

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TECVAYLI 10 mg/ml инжекционен разтвор

TECVAYLI 90 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

TECVAYLI 10 mg/ml инжекционен разтвор

Един флакон от 3 ml съдържа 30 mg теклистамаб (teclistamab) (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml инжекционен разтвор

Един флакон от 1,7 ml флакон съдържа 153 mg теклистамаб (teclistamab) (90 mg/ml).

Теклистамаб е хуманизирано имуноглобулин G4-пролин, аланин, аланин (IgG4-РАА) биспецифично антитяло, насочено срещу В-клетъчния матурационен антиген (B cell maturation antigen, BCMA) и CD3 рецепторите, произвеждано в клетъчна линия от бозайник (яйчник на китайски хамстер [CHO]) при използване на рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е безцветен до светложълт, с рН 5,2 и осмоларитет приблизително 296 mOsm/l (10 mg/ml инжекционен разтвор) и приблизително 357 mOsm/l (90 mg/ml инжекционен разтвор).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

TECVAYLI е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко три предходни терапии, включващи имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антитяло, и показват прогресия на заболяването по време на последната терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с TECVAYLI трябва да се започва и наблюдава от лекари с опит в лечението на мултиплен миелом.

TECVAYLI трябва да се прилага от медицински специалист, придружен от подходящо обучен медицински персонал и подходящо медицинско оборудване за овладяване на тежки реакции, включително синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS) (вж. точка 4.4).

Дозировка

Преди всяка доза TECVAYLI в схемата на прилагане със стъпаловидно повишаване на дозата трябва да се прилагат лекарствени продукти за премедикация (вижте по-долу).

Схема на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата не трябва да се прилага при пациенти с активна инфекция (вж. Таблица 3 и точка 4.4).

Препоръчителна схема на прилагане

Препоръчителната схема на прилагане на TECVAYLI е представена в Таблица 1.

Препоръчителните дози TECVAYLI са 1,5 mg/kg, прилагани чрез подкожна (s.c.) инжекция веднъж седмично, предшествано от дози 0,06 mg/kg и 0,3 mg/kg за стъпаловидно повишаване. При пациенти, които имат пълен или по-добър отговор в продължение на минимум 6 месеца, може да се помисли за намалена честота на приложение на 1,5 mg/kg s.c. на всеки две седмици (вж. точка 5.1)

Лечението с TECVAYLI трябва да се започне в съответствие със схемата на прилагане със стъпаловидно повишаване на дозата в Таблица 1, за да се намали честотата и тежестта на синдрома на освобождаване на цитокини. Поради риска от синдром на освобождаване на цитокини, пациентите трябва да се инструктират да останат в близост до медицинско заведение и всеки ден да се наблюдават за признаци и симптоми в продължение на 48 часа след приложението на всички дози в рамките на схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата (вж. точка 4.4).

Неспазването на препоръчителните дози или на схемата на прилагане при започване на терапия, или при повторно започване на терапия след отлагане на доза, може да доведе до повишена честота и тежест на нежеланите реакции, свързани с механизма на действие, особено на синдрома на освобождаване на цитокини (вж. точка 4.4).

Таблица 1: Схема на прилагане на TECVAYLI

Схема на прилагане	Ден	Доза ^a	
Всички пациенти			
Схема на прилагане със стъпаловидно повишаване на дозата ^b	Ден 1	Доза 1 (от схемата за стъпаловидно повишаване)	0,06 mg/kg s.c. единична доза
	Ден 3 ^b	Доза 2 (от схемата за стъпаловидно повишаване)	0,3 mg/kg s.c. единична доза
	Ден 5 ^г	Първа поддържаща доза	1,5 mg/kg s.c. единична доза
Схема на прилагане веднъж седмично ^b	Една седмица след първата поддържаща доза и веднъж седмично след това ^д	Последващи поддържащи дози	1,5 mg/kg s.c. веднъж седмично
Пациенти, които имат пълен или по-добър отговор в продължение на минимум 6 месеца			
Схема на приложение веднъж на 2 седмици ^b	Помислете за намаляване на честотата на приложение на 1,5 mg/kg s.c. на всеки две седмици		

^a Дозата се основава на действителното телесно тегло и трябва да се прилага подкожно.

^b Вижте Таблица 2 за препоръки относно подновяване на приложението на TECVAYLI след отлагане на дозата.

^в Стъпаловидно повишаване на доза 2 може да се приложи между два до седем дни след стъпаловидно повишаване на доза 1.

