PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

TECVAYLI 10 mg/ml injekčný roztok
TECVAYLI 90 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

TECVAYLI 10 mg/ml injekčný roztok
Jedna 3 ml injekčná liekovka obsahuje 30 mg teklistamabu (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml injekčný roztok
Jedna 1,7 ml injekčná liekovka obsahuje 153 mg teklistamabu (90 mg/ml).

Teklistamab je humanizovaná bišpecifická protilátka na báze imunoglobulínu G4-prolínu, alanínu, alanínu (IgG4-PAA) pôsobiaca proti antigénu dozrievania B-buniek (BCMA) a receptorom CD3, produkovaná v bunkovej línii cicavcov (vaječník čínskeho škrečka [CHO]) pomocou technológie rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Roztok je bezfarebný až svetložltý, s pH 5,2 a osmolaritou približne 296 mOsm/l (10 mg/ml injekčného roztoku) a približne 357 mOsm/l (90 mg/ml injekčného roztoku).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

TECVAYLI je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej tri predchádzajúce terapie vrátane imunomodulátora, proteazómového inhibítora a protilátky proti CD38 a preukázali progresiu ochorenia počas poslednej terapie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba TECVAYLI sa má začať pod vedením a dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou mnohopočetného myelómu.

TECVAYLI má podávať zdravotnícky pracovník s primerane vyškoleným zdravotníckym personálom a vhodným zdravotníckym vybavením na zvládnutie závažných reakcií vrátane syndrómu uvoľňovania cytokínov (cytokine release syndrome, CRS) (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Pred každou dávkou TECVAYLI sa majú podať prípravné lieky podľa schémy postupného zvyšovania dávky (pozri nižšie).

TECVAYLI podľa schémy postupného zvyšovania dávky sa nemá podávať pacientom s aktívnou infekciou (pozri tabuľku 3 a časť 4.4).

Odporúčaná dávkovacia schéma

Odporúčaná dávkovacia schéma pre TECVAYLI je uvedená v tabuľke 1. Odporúčané dávky TECVAYLI sú 1,5 mg/kg subkutánnou (s.c.) injekciou jedenkrát týždenne, pred ktorými sa podajú postupne sa zvyšujúce dávky 0,06 mg/kg a 0,3 mg/kg.
U pacientov, ktorí majú kompletnú alebo lepšiu odpoveď počas minimálne 6 mesiacov, je možné zvážiť zníženie frekvencie podávania na 1,5 mg/kg s.c. jedenkrát za dva týždne (pozri časť 5.1).

Liečba TECVAYLI sa má začať podľa schémy postupného zvyšovania dávky, ktorá je uvedená v tabuľke 1, aby sa znížil výskyt a závažnosť syndrómu uvoľňovania cytokínov. Vzhľadom na riziko syndrómu uvoľňovania cytokínov majú byť pacienti poučení, aby zostali v blízkosti zdravotníckeho zariadenia, a majú byť denne monitorovaní na prejavy a príznaky počas 48 hodín po podaní všetkých dávok v rámci schémy postupného zvyšovania dávky TECVAYLI (pozri časť 4.4).

Nedodržanie odporúčaných dávok alebo dávkovacej schémy na začatie liečby alebo opätovné začatie liečby po oddialení dávky môže mať za následok zvýšenú frekvenciu a závažnosť nežiaducich reakcií súvisiacich s mechanizmom účinku, najmä syndrómu uvoľňovania cytokínov (pozri časť 4.4).

Tabuľka 1: Dávkovacia schéma pre TECVAYLI

Dávkovacia schéma	**Deň**	**Dávka[a]**	
Všetci pacienti			
Schéma postupného zvyšovania dávky[b]	1. deň	Prvá postupne sa zvyšujúca dávka	0,06 mg/kg s.c. jednorazová dávka
	3. deň[c]	Druhá postupne sa zvyšujúca dávka	0,3 mg/kg s.c. jednorazová dávka
	5. deň[d]	Prvá udržiavacia dávka	1,5 mg/kg s.c. jednorazová dávka
Schéma dávkovania jedenkrát týždenne[b]	Jeden týždeň po prvej udržiavacej dávke a potom jedenkrát týždenne[e]	Následné udržiavacie dávky	1,5 mg/kg s.c. jedenkrát týždenne
Pacienti s kompletnou alebo lepšou odpoveďou počas minimálne 6 mesiacov			
Schéma dávkovania jedenkrát za dva týždne[b]	Zvážte zníženie frekvencie podávania na 1,5 mg/kg s.c. jedenkrát za dva týždne		

[a] Dávka je založená na aktuálnej telesnej hmotnosti a má sa podávať subkutánne.
[b] Odporúčania týkajúce sa opätovného začatia liečby TECVAYLI po oneskorení dávky nájdete v tabuľke 2.
[c] Postupne sa zvyšujúca 2. dávka sa môže podať dva až sedem dní po 1. postupne sa zvyšujúcej dávke.
[d] Prvá udržiavacia dávka sa môže podať dva až sedem dní po 2. postupne sa zvyšujúcej dávke. Toto je prvá plná udržiavacia dávka (1,5 mg/kg).
[e] Medzi jednotlivými udržiavacími dávkami jedenkrát týždenne dodržiavajte minimálne päťdňový interval.

Trvanie liečby

Pacienti sa majú liečiť liekom TECVAYLI až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Prípravné lieky pred liečbou

Nasledujúce prípravné lieky sa musia podať 1 až 3 hodiny pred každou dávkou v rámci schémy postupného zvyšovania dávky TECVAYLI (pozri tabuľku 1), aby sa znížilo riziko syndrómu uvoľňovania cytokínov (pozri časti 4.4 a 4.8).

- Kortikosteroid (perorálny alebo intravenózny dexametazón 16 mg)

- Antihistaminikum (perorálny alebo intravenózny difenhydramín 50 mg alebo ekvivalent)
- Antipyretiká (perorálny alebo intravenózny paracetamol 650 až 1 000 mg alebo ekvivalent)

Podanie prípravných liekov pred liečbou sa môže vyžadovať aj pred podaním ďalších dávok TECVAYLI u nasledujúcich pacientov:

- Pacienti, ktorí opakujú dávky v rámci schémy postupného zvyšovania dávky TECVAYLI z dôvodu oddialenia dávky (tabuľka 2), alebo
- Pacienti, u ktorých sa po predchádzajúcej dávke vyskytol CRS (tabuľka 3).

Prevencia reaktivácie vírusu herpes zoster

Pred začatím liečby liekom TECVAYLI sa má zvážiť antivírusová profylaxia na prevenciu reaktivácie vírusu herpes zoster podľa lokálnych odporúčaní.

Opätovné začatie liečby liekom TECVAYLI po oddialení dávky

Ak sa dávka TECVAYLI oddiali, liečba sa má znova začať podľa odporúčaní uvedených v tabuľke 2 a TECVAYLI sa má podávať podľa uvedenej dávkovacej schémy (pozri tabuľku 1). Prípravné lieky pred liečbou sa majú podávať tak, ako je uvedené v tabuľke 2. Pacienti majú byť primerane monitorovaní (pozri časť 4.2).

Tabuľka 2: Odporúčania pre opätovné začatie liečby TECVAYLI po oddialení dávky

Posledná podaná dávka	Trvanie oddialenia od poslednej podanej dávky	Postup
1. postupne sa zvyšujúca dávka	Viac ako 7 dní	Opäť začnite schémou postupného zvyšovania dávky TECVAYLI 1. dávkou (0,06 mg/kg)[a].
2. postupne sa zvyšujúca dávka	8 dní až 28 dní	Zopakujte 2. postupne sa zvyšujúcu dávku (0,3 mg/kg)[a] a pokračujte schémou postupného zvyšovania dávky TECVAYLI.
	Viac ako 28 dní	Opäť začnite schémou postupného zvyšovania dávky TECVAYLI 1. dávkou (0,06 mg/kg)[a].
Akákoľvek udržiavacia dávka	8 dní až 28 dní	Pokračujte poslednou udržiavacou dávkou a schémou TECVAYLI.
	Viac ako 28 dní	Opäť začnite schémou postupného zvyšovania dávky TECVAYLI 1. dávkou (0,06 mg/kg)[a].

[a] Pred dávkou TECVAYLI sa majú podávať prípravné lieky a pacienti sa majú primerane monitorovať.

Úpravy dávky

Liečba TECVAYLI sa má začať podľa schémy postupného zvyšovania dávky uvedenej v tabuľke 1.

