SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

TECVAYLI®, 10 mg/mL, rastvor za injekcije
TECVAYLI®, 90 mg/mL, rastvor za injekcije

INN: teklistamab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

TECVAYLI, 10 mg/mL, rastvor za injekciju
Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 10 mg teklistamaba*.
Jedna bočica sa 3 mL rastvora za injekciju sadrži 30 mg teklistamaba*.

TECVAYLI, 90 mg/mL, rastvor za injekciju
Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 90 mg teklistamaba*.
Jedna bočica sa 1,7 mL rastvora za injekciju sadrži 153 mg teklistamaba*.

*Teklistamab je humanizovano bispecifično IgG4-PAA (imunoglobulin G4-prolin, alanin, alanin) antitelo koje ciljano deluje na antigen za sazrevanje B-ćelija (engl. B-*cell maturation antigen*, BCMA) i receptore CD3 eksprimiranih na površini T ćelija, koje se proizvodi u ćelijama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNK.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Ovaj rastvor je bezbojan do bledožut, ima pH 5,2 i osmolarnost od približno 296 mOsm/L (10 mg/mL rastvora za injekcije), i približno 357 mOsm/L (90 mg/mL rastvora za injekcije).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek TECVAYLI je kao monoterapija indikovan za lečenje odraslih pacijenata sa relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom, koji su primili najmanje tri prethodne terapije, uključujući jedan imunomodulatorni lek, jedan inhibitor proteazoma i jedno anti-CD38 antitelo, a kod kojih je došlo do progresije bolesti tokom poslednje terapije.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom TECVAYLI treba da uvede i nadzire lekar sa iskustvom u lečenju multiplog mijeloma.

Lek TECVAYLI treba da primenjuje zdravstveni radnik koji raspolaže odgovarajuće obučenim medicinskim osobljem i odgovarajućom medicinskom opremom za lečenje teških reakcija, uključujući i sindrom oslobađanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) (videti odeljak 4.4).

Doziranje

Pre svake doze leka TECVAYLI neophodna je primena premedikacije prema protokolu sa postepenim povećavanjem doze (videti u nastavku).

Protokol sa postepenim povećavanjem doze leka TECVAYLI ne sme se primenjivati kod pacijenata sa aktivnom infekcijom (videti Tabelu 3 i odeljak 4.4).

Preporučena šema doziranja

Preporučena šema doziranja za lek TECVAYLI prikazana je u Tabeli 1. Preporučene doze leka TECVAYLI su 1,5 mg/kg supkutanom injekcijom (s.c.) jednom nedeljno, pre čega se započinje dozama od 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg. Kod pacijenata koji imaju potpuni odgovor ili bolji tokom najmanje 6 meseci, može se razmotriti smanjena učestalost doziranja od 1,5 mg/kg s.c. na svake dve nedelje (videti odeljak 5.1).

Terapiju lekom TECVAYLI treba započeti prema protokolu sa postepenim povećavanjem doze datim u Tabeli 1 da se smanje incidenca i težina sindroma oslobađanja citokina. Zbog rizika od sindroma oslobađanja citokina, pacijente treba uputiti da ostanu u blizini zdravstvene ustanove i da prate znake i simptome svakoga dana tokom 48 sati nakon primene svake doza leka TECVAYLI dok se primenjuje prema protokolu sa postepenim povećanjem doze (videti odeljak 4.4).

Ako se ne primenjuju preporučene doze ili se ne postupa prema preporučenoj šemi doziranja na početku terapije, ili ponovno uvođenje terapije nakon odlaganja primene doza, to može da dovede do povećane učestalosti i težine neželjenih reakcija povezanih sa mehanizmom dejstva, posebno sa sindromom oslobađanja citokina (videti odeljak 4.4).

Tabela 1: Šema doziranja leka TECVAYLI

Šema doziranja	**Dan**	**Doza[a]**	
Svi pacijenti			
Protokol sa postepenim povećanjem doze[b]	1. dan	1. doza koja se povećava	jedna doza od 0,06 mg/kg s.c.
	3. dan[c]	2. doza koja se povećava	jedna doza od 0,3 mg/kg s.c.
	5. dan[d]	Prva doza održavanja	jedna doza od 1,5 mg/kg s.c.
Protokol za primenu leka jednom nedeljno[b]	Nedelju dana posle prve doze održavanja, i jednom nedeljno posle toga[e]	Naredne doze održavanja	1,5 mg/kg jednom nedeljno s.c.
Pacijenti koji imaju potpuni odgovor ili bolji tokom najmanje 6 meseci			
Dvonedeljni (na svake dve nedelje) raspored doziranja[b]	Razmislite o smanjenju učestalosti doziranja na 1,5 mg/kg s.c. svake dve nedelje		

[a] Doza se bazira na stvarnoj telesnoj masi i treba je primeniti supkutano.
[b] Videti Tabelu 2 za preporuke za ponovo uvođenje leka TECVAYLI nakon odlaganja primene doza.
[c] Druga doza koja se povećava može da se primeni od 2. do 7. dana posle 1. doze koja se povećava.
[d] Prva doza održavanja može da se primeni od 2. do 7. dana posle 2. doze koja se povećava. Ovo je puna terapijska doza (1,5 mg/kg).
[e] Održavati najmanje pet dana pauze između primene dve doze koje se primenjuju jednom nedeljno.

Za određivanje doze na osnovu unapred određenih raspona težine videti tabele 9, 10 i 11 (videti odeljak 6.6).

Trajanje terapije

Pacijentima treba davati lek TECVAYLI do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Lekovi koji se primenjuju za premedikaciju

Sledeći lekovi za premedikaciju moraju se dati 1 do 3 sata pre svake doze tokom primene protokola postepenog povećanja doze leka TECVAYLI (videti Tabelu 1) da se smanji rizik od sindroma oslobađanja citokina (videti odeljke 4.4 i 4.8).

- Kortikosteroidi (oralni ili intravenski deksametazon u dozi od 16 mg)
- Antihistaminik (oralni ili intravenski difenhidramin u dozi od 50 mg, ili ekvivalenti lek)
- Antipiretik (oralni ili intravenski paracetamol u dozi od 650 to 1000 mg, ili ekvivalenti lek)

Primena premedikacije može da bude potrebna i pre primene narednih doza leka TECVAYLI za sledeće pacijente:

- Pacijenti kojima se ponavljaju doze tokom protokola postepenog povećanja doze leka TECVAYLI zbog odlaganja primene doza (Tabela 2), ili
- Pacijenti kod kojih se pojavio CRS nakon primene prethodne doze (Tabela 3).

Prevencija reaktivacije herpes zostera

Pre započinjanja terapije lekom TECVAYLI, treba razmotriti antivirusnu profilaksu radi sprečavanja reaktivacije virusa herpesa zostera, u skladu sa vodičima u lokalnoj ustanovi.

Ponovno uvođenje terapije lekom TECVAYLI nakon odlaganja doze

Ako je odložena primena doze leka TECVAYLI, terapiju treba ponovo započeti na osnovu preporuka navedenih u Tabeli 2 i lek TECVAYLI uvesti u skladu sa šemom (videti Tabelu 1). Premedikaciju treba primeniti kako je navedeno u Tabeli 2. Treba sprovoditi odgovarajuće praćenje pacijenata (videti odeljak 4.2).

Tabela 2: Preporuke za ponovno uvođenje terapije lekom TECVAYLI nakon odlaganja doze

Poslednja primljena doza	Trajanje odlaganja od poslednje primljene doze	Postupanje
1. doza koja se povećava	Više od 7 dana	Ponovo započeti primenu prema protokolu sa postepenim povećanjem doze leka TECVAYLI prvom dozom koja se povećava (0,06 mg/kg)[a].
2. doza koja se povećava	8 do 28 dana	Ponoviti drugu dozu koja se povećava (0,3 mg/kg)[a] pa nastaviti primenu leka TECVAYLI prema protokolu sa postepenim povećanjem doze

	Više od 28 dana	Ponovo započeti primenu prema protokolu sa postepenim povećanjem doze leka TECVAYLI prvom dozom koja se povećava (0,06 mg/kg)[a].
Bilo koja doza održavanja	8 do 62 dana	Nastaviti sa lekom TECVAYLI sa poslednjom dozom održavanja i režimom doziranja (1,5 mg/kg jednom nedeljno ili 1,5 mg/kg svake dve nedelje).
	63 do 111 dana	Ponovo započeti primenu prema protokolu sa postepenim povećanjem doze leka TECVAYLI drugom dozom koja se povećava (0,3 mg/kg)[a].
	Više od 111 dana	Ponovo započeti primenu prema protokolu sa postepenim povećanjem doze leka TECVAYLI prvom dozom koja se povećava (0,06 mg/kg)[a].

[a] Premedikaciju primeniti pre doze leka TECVAYLI i pacijente primereno nadzirati.

Prilagođavanje doze

Terapiju lekom TECVAYLI treba započeti prema protokolu za postepeno povećanje doze navedenom u Tabeli 1.

Ne preporučuje se smanjenje doze leka TECVAYLI.

Možda će biti potrebno odlaganje doze radi zbrinjavanja toksičnosti povezanih sa lekom TECVAYLI (videti odeljak 4.4). Preporuke za ponovno uvođenje leka TECVAYLI nakon odlaganja doze navedene su u Tabeli 2.