^г Първата поддържаща доза може да се приложи между два до седем дни след стъпаловидно повишаване на дозата 2. Това е първата пълна поддържаща доза (1,5 mg/kg).

^д Поддържайте минимум пет дни между поддържащите дози, прилагани веднъж седмично.

Продължителност на лечение

Пациентите трябва да се лекуват с TECVAYLI до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Лекарствени продукти за премедикация

Следните лекарствени продукти за премедикация трябва да се прилагат 1 до 3 часа преди всяка доза от схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата (вж. Таблица 1), за да се намали риска от синдром на освобождаване на цитокини (вж. точки 4.4 и 4.8).

- Кортикостероид (перорално или интравенозно дексаметазон 16 mg)
- Антихистамин (перорално или интравенозно дифенхидрамин 50 mg или еквивалент)
- Антипиретици (перорално или интравенозно ацетаминофен 650 до 1 000 mg или еквивалент)

Приложение на лекарствени продукти за премедикация може също да се наложи преди приложение на последващи дози TECVAYLI при следните пациенти:

- пациенти, които повтарят дози в рамките на схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата поради отлагане на дозата (Таблица 2), или
- пациенти, които са получили CRS след предходната доза (Таблица 3).

Превенция на реактивация на херпес зостер

Преди започване на лечение с TECVAYLI трябва да се помисли за антивирусна профилактика за превенция на реактивация на вируса на херпес зостер според указанията на лечебното заведение.

Подновяване на приложението на TECVAYLI след отлагане на доза

Ако някоя доза на TECVAYLI се отложи, терапията трябва да се поднови въз основа на препоръките, посочени в Таблица 2, като приложението на TECVAYLI се възобнови в съответствие със схемата на прилагане (вж. Таблица 1). Лекарствените продукти за премедикация трябва да се прилагат както е указано в Таблица 2. Пациентите трябва да бъдат съответно наблюдавани (вж. точка 4.2).

Таблица 2: Препоръки за подновяване на терапията с TECVAYLI след отлагане на доза

Последна приложена доза	Продължителност на отлагането от последната приложена доза	Действие
Доза 1 (от схемата за стъпаловидно повишаване)	Повече от 7 дни	Подновете с Доза 1 (0,06 mg/kg) (от схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата) ^a .
Доза 2 (от схемата за стъпаловидно повишаване)	8 дни до 28 дни	Повторете Доза 2 (0,3 mg/kg) за стъпаловидно повишаване ^a и продължете със схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата.
	Повече от 28 дни	Подновете с Доза 1 (0,06 mg/kg) схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата ^a .

Всички поддържащи дози	8 дни до 28 дни	Продължете с последната поддържаща доза и схема на прилагане на TECVAYLI.
	Повече от 28 дни	Подновете с Доза 1 (0,06 mg/kg) схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата ^a .

^a Лекарствените продукти за премедикация трябва да се прилагат преди дозата на TECVAYLI и пациентите трябва да бъдат съответно наблюдавани.

Изменения на дозата

Лечението с TECVAYLI трябва да се започне в съответствие със схемата на прилагане със стъпаловидно повишаване на дозата в Таблица 1.

Намаление на дозата на TECVAYLI не се препоръчва.

Отлагане на дозата може да се наложи за овладяване на прояви на токсичност, свързани с TECVAYLI (вж. точка 4.4). Препоръки за подновяване на TECVAYLI след отлагане на доза са дадени в Таблица 2.

Препоръчителните действия при нежелани реакции след приложение на TECVAYLI са посочени в Таблица 3.

Таблица 3: Препоръчителни действия за предприемане при нежелани реакции след приложение на TECVAYLI

Нежелани реакции	Степен	Действия
Синдром на освобождаване на цитокини ^a (вж. точка 4.4)	Степен 1 <ul style="list-style-type: none"> Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{б}}$ 	<ul style="list-style-type: none"> Спрете TECVAYLI до отзвучаване на нежеланата реакция. Вижте Таблица 4 за овладяване на синдрома на освобождаване на цитокини. Приложете лекарствени продукти за премедикация преди следващата доза TECVAYLI.
	Степен 2 <ul style="list-style-type: none"> Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{б}}$ с: <ul style="list-style-type: none"> хипотония, повлияваща се от течности, която не налага използване на вазопресори, или необходимост от нископоточна кислородна терапия с назална канюла^в или безконтактно подаване на кислород 	<ul style="list-style-type: none"> Спрете TECVAYLI до отзвучаване на нежеланата реакция. Вижте Таблица 4 за овладяване на синдрома на освобождаване на цитокини. Приложете лекарствени продукти за премедикация преди следващата доза TECVAYLI. Наблюдавайте пациента всеки ден в продължение на 48 часа след следващата доза TECVAYLI. Инструктирайте пациентите да останат в близост до медицинско заведение по време на ежедневното наблюдение.
	Степен 3 (продължителност: по-малко от 48 часа) <ul style="list-style-type: none"> Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{б}}$ с: <ul style="list-style-type: none"> Хипотония, налагаща използване на един вазопресор със или без вазопресин, или Необходимост от високопоточна кислородна терапия с назална канюла^в, 	