Zníženie dávky TECVAYLI sa neodporúča.

Na zvládnutie toxicity súvisiacej s liekom TECVAYLI môže byť potrebné oddialenie dávky (pozri časť 4.4). Odporúčania na opätovné začatie liečby TECVAYLI po oddialení dávky sú uvedené v tabuľke 2.

Odporúčané opatrenia po nežiaducich reakciách po podaní TECVAYLI sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Odporúčané opatrenia prijaté po nežiaducich reakciách po podaní TECVAYLI

Nežiaduce reakcie	Stupeň	Opatrenia
Syndróm uvoľňovania cytokínov[a] (pozri časť 4.4)	1. stupeň • Teplota ≥ 38 °C[b]	• Prerušte podávanie TECVAYLI až do vymiznutia nežiaducej reakcie. • Postup pri syndróme uvoľňovania cytokínov je uvedený v tabuľke 4. • Pred ďalšou dávkou TECVAYLI podajte prípravné lieky.

	2. stupeň
	• Teplota ≥ 38 °C[b] a jeden z nasledujúcich príznakov:
	  • Hypotenzia reagujúca na tekutiny a nevyžadujúca vazopresory alebo
	  • Potreba kyslíka privádzaného nízkoprietokovou nazálnou kanylou[c] alebo do blízkosti nosa.
	
	3. stupeň (trvanie: menej ako 48 hodín)
	• Teplota ≥ 38 °C[b] a jeden z nasledujúcich príznakov:
	  • Hypotenzia vyžadujúca jeden vazopresor s vazopresínom alebo bez neho alebo
	  • Potreba kyslíka privádzaného pomocou vysokoprietokovej nazálnej kanyly[c], tvárovej masky, masky bez rezervoáru alebo Venturiho masky.
		• Prerušte podávanie TECVAYLI až do vymiznutia nežiaducej reakcie.
		• Postup pri syndróme uvoľňovania cytokínov je uvedený v tabuľke 4.
		• Pred ďalšou dávkou TECVAYLI podajte prípravné lieky.
		• Monitorujte pacienta denne počas 48 hodín po ďalšej dávke TECVAYLI. Poučte pacientov, aby počas denného monitorovania zostali v blízkosti zdravotníckeho zariadenia.

	3. stupeň (opakovaný výskyt alebo trvanie: viac ako 48 hodín)
	• Teplota ≥ 38 °C[b] a jeden z nasledujúcich príznakov:
	  • Hypotenzia vyžadujúca jeden vazopresor s vazopresínom alebo bez neho alebo
	  • Potreba kyslíka privádzaného pomocou vysokoprietokovej nazálnej kanyly[c], tvárovej masky, masky bez rezervoáru alebo Venturiho masky.
	
	4. stupeň
	• Teplota ≥ 38 °C[b] a jeden z nasledujúcich príznakov:
	  • Hypotenzia vyžadujúca viacnásobné vazopresory (bez vazopresínu) alebo
	  • Potreba kyslíka s pozitívnym tlakom (napr. kontinuálny pretlak v dýchacích cestách [CPAP], dvojúrovňový pozitívny tlak v dýchacích cestách [BiPAP], intubácia a mechanická ventilácia).
		• Trvalo ukončite liečbu TECVAYLI.
		• Postup pri syndróme uvoľňovania cytokínov je uvedený v tabuľke 4.

Syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efekto-rovými bunkami (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)[d] (pozri časť 4.4)	1. stupeň	• Prerušte podávanie TECVAYLI až do vymiznutia nežiaducej reakcie. • Postup pri syndróme neurotoxicity súvisiacom s imunitnými efektorovými bunkami je uvedený v tabuľke 5.
	2. stupeň 3. stupeň (prvý výskyt)	• Prerušte podávanie TECVAYLI až do vymiznutia nežiaducej reakcie. • Postup pri syndróme neurotoxicity súvisiacom s imunitnými efektorovými bunkami je uvedený v tabuľke 5. • Monitorujte pacienta denne počas 48 hodín po ďalšej dávke TECVAYLI. Poučte pacientov, aby počas denného monitorovania zostali v blízkosti zdravotníckeho zariadenia.
	3. stupeň (opakovaný výskyt) 4. stupeň	• Trvalo ukončite liečbu TECVAYLI. • Postup pri syndróme neurotoxicity súvisiacom s imunitnými efektorovými bunkami je uvedený v tabuľke 5.
Infekcie (pozri časť 4.4)	Všetky stupne	• U pacientov s aktívnou infekciou nepodávajte TECVAYLI podľa schémy postupného zvyšovania dávky. K podávaniu TECVAYLI podľa schémy postupného zvyšovania dávky sa môže pristúpiť po odznení aktívnej infekcie.
	3. stupeň 4. stupeň	• Prerušte následné udržiavacie dávky TECVAYLI (t. j. dávky podávané po schéme postupného zvyšovania dávky TECVAYLI), kým sa infekcia nezlepší na 2. alebo lepší stupeň.
Hematologická toxicita (pozri časti 4.4 a 4.8)	Absolútny počet neutrofilov nižší ako $0,5 \times 10^9$/l.	• Prerušte liečbu TECVAYLI, kým absolútny počet neutrofilov nedosiahne $0,5 \times 10^9$/l alebo vyššiu hodnotu.

	Febrilná neutropénia	• Prerušte liečbu TECVAYLI, kým absolútny počet neutrofilov nedosiahne $1{,}0 \times 10^9$/l alebo vyššiu hodnotu a kým horúčka neustúpi.
	Hemoglobín nižší ako 8 g/dl	• Prerušte liečbu TECVAYLI, kým hladina hemoglobínu nedosiahne 8 g/dl alebo vyššiu hodnotu.
	Počet krvných doštičiek menej ako 25 000/µl Počet krvných doštičiek medzi 25 000/µL a 50 000/µL s krvácaním	• Prerušte liečbu TECVAYLI, kým počet krvných doštičiek nedosiahne 25 000/µl alebo vyššiu hodnotu a nie sú prítomné známky krvácania.
Iné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8)[e]	3. stupeň 4. stupeň	• Prerušte liečbu TECVAYLI, kým sa nežiaduca reakcia nezlepší na 2. stupeň alebo lepší.

[a] Na základe klasifikácie Americkej spoločnosti pre transplantáciu a bunkovú terapiu (ASTCT) pre CRS (Lee et al 2019).

[b] Pripísaná CRS. Horúčka nemusí byť vždy prítomná súčasne s hypotenziou alebo hypoxiou, pretože môže byť maskovaná intervenciami, ako sú antipyretiká alebo anticytokínová terapia (napr. tocilizumab alebo kortikosteroidy).

[c] Nízkoprietoková nazálna kanyla má prietok ≤ 6 l/min a vysokoprietoková nazálna kanyla má prietok > 6 l/min.

[d] Na základe klasifikácie ASTCT pre ICANS.

[e] Na základe Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného onkologického inštitútu (NCI-CTCAE), verzia 4.03.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Použitie TECVAYLI sa netýka pediatrickej populácie pre liečbu mnohopočetného myelómu.

Starší pacienti (65 rokov a starší)

Nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

TECVAYLI je len na subkutánnu injekciu.

Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)

U pacientov, ktorí dostávajú TECVAYLI, sa môže vyskytnúť syndróm uvoľňovania cytokínov vrátane život ohrozujúcich alebo smrteľných reakcií.

Klinické prejavy a príznaky CRS môžu okrem iného zahŕňať horúčku, hypoxiu, zimnicu, hypotenziu, tachykardiu, bolesť hlavy a zvýšené pečeňové enzýmy. Potenciálne život ohrozujúce komplikácie CRS môžu zahŕňať srdcovú dysfunkciu, syndróm respiračnej tiesne dospelých, neurologickú toxicitu, zlyhanie obličiek a/alebo pečene a diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu (DIC).

Liečba TECVAYLI sa má začať pomocou schémy postupného zvyšovania dávky, aby sa znížilo riziko CRS. Pred každou dávkou v rámci schémy postupného zvyšovania dávky TECVAYLI sa majú podávať prípravné lieky (kortikosteroidy, antihistaminiká a antipyretiká) na zníženie rizika CRS (pozri časť 4.2).

Nasledujúci pacienti majú byť poučení, aby zostali v blízkosti zdravotníckeho zariadenia a majú byť denne počas 48 hodín monitorovaní:

- Ak pacient dostal akúkoľvek dávku podľa schémy postupného zvyšovania dávky TECVAYLI (pre CRS).
- Ak pacient dostal TECVAYLI po tom, ako sa uňho vyskytol CRS 2. alebo vyššieho stupňa.

