞白血病，已知合併活動性CNS，或表現出多發性骨髓瘤合併腦膜的臨床症狀，或患有活動性自體免疫疾病或確定有自體免疫疾病史(白斑病、第1型糖尿病和先前的自體免疫性甲狀腺炎除外)的病人。

病人先接受皮下注射0.06毫克/公斤與0.3毫克/公斤(初始遞增劑量)的TECVAYLI®，然後每週一次皮下注射TECVAYLI® 1.5毫克/公斤(維持劑量)，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止(見第3.1節)。遞增劑量1與遞增劑量2之間的間隔時間中位數為2.9 (範圍：2-7)天。遞增劑量2與初始維持劑量之間的間隔時間中位數為3.1 (範圍2-9)天。病人在投予TECVAYLI®劑量遞增療程的每劑藥物之後都住院監測至少48小時。

療效分析族群共包括165位病人。中位年齡為64 (範圍：33-84)歲，有15%的受試者≥75歲；58%為男性；81%為白人，13%為黑人，2%為亞洲人。進入研究時的國際分期系統(ISS)為52%第I期、35%第II期、12%第III期。有26%的病人有高風險細胞遺傳學表現(出現del (17p)、t (4;14)或t (14;16))。有17%的病人患有髓外漿細胞瘤。

自最初確診多發性骨髓瘤到納入試驗的中位時間為6 (範圍：0.8-22.7)年。先前之治療的中位種類數為5種(範圍：2-14種)；有23%的病人先前曾接受3種治療。有82%的病人先前曾接受自體幹細胞移植，4.8%的病人接受過同種異體移植。有78%為三重藥物類別難治性(蛋白酶體抑制、一種免疫調節劑和一種抗CD38單株抗體難治性)病人。

療效結果係以獨立審查委員會(IRC)依據國際骨髓瘤工作小組(IMWG) 2016年標準進行評估確認的整體療效反應率為基礎(參見表11)。

表11：MajesTEC-1試驗的療效結果

	所有接受治療的病人 (N=165)
整體療效反應率(ORR：sCR，CR，VGPR，PR) n(%)	104 (63.0%)
95% CI (%)	(55.2%, 70.4%)
嚴格完全療效反應(sCR)	54 (32.7%)
完全療效反應(CR)	11 (6.7%)
極佳部份療效反應(VGPR)	32 (19.4%)
部份療效反應(PR)	7 (4.2%)
療效反應持續時間(DOR) (月)	
療效反應者人數 DOR (月)：中位數(95% CI)	104 18.4 (14.9, NE)[1]
首次達到療效反應的時間(月)	
療效反應者人數 中位數 範圍	104 1.2 (0.2; 5.5)
所有接受治療之病人中的MRD陰性率[2]，n (%) [N=165]	44 (26.7%)
95% CI (%)	(20.1%, 34.1%)
達到CR或sCR之病人中的MRD陰性率[2,3]，n (%) [N=65]	30 (46.2%)
95% CI (%)	(33.7%, 59.0%)

[1] NE=無法估算
[2] MRD陰性率的定義為於開始投藥後到疾病惡化(PD)或施行後續抗骨髓瘤治療之前的任何時間點達到MRD陰性狀態(10^{-5})的受試者比例。
[3] 僅考慮達到CR/sCR 3個月直到死亡/惡化/後續治療(不含)期間的MRD評估結果(試驗閾值10^{-5})。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

3 mL注射溶液裝在一支Type 1玻璃小瓶，內含30 mg teclistamab (10 mg/mL)，小瓶上有彈性封蓋及附有掀蓋的鋁封。

每包裝含有一小瓶。

1.7 mL注射溶液裝在一支Type 1玻璃小瓶，內含153 mg teclistamab (90 mg/mL)，小瓶上有彈性封蓋及附有掀蓋的鋁封。

每包裝含有一小瓶。

13.2 效期

未開封之小瓶

如外包裝所示。

準備好之注射器

準備好之注射器應立即給藥。如果無法立即給藥，則準備好之注射器在2 °C – 8 °C或環境溫度(15 °C – 30 °C)的使用儲存時間不應超過20小時。如果未使用，請在20小時後丟棄。