Preporučene mere koje treba preduzeti u slučaju neželjenih reakcija nakon primene leka TECVAYLI navedene su u Tabeli 3.

Tabela 3: Preporuke za postupanje posle neželjenih reakcija po primeni leka TECVAYLI

Neželjene reakcije	Gradus	Postupanje
Sindrom oslobađanja citokina[a] (videti odeljak 4.4)	Gradus 1 • Temperatura ≥38 °C[b]	• Odložiti primenu leka TECVAYLI dok se neželjena reakcija ne povuče. • Videti Tabelu 4 za lečenje sindroma oslobađanja citokina. • Primeniti sve lekove za premedikaciju pre naredne primene leka TECVAYLI.

	Gradus 2
	• Temperatura ≥38 °C[b] i jedno od sledećih stanja:
	  • hipotenziju koja reaguje na primenu tečnosti i ne zahteva primenu vazopresora, ili
	  • potreba za primenom kiseonika kroz nazalnu kanilu sa malim protokom[c] ili pod nos pomoću creva
	
	Gradus 3 (trajanje manje od 48 sati)
	• Temperatura ≥38 °C[b] i jedno od sledećih stanja:
		• Odložiti primenu leka TECVAYLI dok se neželjena reakcija ne povuče.
		• Videti Tabelu 4 za lečenje sindroma oslobađanja citokina.
		• Primeniti sve lekove za premedikaciju pre naredne primene leka TECVAYLI.
		• Pacijenta pratiti svakodnevno tokom 48 sati nakon sledeće doze leka TECVAYLI. Pacijenta uputiti da ostane u blizini zdravstvene ustanove tokom svakodnevnog nadzora.

	• hipotenzija koja zahteva primenu jednog vazopresora uz vazopresin ili bez njega, ili • potreba za primenom kiseonika kroz nazalnu kanilu sa velikim protokom[c], masku za lice, masku sa ventilom za jednosmerni protok, ili Venturi masku	
	Gradus 3 (recidiv ili traje duže od 48 sati) • Temperatura ≥38 °C[b] i jedno od sledećih stanja: • hipotenzija koja zahteva primenu jednog vazopresora sa vazopresinom ili bez njega, ili • potreba za primenom kiseonika kroz nazalnu kanilu sa velikim protokom[c], masku za lice, masku sa ventilom za jednosmerni protok, ili Venturi masku Gradus 4 • Temperatura ≥38 °C[b] i jedno od sledećih stanja: • hipotenzija koja zahteva više vazopresora (isključujući vazopresin), ili • potreba za primenom kiseonika putem uređaja za održavanje pozitivnog pritiska (npr. kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima [engl. *continuous positive airway pressure*, CPAP], pozitivni pritisak u disajnim putevima na dva nivoa [engl. *bilevel positive airway pressure*, BiPAP], intubacija, i mehanička ventilacija).	• Trajno obustaviti primenu leka TECVAYLI. • Videti Tabelu 4 za lečenje sindroma oslobađanja citokina.
Sindrom neurotoksičnosti povezan sa imunskim efektorskim ćelijama (engl. *immune effector cell-associated*	Gradus 1	• Odložiti primenu leka TECVAYLI dok se neželjena reakcija ne povuče. • Videti Tabelu 5 za lečenje sindroma neurotoksičnosti povezanog sa efektorskim ćelijama imunskog sistema.

neurotoxicity syndrome, ICANS)[d] (videti odeljak 4.4)	Gradus 2 Gradus 3 (Prva pojava)	• Odložiti primenu leka TECVAYLI dok se neželjena reakcija ne povuče. • Videti Tabelu 5 za lečenje sindroma neurotoksičnosti povezanog sa efektorskim ćelijama imunskog sistema. • Svakodnevno pratiti pacijenta tokom 48 sati nakon sledeće doze leka TECVAYLI. Pacijenta uputiti da ostane u blizini zdravstvene ustanove tokom svakodnevnog praćenja.
	Gradus 3 (Recidiv) Gradus 4	• Trajno obustaviti primenu leka TECVAYLI. • Videti Tabelu 5 za lečenje sindroma neurotoksičnosti povezanog sa efektorskim ćelijama imunskog sistema.
Infekcije (videti odeljak 4.4)	Svi gradusi	• Lek TECVAYLI se ne sme primenjivati po protokolu sa postepenim povećanjem doze kod pacijenata sa aktivnom infekcijom. Sa ovim protokolom za primenu leka TECVAYLI se može početi po povlačenju aktivne infekcije.
	Gradus 3 Gradus 4	• Odložiti narednu dozu održavanja leka TECVAYLI (t.j. doze koje se daju nakon završetka postepenog povećanja doze leka TECVAYLI) dok se infekcija ne povuče do Gradusa 2 ili manjeg.
Hematološke toksičnosti (videti odeljke 4.4 i 4.8)	Apsolutni broj neutrofila manji od $0,5 \times 10^9$/L	• Odložiti primenu leka TECVAYLI dok apsolutni broj neutrofila ne dostigne $0,5 \times 10^9$/L ili više
	Febrilna neutropenija	• Odložiti primenu leka TECVAYLI dok apsolutni broj neutrofila ne dostigne $1,0 \times 10^9$/L ili više, i dok se ne povuče povišena telesna temperatura
	Koncentracija hemoglobina manja od 8 g/dL	• Odložiti primenu leka TECVAYLI dok koncentracija hemoglobina ne bude 8 g/dL ili viša

	Broj trombocita manji od 25000/mikrolitru Broj trombocita između 25000/mikrolitru i 50000/mikrolitru sa krvarenjem	• Odložiti primenu leka TECVAYLI dok broj trombocita ne bude bar 25000/mikrolitru ili više i nema dokaza o krvarenju
Ostale neželjene reakcije (videti odeljak 4.8)[e]	Gradus 3 Gradus 4	• Odložiti primenu leka TECVAYLI dok se neželjene reakcije ne poprave do Gradusa 2 ili manjeg.

[a] Na osnovu gradiranja CRS Američkog društva za transplantaciju i celularnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) (*Lee et al,* 2019).

[b] Pripisuje se CRS-u. Povišena telesna temperatura ne mora uvek da bude prisutna uz hipotenziju ili hipoksiju jer mogu da je zamaskiraju intervencije poput primene antipiretika ili terapija anticitokinima (npr., tocilizumab ili kortikosteroidi).

[c] Nazalna kanila malog protoka je ≤6 L/min, a velikog protoka je >6 L/min.

[d] Na osnovu ASTCT kriterija za određivanje stepena težine za ICANS.

[e] Na osnovu Zajedničke terminologije Nacionalnog instituta za rak koja se primenjuje za neželjene događaje (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events,* NCI-CTCAE), Verzija 4.03.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primene leka TECVAYLI u pedijatrijskoj populaciji za terapiju multiplog mijeloma.

Pacijenti starijeg životnog doba

Nije potrebno nikakvo prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavanje doza kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Način primene

Lek TECVAYLI se primenjuje isključivo kao supkutana injekcija.

Za uputstvo o rukovanju ovim lekom pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, ime i broj serije primenjenog leka moraju biti jasno upisani.

Sindrom oslobađanja citokina (engl. *Cytokine release syndrome,* CRS)

Kod pacijenata koji primaju lek TECVAYLI može se javiti sindrom oslobađanja citokina, uključujući i po život opasne ili smrtonosne reakcije.

Klinički znaci i simptomi CRS mogu da uključe, između ostalih, povišenu telesnu temperaturu, hipoksiju, jezu, hipotenziju, tahikardiju, glavobolju i povećane vrednosti enzime jetre.
Potencijalno po život opasne komplikacije CRS-a mogu da uključe poremećaj srčane funkcije, respiratorni distres sindrom kod odraslih, neurološku toksičnost, insuficijenciju bubrega i/ili hepatičnu insuficijenciju, i diseminovanu intravaskularnu koagulaciju (engl. *disseminated intravascular coagulation,* DIC).

Da bi se smanjio rizik od CRS-a, lečenje lekom TECVAYLI treba započeti prema protokolu za postepeno povećanje doze. Radi smanjenja rizika od CRS-a pre svake doze leka TECVAYLI prema protokolu za postepeno povećanje doze treba primeniti premedikaciju (kortikosteroidi, antihistaminici i antipiretici) (videti odeljak 4.2).

Sledeće pacijente treba uputiti da ostanu u blizini zdravstvene ustanove i da budu pod svakodnevnim nadzorom tokom 48 sati:
- Ako je pacijent primio bilo koju dozu leka TECVAYLI prema protokolu za postepeno povećanje doze (za CRS).
- Ako je pacijent primio lek TECVAYLI pošto je prethodno imao CRS Gradusa 2 ili većeg.

Pacijenti kod kojih se CRS razvio nakon prethodne doze, treba da prime premedikaciju pre naredne doze leka TECVAYLI.