Pacientom, u ktorých sa po predchádzajúcej dávke vyskytol CRS, sa majú pred ďalšou dávkou TECVAYLI podať prípravné lieky.

Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky CRS. Pri prvom príznaku CRS majú byť pacienti okamžite vyšetrení z hľadiska potreby hospitalizácie. Podľa závažnosti sa má začať s podpornou liečbou, tocilizumabom a/alebo kortikosteroidmi, ako je uvedené v tabuľke 4 nižšie. Použitie myeloidných rastových faktorov, najmä faktora stimulujúceho kolónie granulocytov a makrofágov (granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF), má potenciál zhoršiť príznaky CRS a počas CRS je potrebné vyhnúť sa mu. Liečba TECVAYLI sa má prerušiť, kým CRS neustúpi, ako je uvedené v tabuľke 3 (pozri časť 4.2).

Manažment syndrómu uvoľňovania cytokínov

CRS sa má identifikovať na základe klinického obrazu. Pacienti majú byť vyšetrení a liečení na iné príčiny horúčky, hypoxie a hypotenzie.

Pri podozrení na CRS sa má podávanie TECVAYLI prerušiť až do vymiznutia nežiaducej reakcie (pozri tabuľku 3). CRS sa má liečiť podľa odporúčaní uvedených v tabuľke 4. Podľa potreby sa má podávať podporná starostlivosť pre CRS (okrem iného vrátane antipyretík, intravenózneho podporného podávania tekutín, vazopresorov, doplnkového kyslíka atď.). Je potrebné zvážiť laboratórne testovanie na sledovanie diseminovanej intravaskulárnej koagulácie (DIC), hematologických parametrov, ako aj funkcie pľúc, srdca, obličiek a pečene.

Tabuľka 4: Odporúčania na liečbu syndrómu uvoľnenia cytokínov tocilizumabom a kortikosteroidmi

Stupeň[e]	Pozorované príznaky	Tocilizumab[a]	Kortikosteroidy[b]
1. stupeň	Teplota ≥ 38 °C[c]	Možno zvážiť	Nerelevantné
2. stupeň	Teplota ≥ 38 °C, a jeden z nasledujúcich príznakov: • Hypotenzia reagujúca na tekutiny a nevyžadujúca vazopresory alebo • Potreba kyslíka privádzaného nízkoprietokovou nazálnou kanylou[d] alebo do blízkosti nosa	Podávajte tocilizumab[b] 8 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny (nesmie sa prekročiť hodnota 800 mg). Opakujte podávanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby, ak pacient nereaguje na intravenózne tekutiny alebo na zvýšený doplnkový kyslík. Množstvo obmedzte na maximálne 3 dávky za 24 hodín; celkovo na maximálne 4 dávky.	Ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín od začiatku podávania tocilizumabu, podávajte metylprednizolón 1 mg/kg intravenózne dvakrát denne alebo dexametazón 10 mg intravenózne každých 6 hodín. Pokračujte v používaní kortikosteroidov, kým príznak nebude 1. alebo nižšieho stupňa, potom znižujte a vysaďte v priebehu 3 dní.
3. stupeň	Teplota ≥ 38 °C, a jeden z nasledujúcich príznakov: • Hypotenzia vyžadujúca jeden vazopresor s vazopresínom alebo bez neho alebo • Potreba kyslíka privádzaného pomocou vysokoprietokovej nazálnej kanyly[d], tvárovej masky, masky bez rezervoáru alebo Venturiho masky	Podávajte tocilizumab 8 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny (nesmie sa prekročiť hodnota 800 mg). Opakujte podávanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby, ak pacient nereaguje na intravenózne tekutiny alebo na zvýšený doplnkový kyslík. Množstvo obmedzte na maximálne 3 dávky za 24 hodín; celkovo na maximálne 4 dávky.	Ak nedôjde k zlepšeniu, podávajte metylprednizolón 1 mg/kg intravenózne dvakrát denne alebo dexametazón 10 mg intravenózne každých 6 hodín. Pokračujte v používaní kortikosteroidov, kým príznak nebude 1. alebo nižšieho stupňa, potom znižujte a vysaďte v priebehu 3 dní.

4. stupeň	Teplota ≥ 38 °C, a jeden z nasledujúcich príznakov: • Hypotenzia vyžadujúca viacnásobné vazopresory (bez vazopresínu) alebo • Potreba kyslíka s pozitívny tlakom (napr. kontinuálny pretlak v dýchacích cestách [CPAP], dvojúrovňový pozitívny tlak v dýchacích cestách [BiPAP], intubácia a mechanická ventilácia)	Podávajte tocilizumab 8 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny (nesmie sa prekročiť hodnota 800 mg). Opakujte podávanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby ak pacient nereaguje na intravenózne tekutiny alebo na zvýšený doplnkový kyslík. Množstvo obmedzte na maximálne 3 dávky za 24 hodín; celkovo na maximálne 4 dávky.	Ako je uvedené vyššie, alebo podávajte metylprednizolón 1 000 mg intravenózne denne počas 3 dní podľa uváženia lekára. Ak sa stav nezlepší alebo ak sa stav zhorší, zvážte alternatívne imunosupresíva [b].

[a] Podrobnosti nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre tocilizumab.
[b] Nereagujúci CRS liečte podľa inštitucionálnych smerníc.
[c] Pripísaná CRS. Horúčka nemusí byť vždy prítomná súčasne s hypotenziou alebo hypoxiou, pretože môže byť maskovaná intervenciami, ako sú antipyretiká alebo anticytokínová terapia (napr. tocilizumab alebo kortikosteroidy).
[d] Nízkoprietoková nazálna kanyla má prietok ≤ 6 l/min a vysokoprietoková nazálna kanyla má prietok > 6 l/min.
[e] Na základe klasifikácie ASTCT pre CRS (Lee et al 2019).

Neurologické toxicity vrátane ICANS

Po liečbe TECVAYLI sa vyskytli závažné alebo život ohrozujúce neurologické toxicity vrátane syndrómu neurotoxicity súvisiaceho s imunitnými efektorovými bunkami (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS).

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní na prejavy alebo príznaky neurologických toxicít a majú byť okamžite liečení.

Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky neurologickej toxicity. Pri prvom príznaku neurologickej toxicity vrátane ICANS sa má okamžite vyhodnotiť zdravotný stav pacientov a majú sa liečiť podľa závažnosti. Pacienti, u ktorých sa vyskytne ICANS 2. alebo vyššieho stupňa alebo u ktorých je prvý výskyt ICANS 3. stupňa s predchádzajúcou dávkou TECVAYLI, majú byť poučení, aby zostali v blízkosti zdravotníckeho zariadenia, a majú byť denne monitorovaní na prejavy a príznaky počas 48 hodín.

V prípade ICANS a iných neurologických toxicít sa má liečba TECVAYLI prerušiť, ako je uvedené v tabuľke 3 (pozri časť 4.2).

Vzhľadom na možnosť vzniku ICANS majú byť pacienti poučení, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali ťažké stroje počas schémy postupného zvyšovania dávky TECVAYLI a počas 48 hodín po ukončení schémy postupného zvyšovania dávky TECVAYLI a v prípade nového nástupu akýchkoľvek neurologických príznakov (pozri časť 4.7).