13.3 儲存條件

請冷藏貯存於2°C至8°C。

請勿冷凍。

請置於原包裝盒中貯存，以避免光線照射。

請將本品放在兒童不能接觸的地方。

15. 其他

15.1 版本

EUPI 202210_v2301

15.2 用藥指南(RMP v1)

用藥指南
特飛立® TECVAYLI® (teclistamab) 注射液
皮下注射使用

【關於TECVAYLI®，我應該要瞭解哪些最為重要的資訊？】

正在接受TECVAYLI®治療的病人可能會發生細胞激素釋放症候群(Cytokine Release Syndrome，簡稱CRS)及神經毒性(包括免疫作用細胞相關神經毒性症候群(Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome，簡稱ICANS))的副作用，這些副作用將可能有嚴重、危及生命或致命的反應。

在使用TECVAYLI®治療期間，如果您已發生細胞激素釋放症候群或神經系統問題的症狀，請立即告知您的醫護人員，這些症狀包括：

細胞激素釋放症候群(CRS)，這些症狀包括：

- 發燒 (≥38 °C)
- 呼吸困難
- 發冷
- 頭暈目眩
- 心跳加快
- 感覺焦慮
- 感到焦躁不安
- 頭痛
- 血中肝酵升高

神經毒性。使用TECVAYLI®神經系統問題的症狀包括：

- 頭痛
- 抽搐
- 肌肉僵硬
- 感到焦躁不安
- 感覺麻木和刺痛 (感覺像針刺)
- 感到混亂
- 語言障礙
- 肌肉痙攣
- 發抖
- 視力不清(複視)
- 筆跡變化
- 行走障礙
- 全身或臉部肌肉無力
- 聽力喪失
- 有灼痛、抽痛或刺痛感

由於細胞激素釋放症候群及神經毒性的安全風險，您的醫生可能會建議您在接受TECVAYLI®遞增劑量療程後住院48小時進行監測。

表1：TECVAYLI®劑量療程

劑量療程	時間	劑量[a]	
遞增劑量療程	第1天	遞增劑量1	單劑0.06毫克/公斤
	第3天[b]	遞增劑量2	單劑0.3毫克/公斤
	第5天[c]	第一次維持劑量	單劑1.5毫克/公斤

[a] 劑量係以實際體重為依據，並應皮下注射給藥。
[b] 為有時間讓不良反應消退，遞增劑量2可在遞增劑量 1 之後的 2 至 7 天之間給予。
[c] 為有時間讓不良反應消退，第一次維持劑量可在遞增劑量2之後的 2 至 7 天給予。這是第一個完整治療劑量 (1.5 mg/kg)。

在TECVAYLI®劑量遞增療程期間和療程完成後48小時內，請勿駕車或操作重型或具潛在危險性的機械。或是在TECVAYLI®療程中任何時間如果新出現任何神經系統症狀時，請等待症狀消失後再執行上述行為。

- 如果您有任何有關TECVAYLI®的問題，請詢問您的主治醫生
- 當細胞激素釋放症候群、神經系統問題或任何嚴重副作用發生時，您的主治醫生可能會暫時停止或是完全停止您TECVAYLI®的療程

詳情請見下方【哪些是TECVAYLI®可能發生的副作用】，那裡將會提供更多關於副作用的訊息。

特飛立®注射劑 10毫克/毫升 (Tecvayli® injection 10mg/ml)
特飛立®注射劑 90毫克/毫升 (Tecvayli® injection 90mg/ml)

【TECVAYLI®是什麼？】
TECVAYLI®作為處方用藥，適用於多發性骨髓瘤成人病人，其：
• 曾接受至少四線療法(包括一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑和一種抗CD38單株抗體)治療
目前尚未有兒童使用TECVAYLI®的安全性及療效資訊

在您使用TECVAYLI®之前，請告知您的主治醫生有關您所有的疾病病史，包括：
• 現有的感染
• 正在懷孕或有懷孕計畫，TECVAYLI®可能會傷害您未出生的寶寶
  • 您的主治醫生將會請您進行驗孕測試，在您開始TECVAYLI®的療程前
  • 您應該在療程期間及接受最後一劑TECVAYLI® 3個月內進行有效避孕
  • 如果您在療程中，已懷孕或覺得您可能懷孕，請立即告知您的主治醫生
• 已在餵哺母乳或準備餵哺母乳，目前並無任何關於TECVAYLI®是否會出現於人類或動物的乳汁中的安全資訊。
  在使用TECVAYLI®治療期間及接受最後一劑TECVAYLI®，至少3個月內請不要餵哺母乳
請告知您的主治醫生有關所有您正在使用的藥品，包括處方、非處方、複他命和草本補充品