Pacijente treba uputiti da zatraže lekarsku pomoć ako se pojavi bilo koji znak ili simptom CRS. Na prvi znak pojave simptoma CRS, treba odmah oceniti potrebu za hospitalizacijom pacijenta. Zavisno od težine događaja, potrebno je uvesti potpornu terapiju, tocilizumab i/ili kortikosteroide, kako je opisano u Tabeli 4, u nastavku. Upotreba mijeloidnih faktora rasta, posebno faktora stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (engl. *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF), ima mogućnost da pogorša simptome CRS i treba ih izbegavati tokom CRS. Terapiju lekom TECVAYLI treba odložiti dok se ne povuče CRS, u skladu sa uputstvom u Tabeli 3 (vidite odeljak 4.2).

Lečenje sindroma oslobađanja citokina

CRS se utvrđuje na osnovu kliničke slike. Pacijente treba proceniti i lečiti i od drugih uzročnika povišene telesne temperature, hipoksije i hipotenzije.

U slučaju sumnje na CRS, primenu leka TECVAYLI treba odložiti dok se neželjene reakcije ne povuku (videti Tabelu 3). CRS treba lečiti u skladu sa preporukama navedenim u Tabeli 4. Po potrebi treba primeniti suportivne mere za lečenje CRS (uključujući, između ostalih, primenu anti-piretika, intravensku nadoknadu tečnosti, vazopresore, primenu kiseonika, itd.). Treba razmatrati i sprovođenje laboratorijskih analiza radi utvrđivanja diseminovane intravaskularne koagulacije (DIC), praćenja hematoloških parametara, kao i praćenja funkcije pluća, srca, bubrega i jetre.

Tabela 4: Preporuke za lečenje sindroma oslobađanja citokina tocilizumabom i kortikosteroidima

Gradus[e]	Prisutni simptomi	Tocilizumab[a]	Kortikosteroidi[b]
Gradus 1	Temperatura ≥38 °C[c]	Treba razmotriti	Nije primenljivo
Gradus 2	Temperatura ≥38 °C[c] i jedno od sledećih stanja: • hipotenziju koja reaguje na primenu tečnosti i ne iziskuje vazopresore, ili • potreba za kiseonikom kroz nazalnu kanilu sa malim protokom[d] ili pod nos pomoću creva	Primeniti tocilizumab[b] 8 mg/kg intravenski tokom jednog sata (da ne pređe 800 mg). Po potrebi ponoviti primenu tocilizumaba na svakih 8 sati, ako nema odgovora pacijenta na intravenske tečnosti ili primenu pojačanog protoka kiseonika. Ograničiti na maksimalno 3 doze u periodu od 24 sata; maksimalno ukupno 4 doze.	Ako nema poboljšanja u roku od 24 sata po uvođenju tocilizumaba, primeniti metilprednizolon 1 mg/kg intravenski dva puta na dan, ili deksametazon 10 mg intravenski na svakih 6 sati. Nastavite sa primenom kortikosteroida sve dok se događaj ne ublaži do Gradusa 1 ili manjeg a onda postepeno obustavljati ovu terapiju tokom 3 dana.
Gradus 3	Telesna temperatura ≥38 °C[c] uz bilo: • hipotenziju koja zahteva primenu jednog vazopresora sa vazopresinom ili bez njega, ili • potreba za primenom kiseonika kroz nazalnu kanilu sa velikim protokom[d], masku za lice, masku sa ventilom za jednosmerni protok, ili Venturi masku	Primeniti tocilizumab[b] 8 mg/kg intravenski tokom jednog sata (da ne pređe 800 mg). Po potrebi ponoviti primenu tocilizumaba na svakih 8 sati, ako nema odgovora pacijenta na intravenske tečnosti ili primenu pojačanog protoka kiseonika. Primenu ograničiti na maksimalno 3 doze na period od 24 sata; maksimalno ukupno 4 doze.	Ako nema poboljšanja primeniti metilprednizolon 1 mg/kg intravenski dva puta na dan, ili deksametazon 10 mg intravenski na svakih 6 sati. Nastavite sa primenom kortikosteroida sve dok se događaj ne ublaži do Gradusa 1 ili manjeg, a onda ih postepeno obustavljati terapiju tokom 3 dana.
Gradus 4	Telesna temperatura ≥38 °C[c] uz bilo: • hipotenziju koja zahteva primenu više vazopresora (isključujući vazopresin), ili • potreba za primenom kiseonika putem uređaja za održavanje pozitivnog pritiska (npr. kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima [CPAP], pozitivni pritisak u disajnim putevima na	Primeniti tocilizumab[b] 8 mg/kg intravenski tokom jednog sata (da ne pređe 800 mg). Po potrebi ponoviti primenu tocilizumab na svakih 8 sati, ako nema odgovora pacijenta na intravenske tečnosti ili primenu pojačanog protoka kiseonika.	Lečenje kako je prethodno navedeno ili primeniti metilprednizolon 1000 mg intravenski na dan tokom 3 dana, po odluci ordinirajućeg lekara. Ako nema poboljšanja, ili se stanje pogorša, dolazi u obzir primena nekih drugih imunosupresiva[b].

	dva nivoa [BiPAP], intubacija, i mehanička ventilacija).	Ograničiti na maksimalno 3 doze na period od 24 sata; maksimalno ukupno 4 doze.	

[a] Za detalje pročitajte informacije o propisivanju tocilizumaba.
[b] Ako CRS ne reaguje na ove mere lečenja, postupajte u skladu sa vodičem za Vašu ustanovu.
[c] Pripisuje se CRS-u. Povišena telesna temperatura ne mora uvek da bude prisutna uz hipotenziju ili hipoksiju jer mogu da je zamaskiraju intervencije poput primene antipiretika ili terapije anticitokinima (npr., tocilizumab ili kortikosteroidi).
[d] Nazalna kanila malog protoka je ≤6 L/min, a veliki protok je >6 L/min.
[e] Na osnovu gradiranja ASTCT za ICANS. (Lee et al 2019).

Neurološke toksičnosti, uključujući ICANS (engl. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome,* ICANS)

Nakon terapije lekom TECVAYLI javile su se ozbiljne ili po život opasne neurološke toksičnosti, uključujući i sindrom neurotoksičnosti povezan sa efektorskim ćelijama imunskog sistema (ICANS).

Pacijente treba nadzirati tokom terapije zbog mogućih znakova i simptoma neuroloških toksičnosti, koje treba odmah lečiti.

Pacijente treba savetovati da odmah potraže lekarsku pomoć ako se pojave znaci ili simptomi neurološke toksičnosti. Na prvi znak neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, pacijenta treba odmah pregledati pažljivo i lečiti na osnovu težine simptoma. Pacijente kod kojih se razvije ICANS Gradusa 2 ili većeg, ili se prvi put pojavio ICANS Gradusa 3 sa prethodnom dozom leka TECVAYLI treba uputiti da ostanu u blizini zdravstvene ustanove i da prate svakodnevno znake i simptome tokom 48 sati.

Ako se pojavi ICANS i druge neurološke toksičnosti, terapiju lekom TECVAYLI treba obustaviti kako je navedeno u Tabeli 3 (videti odeljak 4.2).

Zbog mogućeg razvoja ICANS, pacijentima treba savetovati da ne upravljaju vozilima ni teškim mašinama tokom perioda postepenog povećavanja doze leka TECVAYLI, prema protokolu, i još 48 sati po završetku primanja leka, kao i u slučaju pojave novih neuroloških simptoma (videti odeljak 4.7).

Lečenje neuroloških toksičnosti

Na prvi znak neurološke toksičnosti, uključujući i ICANS, treba razmotriti neurološku procenu. Potrebno je isključiti druge uzroke neuroloških simptoma. Lek TECVAYLI treba odložiti dok se neželjene reakcije ne povuku (videti Tabelu 3). Potrebno je obezbediti intenzivnu negu i suportivnu terapiju za teške i po život opasne neurološke toksičnosti. Opšti pristup zbrinjavanju neuroloških toksičnosti (npr., ICANS uz istovremeni CRS, ili bez njega) sažeto je prikazan u Tabeli 5.

Tabela 5: Smernice za lečenje sindroma neurotoksičnosti povezanog sa efektorskim ćelijama imunskog sistema (ICANS)

Gradus	Prisutni simptomi [a]	Istovremeni CRS	Bez istovremenog CRS
Gradus 1	ICE indeks 7-9[b] Ili smanjeni stepen svesti[c]: spontano buđenje.	Lečenje CRS kako je prikazano u Tabeli 4. Pratiti neurološke simptome, i razmotriti neurološki pregled i procenu prema odluci ordinirajućeg lekara.	Pratiti neurološke simptome, i eventualno tražiti neurološki pregled i procenu, prema odluci ordinirajućeg lekara.

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2">Razmotriti primenu nesedativnih antiepileptika (npr., levetiracetam) za profilaksu epileptičnih napada.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Gradus 2</td><td rowspan="2">ICE indeks 3-6[b]

Ili smanjen stepen svesti[c]: pacijent se budi na poziv</td><td>Primeniti tocilizumab kako je navedeno u Tabeli 4 za lečenje CRS.
Ako nema poboljšanja po primeni tocilizumaba, primeniti deksametazon[d] 10 mg intravenski na svakih 6 sati, ako pacijent već ne prima neke druge kortikosteroide. Nastaviti sa primenom deksametazona dok se reakcija ne ublaži do Gradusa 1 ili manjeg, a onda postepeno smanjivati.</td><td>Primenjivati deksametazon[d] 10 mg intravenski na svakih 6 sati.