Manažment neurologických toxicít

Pri prvom prejave neurologickej toxicity vrátane ICANS sa má zvážiť neurologické vyšetrenie. Majú sa vylúčiť iné príčiny neurologických príznakov. Podávanie TECVAYLI sa má prerušiť až do vymiznutia nežiaducej reakcie (pozri tabuľku 3). V prípade závažných alebo život ohrozujúcich neurologických toxicít sa má poskytnúť intenzívna starostlivosť a podporná liečba. Všeobecný manažment neurologickej toxicity (napr. ICANS so súbežným CRS alebo bez neho) je zhrnutý v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Usmernenia pre manažment syndrómu neurotoxicity súvisiaceho s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

Stupeň	Pozorované príznaky[a]	Súbežný CRS	Bez súbežného CRS
1. stupeň	Skóre ICE 7 – 9[b] Alebo znížená úroveň vedomia[c]: prebúdza sa spontánne.	Manažment CRS podľa tabuľky 4. Monitorujte neurologické príznaky a zvážte konzultáciu a vyhodnotenie neurológom podľa uváženia lekára.	Monitorujte neurologické príznaky a zvážte konzultáciu a vyhodnotenie neurológom podľa uváženia lekára.
		Zvážte nesedatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.	
2. stupeň	Skóre ICE 3 – 6[b] Alebo znížená úroveň vedomia[c]: prebúdza sa na hlas.	Podávajte tocilizumab podľa tabuľky 4 pre manažment CRS. Ak po začatí liečby tocilizumabom nedôjde k zlepšeniu, podávajte dexametazón[d] 10 mg intravenózne každých 6 hodín, ak už nepodávate iné kortikosteroidy. Pokračujte v podávaní dexametazónu až do úpravy na 1. alebo nižší stupeň a potom znižujte do vysadenia.	Podávajte dexametazón[d] 10 mg intravenózne každých 6 hodín. Pokračujte v podávaní dexametazónu až do úpravy na 1. alebo nižší stupeň a potom znižujte do vysadenia.
		Zvážte nesedatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Podľa potreby zvážte konzultáciu s neurológom a ďalšími špecialistami na ďalšie vyhodnotenie.	
3. stupeň	Skóre ICE 0 – 2[b] Alebo znížená úroveň vedomia[c]: prebúdza sa iba na dotykový podnet, alebo záchvaty[c], buď: • akýkoľvek klinický záchvat, fokálny alebo generalizovaný, ktorý rýchlo ustúpi, alebo • nekonvulzívne záchvaty na EEG, ktoré vymiznú po intervencii, alebo zvýšený intrakraniálny tlak: fokálny/lokálny edém pri neurozobrazovaní[c].	Podávajte tocilizumab podľa tabuľky 4 pre manažment CRS. Okrem toho podajte dexametazón[d] 10 mg intravenózne s prvou dávkou tocilizumabu a dávku opakujte každých 6 hodín. Pokračujte v podávaní dexametazónu až do úpravy na 1. alebo nižší stupeň a potom znižujte do vysadenia.	Podávajte dexametazón[d] 10 mg intravenózne každých 6 hodín. Pokračujte v podávaní dexametazónu až do úpravy na 1. alebo nižší stupeň a potom znižujte do vysadenia.
		Zvážte nesedatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Podľa potreby zvážte konzultáciu s neurológom a ďalšími špecialistami na ďalšie vyhodnotenie.	

<table>
<tr><td rowspan="2">4. stupeň</td><td rowspan="2">Skóre ICE 0[b]

Alebo znížená úroveň vedomia[c], buď:
• pacienta nie je možné prebrať alebo na prebratie sú potrebné silné alebo opakované dotykové podnety, alebo
• stupor alebo kóma, alebo

záchvaty[c], buď:
• život ohrozujúci dlhotrvajúci záchvat (> 5 minút), alebo
• opakujúce sa klinické alebo elektrické záchvaty bez návratu na východiskovú hodnotu medzi záchvatmi, alebo

motorické nálezy[c]:
• hlboká fokálna motorická slabosť, ako je hemiparéza alebo paraparéza, alebo

zvýšený intrakraniálny tlak/cerebrálny edém[c] s prejavmi/príznakmi, ako sú:
• difúzny edém mozgu na neurozobrazení, alebo
• decerebrovaný alebo dekortikovaný postoj, alebo
• obrna šiesteho kraniálneho nervu, alebo
• papiloedém, alebo
• Cushingova triáda</td><td>Podávajte tocilizumab podľa tabuľky 4 pre manažment CRS.

Ako je uvedené vyššie, alebo zvážte intravenózne podávanie metylprednizolónu 1 000 mg denne s prvou dávkou tocilizumabu a pokračujte intravenóznym metylprednizolónom 1 000 mg denne počas 2 dní alebo dlhšie.</td><td>Ako je uvedené vyššie alebo zvážte intravenózne podávanie metylprednizolónu 1 000 mg denne počas 3 dní; ak sa stav zlepší, potom postupujte, ako je uvedené vyššie.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Zvážte nesedatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Podľa potreby zvážte konzultáciu s neurológom a ďalšími špecialistami na ďalšie vyhodnotenie. V prípade zvýšeného intrakraniálneho tlaku/cerebrálneho edému si pozrite usmernenia zdravotníckeho zariadenia pre manažment.</td></tr>
</table>

[a] Manažment je určený najzávažnejšou udalosťou, ktorú nemožno pripísať žiadnej inej príčine.

[b] Ak sa dá pacient prebrať a je schopný absolvovať hodnotenie encefalopatie spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (ICE), vyhodnoťte: **orientáciu** (orientovaný, pokiaľ ide o rok, mesiac, mesto, nemocnicu = 4 body); **pomenovanie** (dokáže pomenovať 3 objekty, napr. ukáže na hodiny, pero, gombík = 3 body); **splnenie príkazov** (napr. „Ukážte mi 2 prsty“ alebo „Zavrite si oči a vyplazte jazyk“ = 1 bod); **písanie** (dokáže napísať štandardnú vetu = 1 bod); a **pozornosť** (počítanie od 100 nadol po desiatich = 1 bod). Ak sa nedá pacient prebrať a nie je schopný vykonať hodnotenie ICE (4. stupeň ICANS) = 0 bodov.

[c] Nemožno pripísať žiadnej inej príčine.

[d] Všetky odkazy na podávanie dexametazónu sú dexametazón alebo ekvivalent.

Infekcie

U pacientov, ktorí dostávali TECVAYLI, boli hlásené závažné, život ohrozujúce alebo smrteľné infekcie (pozri časť 4.8). Počas liečby TECVAYLI sa vyskytli nové alebo reaktivované vírusové infekcie. Počas liečby TECVAYLI sa vyskytla aj progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML).

Pred liečbou a počas liečby TECVAYLI sa majú pacienti monitorovať z hľadiska prejavov a príznakov infekcie a majú byť primerane liečení. Profylaktické antimikrobiálne látky sa majú podávať podľa miestnych inštitucionálnych usmernení.

TECVAYLI podľa schémy postupného zvyšovania dávky sa nemá podávať pacientom s aktívnou infekciou. Pokiaľ ide o ďalšie dávky, liečba TECVAYLI sa má prerušiť, ako je to uvedené v tabuľke 3 (pozri časť 4.2).

Reaktivácia vírusu hepatitídy B

U pacientov liečených liekmi namierenými proti B-bunkám môže dôjsť k reaktivácii vírusu hepatitídy B, ktorá v niektorých prípadoch môže viesť k fulminantnej hepatitíde, zlyhaniu pečene a smrti.

Pacienti s dôkazom pozitívnej sérológie HBV majú byť počas liečby TECVAYLI a najmenej šesť mesiacov po ukončení liečby TECVAYLI sledovaní z hľadiska klinických a laboratórnych príznakov reaktivácie HBV.

U pacientov, u ktorých počas liečby TECVAYLI dôjde k reaktivácii HBV, sa má liečba TECVAYLI prerušiť, ako je uvedené v tabuľke 3, a postupujte podľa miestnych inštitucionálnych usmernení (pozri časť 4.2).

Hypogamaglobulinémia

U pacientov, ktorí dostávali TECVAYLI, bola hlásená hypogamaglobulinémia (pozri časť 4.8).

Počas liečby TECVAYLI sa majú monitorovať hladiny imunoglobulínov. Intravenózna alebo subkutánna imunoglobulínová liečba sa použila na liečbu hypogamaglobulinémie u 39 % pacientov. Pacienti majú byť liečení podľa miestnych inštitucionálnych usmernení vrátane preventívnych opatrení proti infekciám, antibiotickej alebo antivírusovej profylaxie a podávania náhrady imunoglobulínov.

Očkovacie látky

Imunitná odpoveď na očkovacie látky môže byť pri liečbe TECVAYLI znížená.

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými očkovacími látkami počas liečby TECVAYLI alebo po nej sa neskúmala. Očkovanie živými vírusovými očkovacími látkami sa neodporúča najmenej 4 týždne pred začiatkom liečby, počas liečby a najmenej 4 týždne po liečbe.

Neutropénia

U pacientov, ktorí dostávali TECVAYLI, bola hlásená neutropénia a febrilná neutropénia (pozri časť 4.8).

Na začiatku liečby a pravidelne počas liečby sa má monitorovať kompletný krvný obraz. Podporná zdravotná starostlivosť sa má poskytovať podľa miestnych inštitucionálnych usmernení.

U pacientov s neutropéniou sa majú monitorovať prejavy infekcie.