【我將如何接受TECVAYLI®治療？】
TECVAYLI®將會由您的醫護人員進行皮下注射，通常注射處會在您的腹部、您的大腿或身體的其他部位
參照此**用藥指南的一開始【關於TECVAYLI®，我應該要瞭解哪些最為重要的資訊？】**，以了解治療如何進行
如果您錯過了您診時間，請撥打電話給您的醫護人員再次安排時間診診，這將對您切監測您的TECVAYLI®副作用非常重要。

【TECVAYLI®有哪些可能的副作用？】
TECVAYLI®最常見的嚴重副作用，包括：
• 參照上方【關於TECVAYLI®，我應該要瞭解哪些最為重要的資訊？】
• **肝方面的問題**，TECVAYLI®可能導致細胞激素釋放症候群，其源在危及生命的併發症可能包括心功能障礙、成人呼吸窘迫綜合徵、神經毒性、腎和/或肝功能衰竭以及彌散性血管內凝血(DIC)。您的醫護人員將會在療程開始前或療程期間，持續監測您的健康。請告知您的醫護人員，如果您有以下肝的問題的症狀：
  • 疲倦
  • 食慾喪失
  • 右上腹部疼痛
  • 尿液顏色變深
  • 皮膚泛黃或部分眼白泛黃
• **感染**，使用TECVAYLI®治療可能會發生B型肝炎病毒再活化的情況，且在某些病例中可能會導致猛爆性肝炎、肝衰竭和死亡的情況
  ○ 在TECVAYLI®療程開始前及過程中，您的醫護人員將會持續監測您的狀況與感染症狀。
  ○ 在TECVAYLI®療程期間您的醫護人員可能會開立一些處方用藥來幫助您對抗感染或根據您的狀況進行治療。
  ○ 當您有發燒、顫抖或任何感染徵兆或症狀，請立即告知您的醫護人員

當您有以上的嚴重副作用時，**您的主治醫生可能會暫時停止或是完全停止您的療程。**

TECVAYLI®**最常見的副作用，包括：**
• 發燒
• 腫節、胸部、背部、手臂或雙腳肌肉疼痛
• 疲倦和虛弱
• 上呼吸道感染、肺炎
• 噁心
• 頭痛
• 腹瀉

• TECVAYLI®最常見的嚴重異常實驗室測試結果包括：白細胞、紅細胞和血小板減少。

以上所列非全部可能發生的TECVAYLI®的不良反應。

若您需要有關副作用的醫療建議，請撥打電話給您的主治醫生。或您也可向衛生福利部建置的全國藥品不良反應通報中心通報，通報網址：https：//adr.fda.gov.tw。

【TECVAYLI®的一般性資訊】
處方藥物有時是為了用藥指南中所列之用途以外的目的。
您可以向您的醫護人員索取針對健康照護專業人員編寫的TECVAYLI®相關資訊。

【TECVAYLI®含有哪些成分？】
活性成分： teclistamab
非活性成分：乙二胺四乙酸、冰醋酸、聚山梨醇酯20、蔗糖、以及注射用水

製造廠
主成分製造廠：Biogen, Inc. [stage 1-4]
廠址：5000 Davis Drive, Research Triangle Park, NC 27709, USA
主成分製造廠：Janssen Biologics B.V. [stage 1-4]
廠址：Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, The Netherlands
主成分製造廠：Janssen Sciences Ireland UC [stage 1-13]
廠址：Barnahely, Ringaskiddy, Co. Cork, Ireland
製造廠：Patheon Manufacturing Services LLC
廠址：5900 Martin Luther King Jr. Hwy, Greenville, NC 27834, USA
二級包裝廠：AndersonBrecon, Inc
廠址：4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA

藥商
藥商：嬌生股份有限公司
地址：台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓
電話：0800-211-688

© Johnson & Johnson Taiwan Ltd. 2023