Nastaviti sa primenom deksametazona dok se reakcija ne ublaži do Gradusa 1 ili manjeg, a onda postepeno smanjivati njegovu primenu.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Razmotriti primenu nesedativnih antiepileptika (npr., levetiracetam) za profilaksu epileptičnih napada. Po potrebi razmotriti konsultacije sa neurologom ili drugim specijalistima radi dalje procene.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Gradus 3</td><td rowspan="2">ICE indeks 0-2[b]

Ili, smanjen stepen svesti[c]: pacijent se budi samo na dodir ili

Epileptični napadi[c], uključujući:

• bilo kakav klinički epileptični napad, fokalni ili generalizovani koji se brzo povlači, ili
• nekonvulzivne epileptične napade na elektroencefalogramu (EEG) koji se povlače uz intervenciju, ili

Povećani intrakranijalni pritisak: fokalni/lokalni edem na neurološkom snimku[c].</td><td>Primeniti tocilizumab kako je navedeno u Tabeli 4 za suzbijanje CRS.
Uz to, primeniti deksametazon[d] 10 mg intravenski s prvom dozom tocilizumaba, i ponavljajte dozu na svakih 6 sati. Nastavite sa primenom deksametazona dok se reakcija ne ublaži do Gradusa 1 ili potpuno, a onda postepeno smanjivati.</td><td>Primenjivati deksametazon[d] 10 mg intravenski na svakih 6 sati.

Nastaviti sa primenom deksametazona dok se reakcija ne ublaži do Gradusa 1 ili potpuno, a onda postepeno smanjivati njegovu primenu.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Razmotriti primenu nesedativnih antiepileptika (npr., levetiracetam) za profilaksu epileptičnih napada. Po potrebi razmotriti konsultacije sa neurologom ili drugim specijalistima.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">Gradus 4</td><td>Indeks ICE je 0[b]

ili, smanjen stepen svesti, koja uključuje jedno od sledećih stanja:
• Pacijent se ne budiili se budi samo na grube ili repetitivne taktilne nadražaje, ili
• stupor ili koma, ili

konvulzije[c], uključujući:
• po život opasne produžene konvulzije (>5 minuta), ili
• repetitivni klinički ili električni napadi bez povratka na početno stanje između njih, ili

motorni nalazi[c]:
• duboka fokalna motorna slabost kao što je hemipareza ili parapareza, ili

povišeni intrakranijalni pritisak/edem mozga[c], sa znacima/simptomima kao što su:
• difuzni edem mozga na neurološkom snimku, ili
• decerebracioni ili dekortikali položaj, ili
• pareza 6. kranijanog nerva, ili
• papiloedem, ili
• Kušingova trijada</td><td>Za kontrolu CRS primeniti tocilizumab prema protokolu iz Tabele 4.

Lečiti kako je prethodno navedeno, ili razmotriti primenu metilprednizolona 1000 mg na dan intravenski sa prvom dozom tocilizumaba, pa se nastavlja metilprednizolon 1000 mg na dan intravenski još 2 ili više dana.</td><td>Lečiti kako je prethodno navedeno ili razmotriti primenu, metilprednizolona 1000 mg na dan intravenski tokom 3 dana; ako dođe do poboljšanja, nastaviti kako je prethodno navedeno.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Razmotriti primenu nesedativnih antiepileptika (npr., levetiracetam) za profilaksu epileptičnih napada. Po potrebi razmotriti konsultacije sa neurologom ili drugim specijalistima radi dalje procene. U slučaju povišenog intrakranijalnog pritiska/edema mozga, lečiti u skladu sa smernicama pojedine zdravstvene ustanove.</td></tr>
</table>

[a] Lečenje se određuje na osnovu najtežeg događaja koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku.

[b] Ako pacijent može da dođe svesti, i ako je u stanju da se podvrgne proceni encefalopatije povezane sa efektorskim ćelijama imunskog sistema (engl. Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE) treba proceniti: **orijentisanost** (pacijent zna koja je godina, mesec, u kojem se gradu i bolnici nalazi = 4 boda); **imenovanje predmeta** (pacijent može imenovati 3 predmeta, npr. pokažete sat, olovku, dugme = 3 boda); **praćenje naloga** (npr. „pokažite mi 2 prsta" ili „zatvorite oči i isplazite jezik" = 1 bod); **pisanje** (pacijent može da napiše standardnu rečenicu = 1 bod); i **pažnja** (pacijent može da broji unazad od 100, po 10 brojeva = 1 bod). Ako pacijent ne može da se probudi i nije u stanju da se podvrgne ICE proceni (Gradus 4 ICANS) = 0 bodova.

[c] Ne može se pripisati nijednom drugom uzroku.

[d] Svi navodi za deksametazon odnose se na primenu deksametazona ili ekvivalentnog leka.

Infekcije

Kod pacijenata koji su primali lek TECVAYLI prijavljene su teške, po život opasne, ili smrtonosne infekcije (videti odeljak 4.8). Tokom terapije lekom TECVAYLI javljale su se nove ili reaktivirane virusne infekcije.

Pre i tokom terapije lekom TECVAYLI pacijente treba nadgledati zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije i treba ih odgovarajuće lečiti. U skladu sa smernicama koje se koriste u zdravstvenoj ustanovi, treba primeniti i profilaksu antimikrobnim lekovima.

Protokol za postepeno povećanje doze leka TECVAYLI ne sme se primenjivati kod pacijenata sa aktivnom infekcijom. Za naredne doze, lek TECVAYLI treba odložiti kako je navedeno u Tabeli 3 (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata koji su primali lek TECVAYLI zabeležena je i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML), koja može biti sa smrtnim ishodom. Pacijente treba nadzirati zbog mogućeg nastanka novih ili promena u već postojećim neurološkim znacima ili simptomima. Ako se posumnja na PML, treba obustaviti terapiju lekom TECVAYLI i započeti odgovarajuće dijagnostičko testiranje. Ako se potvrdi PML, primena leka TECVAYLI se mora prekinuti.

Reaktivacija virusa hepatitis B

Reaktivacija virusa hepatitis B može da se javi kod pacijenata lečenih lekovima usmerenim protiv B ćelija, a u nekim slučajevima, može da dođe i do fulminantnog hepatitisa, insuficijencije jetre i smrti.

Pacijente sa pozitivnim nalazom serološkog testiranja na HBV tokom primene leka treba nadgledati zbog moguće pojave kliničkih i laboratorijskih znakova reaktivacije HBV dok primaju lek TECVAYLI, i još najmanje šest meseci po završetku terapije lekom TECVAYLI.

Kod pacijenata kod kojih dođe do reaktivacije HBV dok su na terapiji lekom TECVAYLI, terapiju lekom TECVAYLI treba odložiti kako je navedeno u Tabeli 3 i reagovati u skladu sa smernicama koje se koriste u zdravstvenoj ustanovi (videti odeljak 4.2).

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija je zabeležena kod pacijenata na terapiji lekom TECVAYLI (videti odeljak 4.8).
Koncentraciju imunoglobulina treba pratiti tokom terapije lekom TECVAYLI. Kod 39% pacijenata korišćen je intravenski ili supkutani imunoglobulin za terapiju hipogamaglobulinemije. Pacijente treba lečiti u skladu sa smernicama koje se koriste u zdravstvenoj ustanovi, uključujući mere opreza za sprečavanje infekcija, antibiotsku ili antivirusnu profilaksu, i primenu supstitucije za imunoglobulin.

Vakcine

Tokom terapije TECVAYLI imunski odgovor na vakcine može da bude smanjen.

Bezbednost imunizacije živim virusnim vakcinama, bilo tokom ili posle terapije lekom TECVAYLI nije ispitivana. Vakcinacija živim virusnim vakcinama ne preporučuje se najmanje 4 nedelje pre započinjanja terapije, tokom terapije i još najmanje 4 nedelje posle terapije.

Neutropenija

Neutropenija i febrilna neutropenija su zabeležene kod pacijenata koji su primali lek TECVAYLI (videti odeljak 4.8).

Kompletnu krvnu sliku treba uraditi na samom početku primene, i ponavljati periodično tokom terapije. U skladu sa lokalnim vodičem koji se koristi u ustanovi treba primeniti i potporne mere.

Pacijente sa neutropenijom treba pratiti zbog moguće pojave znakova infekcije.

Terapiju lekom TECVAYLI treba odložiti kako je navedeno u Tabeli 3 (videti odeljak 4.2).

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija leka TECVAYLI sa drugim lekovima.

Inicijalno oslobađanje citokina koje se povezuje sa početkom terapije lekom TECVAYLI moglo bi da uzrokuje supresiju enzima CYP450. Očekuje se da najveći rizik od interakcija sa započinjanjem primene po protokolu postepenog povećanja doze leka TECVAYLI sve do 7 dana nakon primene prve doze održavanja ili tokom događaja CRS. Tokom ovog vremenskog perioda, toksičnost ili koncentracije lekova (npr., ciklosporina) treba pratiti kod pacijenata koji istovremeno primaju supstrate CYP450 sa uskim terapijskim indeksom. Po potrebi koriguje se doza leka koji se primenjuje istovremeno.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod muškaraca i žena

Kod žena u reproduktivnom periodu treba utvrditi da li su trudne pre započinjanja terapije lekom TECVAYLI.