Liečba TECVAYLI sa má prerušiť, ako je uvedené v tabuľke 3 (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s TECVAYLI.

Počiatočné uvoľňovanie cytokínov spojené so začiatkom liečby TECVAYLI by mohlo potlačiť enzýmy CYP450. Predpokladá sa, že najvyššie riziko interakcie je od začatia liečby podľa schémy postupného zvyšovania dávky TECVAYLI do 7 dní po prvej udržiavacej dávke alebo počas príhody CRS. Počas tohto obdobia sa má monitorovať toxicita alebo koncentrácie liekov (napr. cyklosporínu) u pacientov, ktorí súbežne dostávajú substráty CYP450 s úzkym terapeutickým indexom. Dávka súbežne podávaného lieku sa má podľa potreby upraviť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Stav gravidity u žien vo fertilnom veku sa má overiť pred začatím liečby TECVAYLI.

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a päť mesiacov po poslednej dávke TECVAYLI používať účinnú antikoncepciu. V klinických štúdiách používali pacienti mužského pohlavia s partnerkou vo fertilnom veku účinnú antikoncepciu počas liečby a počas troch mesiacov po poslednej dávke teklistamabu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní teklistamabu u gravidných žien ani údaje na zvieratách na posúdenie rizika teklistamabu počas gravidity. Je známe, že ľudský IgG prechádza placentou po prvom trimestri gravidity. Preto má teklistamab, humanizovaná protilátka na báze IgG4, potenciál preniesť sa z matky na vyvíjajúci sa plod. TECVAYLI sa neodporúča ženám, ktoré sú gravidné. TECVAYLI sa spája s hypogamaglobulinémiou, preto sa má zvážiť hodnotenie hladín imunoglobulínov u novorodencov matiek liečených TECVAYLI.

Dojčenie

Nie je známe, či sa teklistamab vylučuje do ľudského alebo zvieracieho mlieka, či má vplyv na dojčené deti alebo či ovplyvňuje tvorbu materského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí spôsobených TECVAYLI, sa má pacientkam odporučiť, aby počas liečby TECVAYLI a najmenej päť mesiacov po poslednej dávke nedojčili.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku teklistamabu na fertilitu. Účinky teklistamabu na samčiu a samičiu fertilitu sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

TECVAYLI má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Vzhľadom na možnosť vzniku ICANS je u pacientov, ktorí dostávajú TECVAYLI, riziko zníženej úrovne vedomia (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť poučení, že sa majú vyhýbať vedeniu vozidiel a obsluhe ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov počas schémy postupného zvyšovania dávky TECVAYLI a 48 hodín po jej ukončení a v prípade nového výskytu akýchkoľvek neurologických príznakov (tabuľka 1) (pozri časť 4.2 a časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa u pacientov boli hypogamaglobulinémia (75 %), syndróm uvoľňovania cytokínov (72 %), neutropénia (71 %), anémia (55 %), muskuloskeletálna bolesť (52 %), únava (41 %), trombocytopénia (40 %), reakcia v mieste podania (38 %), infekcia horných dýchacích ciest (37 %), lymfopénia (35 %), hnačka (28 %), pneumónia (28 %), nevoľnosť (27 %), pyrexia (27 %), bolesť hlavy (24 %), kašeľ (24 %), zápcha (21 %) a bolesť (21 %).

Závažné nežiaduce reakcie boli hlásené u 65 % pacientov, ktorí dostávali TECVAYLI, vrátane pneumónie (16 %), COVID-19 (15 %), syndrómu uvoľňovania cytokínov (8 %), sepsy (7 %), pyrexie (5 %), muskuloskeletálnej bolesti (5 %), akútneho poškodenia obličiek (4,8 %), hnačky (3,0 %), celulitídy (2,4 %), hypoxie (2,4 %), febrilnej neutropénie (2,4 %) a encefalopatie (2,4 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Údaje o bezpečnosti TECVAYLI sa hodnotili v štúdii MajesTEC-1, ktorá zahŕňala 165 dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali odporúčaný dávkovací režim TECVAYLI v monoterapii. Medián trvania liečby liekom TECVAYLI bol 8,5 mesiaca (rozsah: 0,2 až 24,4 mesiaca).

V tabuľke 6 sú zhrnuté nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali TECVAYLI. Údaje o bezpečnosti TECVAYLI sa hodnotili aj v celej liečenej populácii (N = 302), pričom sa nezistili žiadne ďalšie nežiaduce reakcie.

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie podľa frekvenčnej kategórie. Frekvenčné kategórie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6: Nežiaduce reakcie u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených TECVAYLI v štúdii MajesTEC-1 odporúčanou dávkou v monoterapii

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia (Všetky stupne)	N = 165 n (%)	
			Akýkoľvek stupeň	3. alebo 4. stupeň
Infekcie a nákazy	Pneumónia[1]	Veľmi časté	46 (28 %)	32 (19 %)
	Sepsa[2]	Časté	13 (7,9 %)	11 (6,7 %)
	COVID-19[3]	Veľmi časté	30 (18 %)	20 (12 %)
	Infekcia horných dýchacích ciest[4]	Veľmi časté	61 (37 %)	4 (2,4 %)
	Celulitída	Časté	7 (4,2 %)	5 (3,0 %)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia	Veľmi časté	117 (71 %)	106 (64 %)
	Febrilná neutropénia	Časté	6 (3,6 %)	5 (3,0 %)
	Trombocytopénia	Veľmi časté	66 (40 %)	35 (21 %)
	Lymfopénia	Veľmi časté	57 (35 %)	54 (33 %)
	Anémia[5]	Veľmi časté	90 (55 %)	61 (37 %)
	Leukopénia	Veľmi časté	29 (18 %)	12 (7,3 %)
	Hypofibrinogenémia	Časté	16 (9,7 %)	2 (1,2 %)
Poruchy imunitného systému	Syndróm uvoľňovania cytokínov	Veľmi časté	119 (72 %)	1 (0,6 %)
	Hypogamaglobulinémia[6]	Veľmi časté	123 (75 %)	3 (1,8 %)
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperamylazémia	Časté	6 (3,6 %)	4 (2,4 %)
	Hyperkaliémia	Časté	8 (4,8 %)	2 (1,2 %)

	Hyperkalciémia	Veľmi časté	19 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hyponatriémia	Časté	13 (7,9 %)	8 (4,8 %)
	Hypokaliémia	Veľmi časté	23 (14 %)	8 (4,8 %)
	Hypokalciémia	Časté	12 (7,3 %)	0
	Hypofosfatémia	Veľmi časté	20 (12 %)	10 (6,1 %)
	Hypoalbuminémia	Časté	4 (2,4 %)	1 (0,6 %)
	Hypomagneziémia	Veľmi časté	22 (13 %)	0
	Znížená chuť do jedla	Veľmi časté	20 (12 %)	1 (0,6 %)
Poruchy nervového systému	Syndróm neurotoxicity súvisiaci s imunitnými efektorovými bunkami	Časté	5 (3,0 %)	0
	Encefalopatia[7]	Časté	16 (9,7 %)	0
	Periférna neuropatia[8]	Veľmi časté	26 (16 %)	1 (0,6 %)
	Bolesť hlavy	Veľmi časté	39 (24 %)	1 (0,6 %)
Poruchy ciev	Krvácanie[9]	Veľmi časté	20 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hypertenzia[10]	Veľmi časté	21 (13 %)	9 (5,5 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Hypoxia	Časté	16 (9,7 %)	6 (3,6 %)
	Dyspnoe[11]	Veľmi časté	22 (13 %)	3 (1,8 %)
	Kašeľ[12]	Veľmi časté	39 (24 %)	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté	47 (28 %)	6 (3,6 %)
	Vracanie	Veľmi časté	21 (13 %)	1 (0,6 %)
	Nevoľnosť	Veľmi časté	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Zápcha	Veľmi časté	34 (21 %)	0
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Muskuloskeletálna bolesť[13]	Veľmi časté	85 (52 %)	14 (8,5 %)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Veľmi časté	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Reakcia v mieste podania[14]	Veľmi časté	62 (38 %)	1 (0,6 %)
	Bolesť[15]	Veľmi časté	34 (21 %)	3 (1,8 %)
	Edém[16]	Veľmi časté	23 (14 %)	0
	Únava[17]	Veľmi časté	67 (41 %)	5 (3,0 %)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie kreatinínu v krvi	Časté	9 (5,5 %)	0
	Zvýšená hladina transamináz[18]	Časté	16 (9,7 %)	4 (2,4 %)
	Zvýšená hladina lipázy	Časté	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)
	Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	Veľmi časté	18 (11 %)	3 (1,8 %)
	Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy	Časté	16 (9,7 %)	5 (3,0 %)
	Predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas	Časté	13 (7,9 %)	2 (1,2 %)
	Zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer	Časté	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)

Nežiaduce reakcie sú kódované s použitím MedDRA verzie 24.0.
Poznámka: Výstup zahŕňa diagnózu CRS a ICANS; príznaky CRS alebo ICANS sú vylúčené.

[1] Pneumónia zahŕňa enterobakteriálnu pneumóniu, infekciu dolných dýchacích ciest, vírusovú infekciu dolných dýchacích ciest, metapneumovírusovú pneumóniu, pneumóniu spôsobenú Pneumocystis jirovecii, pneumóniu, adenovírusovú pneumóniu, bakteriálnu pneumóniu, pneumóniu spôsobenú Klebsiella pneumoniae, pneumóniu spôsobenú Moraxella catarrhalis, pneumokokovú pneumóniu, pseudomonádovú pneumóniu, respiračnú pneumóniu spôsobenú syncytiálnym vírusom, stafylokokovú pneumóniu a vírusovú pneumóniu.

[2] Sepsa zahŕňa bakteriémiu, meningokokovú sepsu, neutropenickú sepsu, pseudomonádovú bakteriémiu, pseudomonádovú sepsu, sepsu a stafylokokovú bakteriémiu.

[3] COVID-19 zahŕňa asymptomatický COVID-19 a COVID-19.

[4] Infekcia horných dýchacích ciest zahŕňa bronchitídu, nazofaryngitídu, faryngitídu, infekciu dýchacích ciest, bakteriálnu infekciu dýchacích ciest, rinitídu, rinovírusovú infekciu, sinusitídu, tracheitídu, infekciu horných dýchacích ciest a vírusovú infekciu horných dýchacích ciest.

[5] Anémia zahŕňa anémiu, nedostatok železa a anémiu z nedostatku železa.

[6] Hypogamaglobulinémia zahŕňa pacientov s nežiaducimi udalosťami hypogamaglobulinémie, hypoglobulinémie, zníženia imunoglobulínov a/alebo pacientov s laboratórnymi hladinami IgG pod 500 mg/dl po liečbe teklistamabom.

[7] Encefalopatia zahŕňa stav zmätenosti, zníženú úroveň vedomia, letargiu, poruchy pamäti a somnolenciu.

[8] Periférna neuropatia zahŕňa dyzestéziu, hypoestéziu, orálnu hypoestéziu, neuralgiu, parestéziu, orálnu parestéziu, periférnu senzorickú neuropatiu a ischias.

[9] Krvácanie zahŕňa krvácanie do spojoviek, epistaxu, hematóm, hematúriu, hemoperitoneum, hemoroidálne krvácanie, krvácanie do dolnej časti gastrointestinálneho traktu, melénu, krvácanie do úst a subdurálny hematóm.

[10] Hypertenzia zahŕňa esenciálnu hypertenziu a hypertenziu.

[11] Dyspnoe zahŕňa akútne respiračné zlyhanie, dyspnoe a námahové dyspnoe.

[12] Kašeľ zahŕňa alergický kašeľ, kašeľ, produktívny kašeľ a syndróm kašľa horných dýchacích ciest.

[13] Muskuloskeletálna bolesť zahŕňa artralgiu, bolesť chrbta, bolesť kostí, muskuloskeletálnu bolesť na hrudníku, muskuloskeletálnu bolesť, myalgiu, bolesť krku a bolesť končatín.

[14] Reakcia v mieste podania zahŕňa podliatiny v mieste podania, celulitídu v mieste podania, diskomfort v mieste podania, erytém v mieste podania, hematóm v mieste podania, induráciu v mieste podania, zápal v mieste podania, edém v mieste podania, pruritus v mieste podania, vyrážku v mieste podania, reakciu v mieste podania a opuch v mieste podania.

[15] Bolesť zahŕňa bolesť ucha, bolesť v boku, bolesť v slabinách, nekardiálnu bolesť na hrudníku, orofaryngeálnu bolesť, bolesť, bolesť čeľuste, bolesť zubov a nádorovú bolesť.

[16] Edém zahŕňa edém tváre, preťaženie tekutinami, periférny edém a periférny opuch.

[17] Únava zahŕňa asténiu, únavu a malátnosť.

[18] Zvýšená hladina transamináz zahŕňa zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy a zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľňovania cytokínov

V štúdii MajesTEC-1 (N = 165) bol CRS po liečbe TECVAYLI hlásený u 72 % pacientov. U jednej tretiny (33 %) pacientov sa vyskytla viac ako jedna príhoda CRS. U väčšiny pacientov sa CRS vyskytol po 1. postupne sa zvyšujúcej dávke (44 %), 2. postupne sa zvyšujúcej dávke (35 %) alebo po počiatočnej udržiavacej dávke (24 %). U menej ako 3 % pacientov sa vyskytol prvý výskyt CRS po následných dávkach TECVAYLI. Prípady CRS boli 1. stupňa (50 %) a 2. stupňa (21 %) alebo 3. stupňa (0,6 %). Medián času do nástupu CRS bol 2 dni (rozsah: 1 až 6 dní) po poslednej dávke s mediánom trvania 2 dni (rozsah: 1 až 9 dní).

Najčastejšími prejavmi a príznakmi spojenými s CRS boli horúčka (72 %), hypoxia (13 %), zimnica (12 %), hypotenzia (12 %), sínusová tachykardia (7 %), bolesť hlavy (7 %) a zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (zvýšená hladina aspartátaminotransferázy a zvýšená hladina alanínaminotransferázy) (obe po 3,6 %).

V štúdii MajesTEC-1 sa použil na liečbu CRS tocilizumab v 32 %, kortikosteroidy v 11 % a tocilizumab v kombinácii s kortikosteroidmi v 3 % prípadov CRS.

Neurologické toxicity vrátane ICANS

V štúdii MajesTEC-1 (N = 165) boli udalosti neurologickej toxicity hlásené u 15 % pacientov, ktorí dostávali TECVAYLI. Udalosti neurologickej toxicity boli 1. stupňa (8,5 %) a 2. stupňa (5,5 %) alebo 4. stupňa (< 1 %). Najčastejšie hlásenou udalosťou neurologickej toxicity bola bolesť hlavy (8 %).

ICANS vrátane 3. a vyššieho stupňa boli hlásené v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh. Najčastejšími klinickými prejavmi ICANS boli stav zmätenosti, porucha vedomia, dezorientácia, dysgrafia, afázia, apraxia a somnolencia. Nástup neurologickej toxicity môže byť súbežný s CRS, po ústupe CRS alebo bez prítomnosti CRS. Pozorovaný čas do nástupu ICANS sa pohyboval od 0 do 21 dní po poslednej dávke.

Imunogenita

U pacientov liečených subkutánnou monoterapiou teklistamabom (N = 238) v štúdii MajesTEC-1 sa hodnotili protilátky proti teklistamabu pomocou imunoanalýzy na báze elektrochemiluminiscencie. U jedného pacienta (0,4 %) sa vyvinuli neutralizujúce protilátky proti teklistamabu s nízkym titrom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Maximálna tolerovaná dávka teklistamabu nebola stanovená. V klinických štúdiách sa podávali dávky do 6 mg/kg.

Liečba

V prípade predávkovania sa má pacient sledovať z dôvodu prípadných prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií, aby sa okamžite začalo s vhodnou symptomatickou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FX24

Mechanizmus účinku

Teklistamab je bišpecifická protilátka IgG4-PAA plnej veľkosti, ktorá je zacielená na receptor CD3 exprimovaný na povrchu T-buniek a antigén dozrievania B-buniek (*B cell maturation antigen*, BCMA), ktorý sa exprimuje na povrchu buniek línie B malígneho mnohopočetného myelómu, ako aj B-buniek neskorého štádia a plazmatických buniek. Vďaka dvom väzobným miestam je teklistamab schopný priťahovať $CD3^+$ T-bunky do tesnej blízkosti $BCMA^+$ buniek, čo vedie k aktivácii T-buniek a následnému rozpadu a smrti $BCMA^+$ buniek, ktorá je sprostredkovaná vylučovaným perforínom a rôznymi granzýmami uloženými v sekrečných vezikulách cytotoxických T-buniek. K tomuto účinku

dochádza bez ohľadu na receptorovú špecifickosť T-buniek alebo závislosť od molekúl hlavného histokompatibilného komplexu (MHC) triedy 1 na povrchu antigén prezentujúcich buniek.