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efektivne metode kontracepcije tokom terapije i još 5 meseci pošto prime poslednju dozu leka TECVAYLI. U kliničkim studijama, pacijenti muškog pola koji su imali partnerke u reproduktivnom periodu koristili su efektivnu metodu kontracepcije tokom terapije i još 3 meseca nakon poslednje doze teklistamaba.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primeni teklistamaba kod trudnica, kao ni podataka iz ispitivanja na životinjama da bi se mogao proceniti rizik primene teklistamaba tokom trudnoće. Poznato je da kod ljudi IgG prolazi kroz placentu nakon prvog trimestra trudnoće. Prema tome, teklistamab, koji je humanizovano antitelo na bazi IgG4-a, ima mogućnost da se prenese sa majke na fetus u razvoju. Ne preporučuje se primena leka TECVAYLI kod trudnica. Budući da se lek TECVAYLI dovodi u vezu i sa hipogamaglobulinemijom, kod novorođenčadi čije su majke lečene lekom TECVAYLI treba razmotriti procenu koncentracije imunoglobulina.

Dojenje

Nije poznato da li se teklistamab izlučuje u mleku žena ili životinja, da li deluje na odojčad, i produkciju mleka. Zbog mogućih ozbiljnih neželjenih reakcija na lek TECVAYLI kod odojčadi, pacijentkinjama treba savetovati da ne doje tokom terapije lekom TECVAYLI i još najmanje 5 meseci nakon poslednje doze tog leka.

Plodnost

Nema podataka o dejstvu teklistamaba na plodnost. Dejstva teklistamaba na plodnost muškaraca i žena nije procenjivana ni u studijama na životinjama.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek TECVAYLI ima veliki uticaj na sposobnost za upravljanje vozilima i rukovanja mašinama.

Zbog mogućeg razvoja ICANS, pacijenti koji primaju lek TECVAYLI izloženi su riziku od smanjenog stepena svesti (videti odeljak 4.8). Pacijente treba upozoriti da izbegavaju upravljanje vozilima i rukovanja teškim ili potencijalno opasnim mašinama tokom i još 48 sati po završetku primanja leka TECVAYLI po protokolu za postepeno povećanje doze i u slučaju nove pojave bilo kojih novih neuroloških simptoma (Tabela 1) (videti odeljak 4.2 i odeljak 4.4).

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće neželjene reakcije, nezavisno od gradusa, kod pacijenata bile su hipogamaglobulinemija (75%), sindrom oslobađanja citokina (72%), neutropenija (71%), anemija (55%), mišićno-koštani bol (52%), zamor (41%), trombocitopenija (40%), reakcije na mestu primene (38%), infekcije gornjih disajnih puteva (37%), limfopenija (35%), dijareja (28%), pneumonija (28%), mučnina (27%), pireksija (27%), glavobolja (24%), kašalj (24%), konstipacija (21%) i bol (21%).

Ozbiljne neželjene reakcije prijavljene su kod 65% pacijenata koji su primali lek TECVAYLI, uključujući pneumoniju (16%), COVID-19 (15%), sindrom oslobađanja citokina (8%), sepsu (7%), pireksiju (5%), mišićno-koštani bol (5%), akutni poremećaj funkcije bubrega (4,8%), dijareju (3,0%), celulitis (2,4%), hipoksiju (2,4%), febrilnu neutropeniju (2,4%), i encefalopatiju (2,4%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Podaci o bezbednosti leka TECVAYLI procenjivani su u studiji MajesTEC-1, kojem je obuhvaćeno 165 odraslih pacijenata sa multiplim mijelomom koji su primili lek TECVAYLI kao monoterapije u preporučenoj dozi. Medijana trajanja terapije lekom TECVAYLI bila je 8,5 (Raspon: 0,2 do 24,4 meseci).

Tabela 6 sažeto su prikazane neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata koji su primali lek TECVAYLI. Podaci o bezbednosti leka TECVAYLI procenjivani su u svim lečenim populacijama (N=302) i nisu identifikovane nikakve dodatne neželjene reakcije.

Neželjene reakcije prijavljene tokom kliničkih ispitivanja navedene su u nastavku po kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane na sledeći način: veoma često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); povremeno (≥1/1 000 do <1/100); retko (≥1/10000 do <1/1000); veoma retko (<1/10000) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U svakoj od grupa učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 6: Neželjene reakcije kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su primali lek TECVAYLI u studiji MajesTEC-1 u dozi preporučenoj za monoterapiju

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost (svi gradusi)	N=165	
			n (%)	
			Svi Gradusi	Gradus 3 ili 4

Infekcije i infestacije	Pneumonija[1]	Veoma često	46 (28%)	32 (19%)
	Sepsa[2]	Često	13 (7,9%)	11 (6,7%)
	COVID-19[3]	Veoma često	30 (18%)	20 (12%)
	Infekcija gornjih disajnih puteva[4]	Veoma često	61 (37%)	4 (2,4%)
	Celulitis	Često	7 (4,2%)	5 (3,0%)
	Infekcija urinarnog trakta[5,21]	Veoma često	23 (14%)	10 (6,1%)
	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija[21]	Povremeno	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Neutropenija	Veoma često	117 (71%)	106 (64%)
	Febrilna neutropenija	Često	6 (3,6%)	5 (3,0%)
	Trombocitopenija	Veoma često	66 (40%)	35 (21%)
	Limfopenija	Veoma često	57 (35%)	54 (33%)
	Anemija[6]	Veoma često	90 (55%)	61 (37%)
	Leukopenija	Veoma često	29 (18%)	12 (7,3%)
	Hipofibrinogenemija	Često	16 (9,7%)	2 (1,2%)
Poremećaji imunskog sistema	Sindrom oslobađanja citokina	Veoma često	119 (72%)	1 (0,6%)
	Hipogamaglobulinemija[7]	Veoma često	123 (75%)	3 (1,8%)
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperamilasemija	Često	6 (3,6%)	4 (2,4%)
	Hiperkalemija	Često	8 (4,8%)	2 (1,2%)
	Hiperkalcemija	Veoma često	19 (12%)	5 (3,0%)
	Hiponatremija	Često	13 (7,9%)	8 (4,8%)
	Hipokalemija	Veoma često	23 (14%)	8 (4,8%)
	Hipokalcemija	Često	12 (7,3%)	0
	Hipofosfatemija	Veoma često	20 (12%)	10 (6,1%)
	Hipoalbuminemija	Često	4 (2,4%)	1 (0,6%)
	Hipomagnezemija	Veoma često	22 (13%)	0
	Smanjen apetit	Veoma često	20 (12%)	1 (0,6%)
	Hipoglikemija[21]	Često	4 (2,4%)	0
Poremećaji nervnog sistema	Sindrom neurotoksičnosti povezan sa efektorskim ćelijama imunskog sistema	Često	5 (3,0%)	0
	Encefalopatija[8]	Često	16 (9,7%)	0
	Periferna neuropatija[9]	Veoma često	26 (16%)	1 (0,6%)
	Glavobolja	Veoma često	39 (24%)	1 (0,6%)

Vaskularni poremećaji	Hemoragija[10]	Veoma često	20 (12%)	5 (3,0%)
	Hipertenzija[11]	Veoma često	21 (13%)	9 (5,5%)
	Hipotenzija[21]	Veoma često	18 (11%)	4 (2,4%)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Hipoksija	Često	16 (9,7%)	6 (3,6%)
	Dispneja[12]	Veoma često	22 (13%)	3 (1,8%)
	Kašalj[13]	Veoma često	39 (24%)	0
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Veoma često	47 (28%)	6 (3,6%)
	Abdominalni bol[14,21]	Veoma često	20 (12%)	2 (1,2%)
	Povraćanje	Veoma često	21 (13%)	1 (0,6%)
	Mučnina	Veoma često	45 (27%)	1 (0,6%)
	Konstipacija	Veoma često	34 (21%)	0
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mišićno-koštani bol[15]	Veoma često	85 (52%)	14 (8,5%)
	Mišićni spazam[21]	Veoma često	17 (10%)	0
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija	Veoma često	45 (27%)	1 (0,6%)
	Reakcija na mestu primene[16]	Veoma često	62 (38%)	1 (0,6%)
	Bol[17]	Veoma često	34 (21%)	3 (1,8%)
	Edem[18]	Veoma često	23 (14%)	0
	Zamor[19]	Veoma često	67 (41%)	5 (3,0%)
Ispitivanja	Povećana koncentracija kreatinina u krvi	Često	9 (5,5%)	0
	Povećana vrednost enzima transaminaza[20]	Često	16 (9,7%)	4 (2,4%)
	Povećana vrednost lipaze	Često	10 (6,1%)	2 (1,2%)
	Povećana vrednost enzima alkalne fosfazate u krvi	Veoma često	18 (11%)	3 (1,8%)
	Povećana vrednost gama-glutamiltransferaze	Često	16 (9,7%)	5 (3,0%)
	Produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme	Često	13 (7,9%)	2 (1,2%)
	Povećana vrednost INR-a (engl. *International normalised ratio increased*, INR)	Često	10 (6,1%)	2 (1,2%)

Neželjeni događaji su nazivani u skladu sa MedDRA Verzija 24.0.
Napomena: Rezultat uključuje dijagnoze CRS i ICANS; ali ne uključuju simptome CRS ili ICANS.