Farmakodynamické účinky

Počas prvého mesiaca liečby sa pozorovala aktivácia T-buniek, redistribúcia T-buniek, zníženie počtu B-buniek a indukcia sérových cytokínov.

V priebehu jedného mesiaca liečby teklistamabom sa u väčšiny pacientov s odpoveďou znížila hladina rozpustného BCMA, pričom väčšie zníženie hladiny rozpustného BCMA sa pozorovalo u pacientov s hlbšou odpoveďou na teklistamab.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť TECVAYLI v monoterapii sa hodnotila u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom v jednoramennej, otvorenej, multicentrickej štúdii fázy 1/2 (MajesTEC-1). Do štúdie boli zaradení pacienti, ktorí predtým dostali najmenej tri predchádzajúce línie liečby vrátane proteazómového inhibítora, imunomodulátora a monoklonálnej protilátky proti CD38. Zo štúdie boli vylúčení pacienti, u ktorých sa v priebehu posledných 6 mesiacov vyskytla cievna mozgová príhoda alebo záchvat a pacienti s výkonnostným skóre podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ≥ 2, plazmocelulárnou leukémiou, so známym aktívnym postihnutím CNS alebo preukázanými klinickými prejavmi meningeálneho postihnutia mnohopočetným myelómom, alebo s aktívnym alebo zdokumentovaným autoimunitným ochorením v anamnéze s výnimkou vitiliga, diabetu 1. typu a predchádzajúcej autoimunitnej tyreoiditídy.

Pacienti dostávali úvodné postupne sa zvyšujúce dávky 0,06 mg/kg a 0,3 mg/kg TECVAYLI podávané subkutánne, po ktorých nasledovala udržiavacia dávka TECVAYLI 1,5 mg/kg podávaná následne subkutánne jedenkrát týždenne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Pacientom s kompletnou alebo lepšou odpoveďou počas minimálne 6 mesiacov bola znížená frekvencia podávania na 1,5 mg/kg subkutánne jedenkrát za dva týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity (pozri časť 4.2). Medián času, ktorý uplynul medzi 1. postupne sa zvyšujúcou dávkou a 2. postupne sa zvyšujúcou dávkou, bol 2,9 dňa (rozsah: 2 až 7 dní). Medián času, ktorý uplynul medzi 2. postupne sa zvyšujúcou dávkou a počiatočnou udržiavacou dávkou, bol 3,1 dňa (rozsah: 2 až 9 dní). Pacienti boli hospitalizovaní za účelom monitorovania najmenej na 48 hodín po podaní každej dávky TECVAYLI podľa schémy postupného zvyšovania dávky.

Populácia na hodnotenie účinnosti zahŕňala 165 pacientov. Medián veku bol 64 rokov (rozsah: 33 až 84 rokov), pričom 15 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov; 58 % tvorili muži; 81 % bolo belochov, 13 % černochov a 2 % Ázijcov. Podľa medzinárodného systému určovania štádia (*International Staging System*, ISS) bolo pri vstupe do štúdie 52 % pacientov v I. štádiu, 35 % pacientov v II. štádiu a 12 % pacientov v III. štádiu. Vysokoriziková cytogenetika (prítomnosť del(17p), t(4;14) alebo t(14;16)) bola prítomná u 26 % pacientov. Sedemnásť percent pacientov malo extramedulárne plazmacytómy.

Medián času od prvého určenia diagnózy mnohopočetného myelómu do zaradenia do štúdie bol 6 rokov (rozsah: 0,8 až 22,7 roka). Medián počtu predchádzajúcich terapií bol 5 (rozsah: 2 až 14), pričom 23 % pacientov dostalo 3 predchádzajúce terapie. Osemdesiatdva percent pacientov dostalo predchádzajúcu autológnu transplantáciu kmeňových buniek a 4,8 % pacientov dostalo predchádzajúcu alogénnu transplantáciu. Sedemdesiatosem percent pacientov bolo refraktérnych na tri triedy liečby (na proteazómový inhibítor, imunomodulátor a monoklonálnu protilátku proti CD38).

Výsledky účinnosti boli založené na celkovej miere odpovede podľa nezávislého hodnotiaceho výboru (Independent Review Committee, IRC) na základe kritérií Medzinárodnej pracovnej skupiny pre výskum myelómu (International Myeloma Working Group, IMWG, 2016) (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti pre štúdiu MajesTEC-1

	Všetci liečení (N = 165)
Celková miera odpovede (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n (%)	104 (63,0 %)
95 % IS (%)	(55,2 %; 70,4 %)
Striktná kompletná odpoveď (sCR)	54 (32,7 %)
Kompletná odpoveď (CR)	11 (6,7 %)
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR)	32 (19,4 %)
Čiastočná odpoveď (PR)	7 (4,2 %)
Trvanie odpovede (DOR) (mesiace)	
Počet účastníkov s odpoveďou DOR (mesiace): Medián (95 % IS)	104 18,4 (14,9; NO)
Čas do prvej odpovede (mesiace)	
Počet účastníkov s odpoveďou Medián Rozsah	104 1,2 (0,2; 5,5)
Miera negativity MRD[2] u všetkých liečených pacientov, n (%) [N = 165]	44 (26,7 %)
95 % IS (%)	(20,1 %; 34,1 %)
Miera negativity MRD[2,3] u pacientov, ktorí dosiahli CR alebo sCR, n (%) [N = 65]	30 (46,2 %)
95 % IS (%)	(33,7 %; 59,0 %)

[1] NE (not estimable) = nemožno odhadnúť

[2] Miera MRD negativity je definovaná ako podiel účastníkov, ktorí dosiahli negatívny stav MRD (pri 10^{-5}) v ktoromkoľvek časovom bode po úvodnej dávke a pred progresívnym ochorením (PD) alebo následnou antimyelómovou liečbou.

[3] Do úvahy sa berú len hodnotenia MRD (prah testovania 10^{-5}) v priebehu 3 mesiacov od dosiahnutia CR/SCR do úmrtia/progresie/následnej liečby (výlučne).

U pacientov, ktorí prešli na dávku 1,5 mg/kg subkutánne jedenkrát za dva týždne bol medián sledovania po zmene schémy 12,6 mesiaca (rozsah: 1,0 až 24,7 mesiaca).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s TECVAYLI vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s mnohopočetným myelómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.
Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Teklistamab vykazoval po subkutánnom podaní približne dávkovo proporcionálnu farmakokinetiku v rozsahu dávok od 0,08 mg/kg do 3 mg/kg (0,05 až 2,0-násobok odporúčanej dávky). Deväťdesiat percent expozície v rovnovážnom stave sa dosiahlo po 12 týždenných udržiavacích dávkach. Priemerný pomer akumulácie medzi prvou a 13. udržiavacou dávkou teklistamabu 1,5 mg/kg jedenkrát týždenne bol 4,2-násobný pre C_{max}, 4,1-násobný pre C_{trough} a 5,3-násobný pre AUC_{tau}.

C_{max}, C_{trough}, a AUC_{tau} teklistamabu sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Farmakokinetické parametre teklistamabu pre 13. odporúčanú udržiavaciu dávku (1,5 mg/kg) jedenkrát týždenne u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom v štúdii MajesTEC-1

Farmakokinetický parameter	Teklistamab Geometrický priemer (CV %)
C_{max} (µg/ml)	23,8 (55 %)
C_{trough} (µg/ml)	21,1 (63 %)
AUC_{tau} (µg·h/ml)	3 838 (57 %)

C_{max} = maximálna koncentrácia teklistamabu v sére; C_{trough} = koncentrácia teklistamabu v sére pred nasledujúcou dávkou; CV = geometrický variačný koeficient; AUC_{tau} = plocha pod krivkou koncentrácie a času počas týždňového dávkovacieho intervalu.

Absorpcia

Pri subkutánnom podaní bola priemerná biologická dostupnosť teklistamabu 72 %. Medián (rozsah) T_{max} teklistamabu po prvej a 13. týždennej udržiavacej dávke bol 139 (19 až 168) hodín a 72 (24 až 168) hodín, v tomto poradí.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem bol 5,63 l (29 % variačný koeficient (CV)).