[1] Pneumonija uključuje pneumoniju izazvanu enterobakterijama, infekciju donjih disajnih puteva, virusnu infekciju donjih disajnih puteva, pneumoniju izazvanu metapneumovirusom, pneumoniju uzrokovanu bakterijom *Pneumocystis jirovecii*, pneumoniju, adenovirusnu pneumoniju, bakterijsku pneumoniju, pneumonije izazvane sledećim mikroorganzmima: *Klebsiella*, *Moraxell*a, pneumokokama, pseudomonasom, respiratornim sincicijalnim virusom, stafilokokama i virusima.

[2] Sepsa uključuje bakteremiju, meningokoknu sepsu, neutropenijsku sepsu, pseudomonalnu bakteremiju, pseudomonalnu sepsu, sepsu i stafilokoknu bakteremiju.

[3] COVID-19 uključuje i asimptomatski COVID-19 i COVID-19.

[4] Infekcije gornjih disajnih puteva uključuju bronhitis, nazofaringitis, faringitis, infekciju respiratornog trakta, bakterijsku infekciju respiratornog trakta, rinitis, infekciju rinovirusima, sinusitis, traheitis, infekcije gornjih disajnih puteva i virusnu infekciju gornjih disajnih puteva.

[5] Infekcija urinarnog trakta uključuje cistitis, cistitise izazvane bakterijama *Escherichia coli i Klebsiella,* infekciju urinarnog trakta izazvanu bakterijom *Escherichia coli*, infekciju urinarnog trakta i bakterijsku infekciju urinarnog trakta.

[6] Anemija uključuje anemiju, nedostatak gvožđa i anemiju zbog nedostatka gvožđa.

[7] Hipogamaglobulinemija uključuje pacijente sa neželjenim događajima hipogamaglobulinemije, hipoglobulinemije, smanjenu koncentraciju imunoglobulina, i/ili pacijente sa laboratorijskim vrednostima IgG ispod 500 mg/dL nakon terapije teklistamabom.

[8] Encefalopatija uključuje stanje konfuznosti, smanjen stepen svesti, letargiju, oslabljeno pamćenje i somnolenciju.

[9] Periferna neuropatija uključuje diesteziju, hipoesteziju, oralnu hipoesteziju, neuralgiju, paresteziju, oralnu paresteziju, perifernu senzornu neuropatiju i išijas.

[10] Hemoragija uključuje konjunktivalnu hemoragiju, epistaksu, hematom, hematuriju, hemoperitoneum, hemoroidnu hemoragiju, hemoragiju u donjem delu gastrointestinalnog trakta, melenu, krvarenje iz usta i subduralni hematom.

[11] Hipertenzija uključuje esencijalnu hipertenziju i hipertenziju.

[12] Dispneja uključuje akutnu respiratornu insuficijenciju, dispneju i dispneju pri naporu.

[13] Kašalj uključuje alergijski kašalj, kašalj, produktivni kašalj i sindrom kašlja iz gornjih disajnih puteva.

[14] Abdominalni bol uključuje nelagodnost u stomaku, abdominalni bol i bol u gornjem delu stomaka.

[15] Mišićno-koštani bol uključuje artralgiju, bol u leđima, bol u kostima, mišićno-koštani bol u grudima, mišićno-koštani bol, mijalgiju, bol u vratu i bol u ekstremitetu.

[16] Reakcije na mestu primene injekcije uključuju pojavu modrice na mestu primene injekcije, celulitis na mestu primene injekcije, neprijatnost na mestu primene injekcije, eritem na mestu primene injekcije, hematom na mestu primene injekcije, induraciju na mestu primene injekcije, inflamaciju na mestu primene injekcije, edem na mestu primene injekcije, pruritus na mestu primene injekcije, osip na mestu primene injekcije, reakciju na mestu primene injekcije i otok na mestu primene injekcije.

[17] Bol uključuje bol u uhu, bol u slabinama, bol u preponama, bol u grudnom košu koji nije kardiološki, orofaringealni bol, bol, bol u vilici, dentalni bol i tumorski bol.

[18] Edem uključuje edem lica, preopterećenost tečnošću, periferni edem, i periferni otok.

[19] Umor uključuje asteniju, umor i malaksalost.

[20] Povećane vrednosti transaminaza uključuje povećanje vrednosti alanin aminotransferaze i povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze

[21] Novi termini neželjenih reakcija identifikovani korišćenjem dugotrajnog praćenja iz ispitivanja MajesTEC-1.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Sindrom oslobađanja citokina

U studiji MajesTEC-1 (N=165), CRS je prijavljen kod 72% pacijenata nakon terapije lekom TECVAYLI. Kod jedne trećine (33%) pacijenata prijavljeno je više od jednog CRS događaja. Većina pacijenata razvila je CRS po prvoj dozi koja se povećava (44%), drugoj dozi koja se povećava (35%),

ili inicijalnoj dozi održavanja (24%). Kod manje od 3% pacijenata do prve pojave CRS došlo je po narednim dozama leka TECVAYLI. CRS događaji ocenjeni su kao Gradus 1 (50%) i Gradus 2 (21%) ili Gradus 3 (0,6%). Medijana vremena do pojave CRS bila je 2 dana (Raspon: 1 do 6) po prethodnoj dozi, sa medijanom trajanja od 2 dana (Raspon: 1 do 9).

Najčešći znaci i simptomi povezani sa CRS bili su povišena telesna temperatura (72%), hipoksija (13%), jeza (12%), hipotenzija (12%), sinusna tahikardija (7%), glavobolja (7%), i povećane vrednosti enzima jetre (povećane vrednosti aspartat aminotransferaze i alanin aminotransferaze) (po 3,6%).

U studiji MajesTEC-1, za terapiju CRS događaja korišćeni su tocilizumab kod 32%, kortikosteroidi kod 11% i tocilizumab u kombinaciji sa kortikosteroidima kod 3% pacijenata.

Neurološke toksičnosti, uključujući ICANS

U studiji MajesTEC-1 (N=165), događaji neurološke toksičnosti zabeleženi su kod 15% pacijenata koji su primali lek TECVAYLI. Događaji neurološke toksičnosti ocenjeni su kao Gradus 1 (8,5%), Gradus 2 (5,5%), ili Gradus 4 (<1%). Najčešće zabeleženi događaj neurološke toksičnosti bila je glavobolja (8%).

ICANS, uključujući Gradus 3 ili veći, je zabeležen u kliničkim studijama i tokom postmarketinškog iskustva. Najčešće kliničke manifestacije ICANS bile su stanje konfuzije, smanjen stepen svesti, dezorijentacija, disgrafija, afazija, apraksija i somnolencija. Početak neurološke toksičnosti može da se pojavi istovremeno sa pojavom CRS, da se javi po povlačenju CRS, ili u odsustvu CRS. Uočeno vreme do pojave ICANS-a kretalo se od 0 do 21 dana nakon poslednje doze.

Imunogenost

Pacijenti na monoterapiji supkutanim teklistamabom (N=238) u studiji MajesTEC-1 procenjivani su na antitela na teklistamab primenom imunoeseja na bazi elektrohemiluminescencije. Jedan ispitanik (0,4%) je razvio neutralizujuća antitela na teklistamab u niskom titru.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Nije utvrđena maksimalna doza teklistamaba koja se može podnositi. U kliničkim studijama primenjivane su doze do 6 mg/kg.

Terapija

U slučaju predoziranja, pacijenta treba nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma neželjenih reakcija, i u tom slučaju odmah primeniti odgovarajuću simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostala monoklonska antitela i konjugati antitela i leka
ATC šifra: L01FX24

Mehanizam dejstva

Teklistamab je IgG4-PAA bispecifično antitelo pune veličine, a koje ciljano deluje na CD3 receptor koji se eksprimira na površini T ćelija, i na antigen za sazrevanje B-ćelija (engl. *cell maturation antigen,* BCMA), koji se eksprimira na površini B-ćelije malignog multiplog mijeloma, kao i B ćelija u kasnom stadijumu i na ćelijama plazme. Sa svojim dvojnim mestima vezivanja, teklistamab je u stanju da privuče $CD3^+$ T ćelije veoma blizu ćelijama $BCMA^+$, što dovodi do aktivacije T ćelija, posledične lize i smrti ćelija $BCMA^+$, što je posredovano sekretovanim perforinom i raznim granzimima skladištenim u sekretornim vezikulama citotoksičnih T ćelija. Ovo dejstvo nastaje bez obzira na specifičnost T ćelijskih receptora ili oslanjanje na molekule klase 1 glavnog (engl. *major*) kompleksa histokompatibilnosti (engl. *major histocompatibility complex*, MHC) na površini ćelija koje nose antigen.

Farmakodinamska dejstva

Tokom prvog meseca lečenja primećeni su aktivacija T ćelija, redistribucija T-ćelija, smanjivanje B-ćelija i indukcija citokina u serumu.

U roku od mesec dana po početku primene teklistamaba, kod većine pacijenata koji su odgovorili na terapiju došlo je do smanjenja rastvorljivog BCMA, a veće smanjenje rastvorljivog BCMA zabeleženo je kod ispitanika sa dubljim odgovorom na teklistamab.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost monoterapije lekom TECVAYLI procenjivana je kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom u jednoj, otvorenoj, multicentričnoj studiji faze 1/2 (MajesTEC-1). U studiju su uključeni pacijenti koji su prethodno primili najmanje tri terapije, uključujući inhibitor proteazoma, imunomodulatorni lek, i neko anti-CD38 monoklonsko antitelo. Iz studije su isključeni pacijenti koji su pretrpeli moždani udar ili imali konzvulzije u prethodnih 6 meseci i pacijenti sa funkcionalnim ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) statusom ≥2, koji su imali leukemiju ćelija plazme, poznatu aktivnu zahvaćenost CNS ili koji su manifestovali kliničke znake meningealne zahvaćenosti multiplim mijelomom, ili aktivnu ili dokumentovanu istoriju autoimune bolesti, izuzev vitiliga, dijabetesa tipa 1, i prethodnog autoimunog tiroiditisa.

Kod pacijenata je primenjen protokol za postepeno povećanje doze, počevši od 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg leka TECVAYLI supkutano, posle čega je sledila doza održavanja leka TECVAYLI 1,5 mg/kg, primenjena supkutano jednom nedeljno od tada pa nadalje, do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Pacijenti koji su imali potpuni odgovor (CR) ili bolji odgovor tokom najmanje 6 meseci imali su pravo da smanje učestalost doziranja na 1,5 mg/kg subkutano na svake dve nedelje do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti (videti odeljak 4.2). Medijana trajanja između 1. i 2. doze koja se potom povećava iznosilo je 2,9 dana (Raspon: 2-7 dana). Medijana trajanja između 2. doze koja se potom povećava i inicijalne doze održavanja iznosilo je 3,1 dana (Raspon: 2-9 dana). Pacijenti su

bili hospitalizovani u cilju nadzora najmanje 48 sati po primanju svake od doza prema protokolu za postepeno povećavanje doze leka TECVAYLI.

U populaciju za procenu efikasnosti uključeno je 165 pacijenata. Medijana životnog doba bila je 64 godine (Raspon: 33-84 godine) pri čemi je 15% ispitanika imalo ≥75 godina; 58% su bili muškarci; 81% su bili pripadnici bele rase, 13% pripadnici crne rase, 2% Azijati. Pri uključivanju u studiju pacijenti su po Međunarodnoj klasifikaciji za utvrđivanje stadijuma (engl. *International Staging System,* ISS) klasifikovani ovako: 52% u Stadijumu I, 35% u Stadijumu II i 12% u Stadijumu III. Visokorizična citogenetika (prisustvo del(17p), t(4;14) ili t(14;16)) utvrđena je kod 26% pacijenata. Sedamnaest procenata pacijenata imalo je ekstramedularne plazmacitome.

Medijana vremena od inicijalne dijagnoze multiplog mijeloma do uključivanja u studiju iznosila je 6 godina (Raspon: 0,8-22,7 godina). Medijana vremena od prethodnih terapija bila je 5 (Raspon: 2-14), sa 23% pacijenata koji su primili tri prethodne terapije. Osamdeset dva procenta (82%) pacijenata prethodno su primili transplantaciju autolognih matičnih ćelija, a 4,8% pacijenata primili su prethodno alogenu transplantaciju. Sedamdeset osam procenata (78%) pacijenata bili su refraktorni na tri klase lekova (inhibitor proteazoma, imunomodulatorni lek i anti-CD38 monklonsko antitelo).

Rezultati efikasnosti bazirali su se na ukupnoj stopi odgovora, po proceni Nezavisnog odbora za preispitivanje (IRC) primenom kriterijuma Internacionalne radne grupe za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group,* IMWG) iz 2016. godine (videti Tabelu 7).

Tabela 7: Rezultati efikasnosti iz studije MajesTEC-1

	Svi lečeni pacijenti (N=165)
Ukupna stopa odgovora (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n(%)	104 (63,0%)
95% CI (%)	(55,2%, 70,4%)
Kompletni odgovor po strogoj proceni (engl. *Stringent complete response*, sCR)	54 (32,7%)
Potpuni odgovor (engl. *Complete response*, CR)	11 (6,7%)
Veoma dobar parcijalni odgovor (engl. *Very good partial response*, VGPR)	32 (19,4%)
Parcijalni odgovor (engl. *Partial response*, PR)	7 (4,2%)
Trajanje odgovora (DOR) (meseci)	
Broj pacijenata koji su odgovorili Trajanje odgovora (Meseci): Medijana (95% CI)	104 18,4 (14,9, NE)[1]
Vreme do prvog odgovora (meseci)	
Broj pacijenata koji su odgovorili Medijana Raspon	104 1,2 (0,2; 5,5)
Stopa negativnog nalaza na MRD[2] (engl. *minimal residual disease*, MRD) kod svih lečenih pacijenata, n (%) [N=165]	44 (26,7%)
95% CI (%)	(20,1%, 34,1%)
Stopa negativnog nalaza na MRD[2,3] kod pacijenata koji su postigli CR ili sCR, n (%) [N=65]	30 (46,2%)
95% CI (%)	(33,7%, 59,0%)

[1] NE (engl. *not estimable*) = ne može se proceniti

[2] Stopa MRD-negativnosti se definiše kao procenat učesnika koji su postigli MRD negativni status (na 10^{-5}) u bilo kojoj vremenskoj tački po inicijalnoj dozi, i pre progresivne bolesti (PD) ili naknadne terapije protiv mijeloma.

[3] U obzir su se uzimale samo procene vrednosti MRD (prag testiranja na 10^{-5}) u roku od 3 meseca po postizanju CR/sCR do smrti/progresije/naredne terapije (isključivo).

Rezultati ažurirane analize efikasnosti nakon medijane vremena praćenja od 30,6 meseci među onima koji su odgovorili (n=104), pokazali su veći procenat pacijenata sa CR (7,3%) i sCR (38,8%) u

poređenju sa primarnom analizom. Stope negativnog nalaza na MRD su takođe porasle kod svih lečenih pacijenata (29,1%) i kod pacijenata koji su postigli CR ili sCR (51,3%). Medijana trajanja odgovora je bila 24,0 (17,0, NE) meseci.

Medijana vremena praćenja nakon promene rasporeda bila je 12,6 (raspon: 1,0 do 24,7) meseci kod pacijenata koji su prešli na primenu 1,5 mg/kg subkutano na svake dve nedelje.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka TECVAYLI u svim podgrupama pedijatrijske populacije za multipli mijelom (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Za ovaj lek je izdata „uslovna dozvola za lek“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom leku. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije će najmanje jednom godišnje procenjivati nove informacije o ovom leku i ažuriraće Sažetak karakteristika leka ukoliko je neophodno.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon supkutane primene doze u rasponu od 0,08 mg/kg do 3 mg/kg (0,05 do 2,0 puta veće od preporučene doze) farmakokinetika teklistamaba bila je približno proporcionalna dozi. Devedeset procenata izloženosti u stanju ravnoteže postignuto je nakon 12 nedeljnih doza održavanja. Srednja vrednost odnosa akumulacije između prve i 13. nedeljne doze održavanja teklistamaba od 1,5 mg/kg bio je 4,2 puta za C_{max}, 4,1 puta za C_{trough} i 5,3 puta za PIK_{tau}.

U Tabeli 8 prikazane su vrednosti C_{max}, C_{trough}, i PIK_{tau}.

Tabela 8: Farmakokinetički parametri teklistamaba za 13. preporučenu nedeljnu dozu održavanja (1,5 mg/kg) kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom u studiji MajesTEC-1

Farmakokinetički parametri	**Teklistamab Geometrijska sredina (CV%)**
C_{max} (mikrograma/mL)	23,8 (55%)
C_{trough} (mikrograma/mL)	21,1 (63%)
PIK_{tau} (mikrograma·h/mL)	3838 (57%)

C_{max} = maksimalna koncentracija teklistamaba u serumu; C_{trough} = koncentracija teklistamaba u serumu pre primene naredne doze; CV = geometrijska sredina; PIK_{tau} = Površina ispod krive koncentracije u funkciji vremena tokom nedeljnog intervala doziranja

Resorpcija
Srednja bioraspoloživost teklistamaba bila je 72% kada se primenjivao subkutano. Srednja vrednost (raspon) T_{max} teklistamaba nakon prve i 13. nedeljne doze održavanja bila je 139 (19 do 168) sati odnosno 72 (24 do 168) sata.

Distribucija

Srednja vrednost volumena distribucije iznosila je 5,63 L (29% koeficijenta varijacije [engl. *coefficient of variation,* CV]).

Eliminacija

Klirens teklistamaba se vremenom smanjuje, sa srednjom vrednosti (CV%) maksimalnim smanjenjem od početne vrednosti do 13. nedeljne doze održavanja od 40,8% (56%). Geometrijska srednja vrednost (CV%) klirensa je 0,472 L/dan (64%) pri 13. nedeljnoj dozi održavanja. Očekuje se da pacijenti koji prekinu terapiju teklistamabom nakon 13. nedeljne doze održavanja imaju 50% smanjenje od C_{max} koncentracije teklistamaba u medijanu (5. do 95. percentil) vremena od 15 (7 do 33) dana nakon T_{max} i 97% smanjenje od C_{max} u koncentracije teklistamaba u medijanu vremena od 69 (32 do 163) dana nakon T_{max}.