Eliminácia

Klírens teklistamabu sa časom znižuje, pričom priemerné (CV %) maximálne zníženie od východiskovej hodnoty do 13. týždennej udržiavacej dávky bolo 40,8 % (56 %). Geometrický priemer (CV %) klírensu je 0,472 l/deň (64 %) pri 13. týždennej udržiavacej dávke. U pacientov, ktorí ukončia liečbu teklistamabom po 13. týždennej udržiavacej dávke, sa očakáva 50 % zníženie koncentrácie teklistamabu oproti C_{max} v mediáne (5. až 95. percentil) času 15 (7 až 33) dní po T_{max} a 97 % zníženie koncentrácie teklistamabu oproti C_{max} v mediáne času 69 (32 až 163) dní po T_{max}.

Populačná farmakokinetická analýza (založená na MajesTEC-1) ukázala, že rozpustný BCMA nemal vplyv na sérové koncentrácie teklistamabu.

Špeciálne skupiny pacientov

Farmakokinetika TECVAYLI sa u pediatrických pacientov vo veku 17 rokov a mladších neskúmala.

Výsledky populačných farmakokinetických analýz naznačujú, že vek (24 až 84 rokov) a pohlavie nemali vplyv na farmakokinetiku teklistamabu.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s TECVAYLI u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Výsledky populačných farmakokinetických analýz naznačujú, že mierna porucha funkcie obličiek (60 ml/min/1,73 m^2 ≤ odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) < 90 ml/min/1,73 m^2) alebo stredne ťažká porucha funkcie obličiek (30 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2) nemali významný vplyv na farmakokinetiku teklistamabu. K dispozícii sú obmedzené údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s TECVAYLI u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Výsledky populačných farmakokinetických analýz naznačujú, že mierna porucha funkcie pečene (celkový bilirubín > 1 až 1,5-násobok hornej hranice normálu (ULN) a akákoľvek

aspartátaminotransferáza (AST) alebo celkový bilirubín ≤ ULN a AST > ULN) nemala významný vplyv na farmakokinetiku teklistamabu. Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita a mutagenita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách na posúdenie karcinogénneho alebo genotoxického potenciálu teklistamabu.

Reprodukčná toxikológia a fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách na hodnotenie účinkov teklistamabu na reprodukciu a vývoj plodu. V 5-týždňovej štúdii toxicity po opakovanom podávaní na opiciach rodu cynomolgus sa pri dávkach do 30 mg/kg/týždeň (približne 22-násobok maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí na základe expozície AUC) intravenózne počas piatich týždňov nezistili žiadne významné účinky na samčie a samičie reprodukčné orgány.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Edetát, disodná soľ, dihydrát
Kyselina octová, ľadová (bezvodá, nehydratovaná)
Polysorbát 20 (E432)
Octan sodný, trihydrát
Sacharóza
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, a preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené liekovky

18 mesiacov

Pripravená striekačka

Pripravené injekčné striekačky sa majú podať okamžite. Ak okamžité podanie nie je možné, čas uchovávania pripravenej injekčnej striekačky počas používania nemá byť dlhší ako 20 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo pri teplote okolia (15 °C – 30 °C). Ak sa nepoužije, po 20 hodinách zlikvidujte.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

3 ml injekčného roztoku v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomérovým uzáverom a hliníkovým tesnením s vyklápacím viečkom, ktorá obsahuje 30 mg teklistamabu (10 mg/ml).
Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

1,7 ml injekčného roztoku v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomérovým uzáverom a hliníkovým vyklápacím viečkom, ktorá obsahuje 153 mg teklistamabu (90 mg/ml).
Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Je veľmi dôležité dôsledne dodržiavať pokyny na prípravu a podávanie uvedené v tejto časti, aby sa minimalizovali možné chyby v dávkovaní pri použití liekoviek TECVAYLI 10 mg/ml a TECVAYLI 90 mg/ml.

TECVAYLI sa má podávať len subkutánnou injekciou. TECVAYLI nepodávajte intravenózne.

TECVAYLI má podávať zdravotnícky pracovník s primerane vyškoleným zdravotníckym personálom a vhodným zdravotníckym vybavením na zvládnutie závažných reakcií vrátane syndrómu uvoľňovania cytokínov (pozri časť 4.4).

Injekčné liekovky TECVAYLI 10 mg/ml a TECVAYLI 90 mg/ml sú určené len na jednorazové použitie.

Injekčné liekovky TECVAYLI s rôznymi koncentráciami sa nemajú kombinovať na dosiahnutie udržiavacej dávky.

Na prípravu a podanie TECVAYLI sa má použiť aseptická technika.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Príprava TECVAYLI

- Overte predpísanú dávku pre každú injekciu TECVAYLI. Na minimalizáciu chýb použite na prípravu injekcie TECVAYLI nasledujúce tabuľky.
    - Na určenie celkovej dávky, objemu injekcie a počtu potrebných injekčných liekoviek použite tabuľku 9 na základe skutočnej telesnej hmotnosti pacienta pre 1. postupne sa zvyšujúcu dávku s použitím injekčnej liekovky TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabuľka 9: Objemy injekcií TECVAYLI (10 mg/ml) pre 1. postupne sa zvyšujúcu dávku (0,06 mg/kg)

	Telesná hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg)	Objem injekcie (ml)	Počet injekčných liekoviek (1 injekčná liekovka = 3 ml)
1. postupne sa zvyšujúca dávka (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

- Na určenie celkovej dávky, objemu injekcie a počtu potrebných injekčných liekoviek použite tabuľku 10 na základe skutočnej telesnej hmotnosti pacienta pre 2. postupne sa zvyšujúcu dávku s použitím injekčnej liekovky TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabuľka 10: Objemy injekcií TECVAYLI (10 mg/ml) pre 2. postupne sa zvyšujúcu dávku (0,3 mg/kg)

	Telesná hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg)	Objem injekcie (ml)	Počet injekčných liekoviek (1 injekčná liekovka = 3 ml)
2. postupne sa zvyšujúca dávka (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

- Na určenie celkovej dávky, objemu injekcie a počtu potrebných injekčných liekoviek použite tabuľku 11 na základe skutočnej telesnej hmotnosti pacienta pre udržiavaciu dávku s použitím injekčnej liekovky TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabuľka 11: Objemy injekcií TECVAYLI (90 mg/ml) pre udržiavaciu dávku (1,5 mg/kg)

	Telesná hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg)	Objem injekcie (ml)	Počet injekčných liekoviek (1 injekčná liekovka = 1,7 ml)
Udržiavacia dávka (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

- Vyberte príslušnú injekčnú liekovku TECVAYLI z chladničky (2 °C – 8 °C) a podľa potreby ju nechajte zohriať na izbovú teplotu (15 °C – 30 °C) najmenej počas 15 minút. TECVAYLI nezahrievajte žiadnym iným spôsobom.
- Po dosiahnutí požadovanej teploty jemne krúžte injekčnou liekovkou približne 10 sekúnd, aby sa obsah premiešal. Netraste.
- Pomocou prenosovej ihly natiahnite požadovaný injekčný objem TECVAYLI z injekčnej liekovky (liekoviek) do injekčnej striekačky vhodnej veľkosti.
  - Žiadny objem injekcie nemá presiahnuť 2,0 ml. Dávky vyžadujúce viac ako 2,0 ml rozdeľte rovnomerne do viacerých injekčných striekačiek.
- TECVAYLI je kompatibilný s injekčnými ihlami z nehrdzavejúcej ocele a polypropylénovým a polykarbonátovým materiálom striekačky.
- Prenosovú ihlu nahraďte ihlou vhodnej veľkosti na podanie injekcie.
- Pred podaním TECVAYLI vizuálne skontrolujte, či neobsahuje pevné častice a či nemá zmenenú farbu. Nepoužívajte, ak má roztok zmenenú farbu, ak je zakalený alebo ak sú v ňom prítomné cudzie častice.
  - TECVAYLI injekčný roztok je bezfarebný až svetložltý.

Podávanie TECVAYLI

- Požadovaný objem TECVAYLI vstreknite do podkožného tkaniva brucha (uprednostňované miesto podania injekcie). Alternatívne sa môže TECVAYLI podať do podkožného tkaniva na iných miestach (napr. stehno). Ak je potrebných viac injekcií, injekcie TECVAYLI sa majú podať najmenej 2 cm od seba.
- Nepodávajte injekcie do tetovania alebo jaziev ani do oblastí, kde je koža červená, pomliaždená, citlivá, tvrdá alebo nejako porušená.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. august 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.