Populaciona farmakokinetička analiza (zasnovana na MajesTEC-1) pokazala je da rastvorljivi BCMA ne utiče na koncentracije teklistamaba u serumu.

Posebne populacije

Farmakokinetika leka TECVAYLI kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 17 godina i mlađih nije ispitivana.

Rezultati populacione farmakokinetičke analize ukazuju na to da ni uzrast (24 do 84 godina), ni pol nisu uticali na farmakokinetiku teklistamaba.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu rađena nikakva formalna studija farmakokinetike leka TECVAYLI kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Rezultati populacione farmakokinetičke analize ukazuju na to da blago oštećenje funkcije bubrega (60 mL/min/1,73 m^2 ≤ procenjena brzina glomerulske filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] <90 mL/min/1,73 m^2) ili umereno oštećenje funkcije bubrega (30 mL/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <60 mL/min/1,73 m^2) nisu značajno uticale na farmakokinetiku teklistamaba. Dostupni su samo ograničeni podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu rađena nikakva formalna ispitivanja farmakokinetike leka TECVAYLI kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Rezultati populacione farmakokinetičke analize ukazuju na to blago oštećenje funkcije jetre (ukupna koncentracija bilirubina >1 do 1,5 puta iznad gornje granice normalih vrednosti (GGN) i bilo koja vrednost aspartat aminotransferaze (AST), ili ukupna koncentracija bilirubina ≤GGN i AST>GGN) nisu značajno uticali na farmakokinetiku teklistamaba. Nema podataka o primeni kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogenost i mutagenost

Nisu rađene nikakve studije na životinjama kojima bi se procenjivao karcinogeni ili genotoksični potencijal teklistamaba.

Reproduktivna toksičnost i plodnost

Nisu rađene nikakve studije na životinjama kojima bi se procenjivalo dejstvo teklistamaba na reprodukciju i razvoj ploda. U petonedeljnom ispitivanju toksičnosti ponavljanih doza na *cynomolgus*

majmunima, nije bilo primetnih dejstava na ženske i muške reproduktivne organe u dozama do 30 mg/kg/nedeljno (izloženost približno 22 puta veća od one koja se postiže maksimalnom preporučenom dozom kod ljudi, na osnovu vrednosti PIK), koje su se primenjivale intravenski tokom pet nedelja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:
-Natrijum-acetat, trihidrat;
-Sirćetna kiselina, glacijalna;
-Saharoza;
-Polisorbat 20 (E432);
-Etilendiamintetrasirćetna kiselina (EDTA) dinatrijumova so, dihidrat;
-Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica

2 godine

Nakon prvog uvođenja igle u bočicu:

Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora potvrđena je za period do 20 sati na temperaturi između 2 °C do 8 °C ili sobnoj temperaturi (15 °C do 30 °C).
Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

TECVAYLI, 10 mg/mL, rastvor za injekciju
Unutrašnje pakovanje gotovog leka je 6R bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip 1 (Ph.Eur.) sa 20 mm gumenim čepom od butil gume koji je obložen fluoropolimerom i *flip-off* aluminijumskom kapicom, koja sadrži 3 mL rastvora za injekciju.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica sa rastvorom za injekciju i Uputstvo za lek.

TECVAYLI, 90 mg/mL, rastvor za injekciju
Unutrašnje pakovanje gotovog leka je bočica (2 mL) od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip 1 (Ph.Eur.) sa 13 mm gumenim čepom od butil gume koji je obložen fluoropolimerom i *flip-off* aluminijumskom kapicom, koja sadrži 1,7 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica sa rastvorom za injekciju i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Veoma je važno da se strogo poštuju uputstva za pripremu i primenu leka navedena u ovom odeljku da se na najmanju meru svede mogućnost za greške u doziranju sa lekom u bočicama TECVAYLI, 10 mg/mL odnosno TECVAYLI, 90 mg/mL.

Lek TECVAYLI treba primeniti samo kao supkutane injekcije. Lek TECVAYLI ne smete primeniti intravenski.

Lek TECVAYLI treba da primenjuje zdravstveni radnik koji raspolaže odgovarajuće obučenim medicinskim osobljem i odgovarajućom medicinskom opremom za lečenje teških reakcija, uključujući i sindrom oslobađanja citokina (videti odeljak 4.4).

Bočice leka TECVAYLI, 10 mg/mL i TECVAYLI, 90 mg/mL su isključivo za jednokratnu primenu.

Bočice leka TECVAYLI različitih koncentracija se ne smeju kombinovati da bi se dobila doza održavanja.

Za pripremu i primenu leka TECVAYLI mora se koristiti aseptična tehnika.

Sva neiskorišćena količina leka ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima.

Priprema leka TECVAYLI

- Potvrdite propisanu dozu za svaku injekciju leka TECVAYLI. Da se na najmanju meru svedu greške, koristite sledeće tabele da pripremite injekcije leka TECVAYLI.
    - Koristite Tabelu 9 da utvrdite ukupnu dozu, zapreminu injekcije i broj potrebnih bočica na osnovu stvarne telesne mase pacijenta za prvu dozu koja će se povećati korišćenjem bočice TECVAYLI, 10 mg/mL.

Tabela 9: Zapremine injekcija leka TECVAYLI (10 mg/mL) za 1. dozu koja će se povećavati (0,06 mg/kg)

	Telesna masa (kg)	**Ukupna doza (mg)**	**Zapremina injekcije (mL)**	**Broj bočica (1 bočica=3 mL)**
1. doza koja će se povećavati (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

- Koristite Tabelu 10 da utvrdite ukupnu dozu, zapreminu injekcije i broj potrebnih bočica na osnovu stvarne telesne mase pacijenta za drugu dozu koja će se povećati korišćenjem bočice TECVAYLI, 10 mg/mL.

Tabela 10: Zapremine injekcija leka TECVAYLI (10 mg/mL) za 2. dozu koja će se povećavati (0,3 mg/kg)

	Telesna masa (kg)	Ukupna doza (mg)	Zapremina injekcije (mL)	Broj bočica (1 bočica=3 mL)
2. doza koja će se povećavati (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

- Koristite Tabelu 11 da utvrdite ukupnu dozu, zapreminu injekcije i broj potrebnih bočica na osnovu stvarne telesne mase pacijenta za dozu održavanja korišćenjem bočice TECVAYLI 90 mg/mL.

Tabela 11: Zapremine injekcija leka TECVAYLI (90 mg/mL) za dozu održavanja (1,5 mg/kg)

	Telesna masa (kg)	Ukupna doza (mg)	Zapremina injekcije (mL)	Broj bočica (1 bočica=1,7 mL)
Doza održavanja (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

- Izvadite odgovarajuću bočicu leka TECVAYLI iz frižidera (2 °C do 8 °C) i pustite da se polako zagreje do sobne temperature (15 °C do 30 °C), po potrebi, najmanje 15 minuta. Ne smete zagrevati lek TECVAYLI ni na koji drugi način.
- Nakon što se ugreje na sobnoj temperaturi, blago kružnim pokretima okrećite bočicu približno 10 sekundi da biste promešali njen sadržaj. Ne mućkati bočicu.

- Izvucite potrebnu zapreminu leka TECVAYLI iz bočice (jedne ili više njih, po potrebi) u špric odgovarajuće veličine korišćenjem igle za prenos.
    - Zapremina pojedinačne injekcije ne sme da bude veća od 2,0 mL. Doze za koje je potrebna zapremina veća od 2,0 mL rasporedite ravnomerno u više špriceva.
- Lek TECVAYLI je kompatibilan sa iglama za injekcije od nerđajućeg čelika i polipropilenom i polikarbonatom koji se koriste za špriceve.
- Zamenite iglu za prenos iglom odgovarajuće veličine za ubrizgavanje.
- Pažljivo pregledajte lek TECVAYLI pre primene radi provere eventualnog prisustva čestica ili promene boje. Ne koristiti rastvor ako je promenio boju, ima vidljiva zamućenja ili prisustvo čestica.
    - Lek TECVAYLI rastvor za injekcije je bezbojan do bledožut.

Primena leka TECVAYLI

- Ubrizgati potrebnu zapreminu leka TECVAYLI u supkutano tkivo abdomena (preporučeno mesto primene injekcije). Druga je mogućnost, da se injekcija leka TECVAYLI može primeniti u supkutano tkivo na drugim mestima (npr. u bedro). Ako je potrebno primeniti više injekcija, mesta primene injekcije leka TECVAYLI moraju biti međusobno razdvojena najmanje 2 cm).
- Ne smete primeniti injekciju u tetovaže ili ožiljke ili površine na kojima je koža crvena, modra, bolno osetljiva, otvrdla ili oštećena.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD,
Omladinskih brigada 88B, Beograd- Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

TECVAYLI, 10 mg/mL, rastvor za injekcije: 000317902 2025
TECVAYLI, 90 mg/mL, rastvor za injekcije: 000317956 2025

Za ovaj lek je izdata „uslovna dozvola“, na period od 12 meseci.

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 21.05.2024.
Datum obnove dozvole: 18.11.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2025.