	<p>маска за лице, маска без ребризер или маска Venturi</p> <p>Степен 3 (рецидив или с продължителност повече от 48 часа)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{б}}$ с: <ul style="list-style-type: none"> • Хипотония, налагаща използване на един вазопресор със или без вазопресин, или • Необходимост от високопоточна кислородна терапия с назална канюла^в, маска за лице, маска без ребризер или маска Venturi. <p>Степен 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{б}}$ с: <ul style="list-style-type: none"> • Хипотония, налагаща използване на няколко вазопресора (с изключение на вазопресин), или • Необходимост от кислородна терапия с положително налягане (напр. непрекъснато положително налягане в дихателните пътища [CPAP], двустепенно положително налягане в дихателните пътища [BiPAP], интубация и механична вентилация). 	<ul style="list-style-type: none"> • Преустановете окончателно терапията с TECVAYLI. • Вижте Таблица 4 за овладяване на синдрома на освобождаване на цитокини.
--	--	--

Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS) [†] (вж. точка 4.4)	Степен 1	<ul style="list-style-type: none"> • Спрете TECVAYLI до отзвучаване на нежеланата реакция. • Вижте Таблица 5 за овладяване на синдрома на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки.
	Степен 2 Степен 3 (първа поява)	<ul style="list-style-type: none"> • Спрете TECVAYLI до отзвучаване на нежеланата реакция. • Вижте Таблица 5 за овладяване на синдрома на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки. • Наблюдавайте пациента всеки ден в продължение на 48 часа след следващата доза TECVAYLI. Инструктирайте пациентите да останат в близост до медицинско заведение по време на ежедневно наблюдение.
	Степен 3 (рецидив) Степен 4	<ul style="list-style-type: none"> • Преустановете окончателно терапията с TECVAYLI. • Вижте Таблица 5 за овладяване на синдрома на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки.
Инфекции (вж. точка 4.4)	Всички степени	<ul style="list-style-type: none"> • Не прилагайте схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата при пациенти с активна инфекция. Схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата може да продължи след отзвучаване на активна инфекция.
	Степен 3 Степен 4	<ul style="list-style-type: none"> • Спрете последващите поддържащи дози TECVAYLI (т.е. дозите, прилагани след схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата) до подобряване на инфекцията до степен 2 или по-добра.
Хематологична токсичност (вж. точки 4.4 и 4.8)	Абсолютен брой неутрофили под $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Спрете TECVAYLI, докато абсолютният брой неутрофили стане $0,5 \times 10^9/l$ или по-висок.
	Фебрилна неутропения	<ul style="list-style-type: none"> • Спрете TECVAYLI, докато абсолютният брой неутрофили е $1,0 \times 10^9/l$ или по-висок, и повишената температура отзвучи.
	Хемоглобин под 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Спрете TECVAYLI, докато

		стойностите на хемоглобина достигнат 8 g/dl или по-високи.
	Брой тромбоцити под 25 000/ μ l Брой тромбоцити между 25 000/ μ l и 50 000/ μ L с кървене	<ul style="list-style-type: none"> Спрете TECVAYLI, докато броят на тромбоцитите стане 25 000/μl или по-висок, и липсват данни за кървене.
Други нежелани реакции (вж. точка 4.8) ^c	Степен 3 Степен 4	<ul style="list-style-type: none"> Спрете TECVAYLI, докато нежеланата реакция се подобри до степен 2 или по-добра.

^a Въз основа на степенуване съгласно Американското дружество по трансплантация и клетъчна терапия (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT*) при CRS (Lee et al 2019).

^b Отдава се на CRS. Не винаги може да има повишена температура едновременно с хипотония или хипоксия, тъй като може да се маскира от интервенции като приложение на антипиретици или антицитокينوва терапия (напр. тоцилизумаб или кортикостероиди).

^b Нископоточната кислородна терапия с назална канюла е ≤ 6 l/min, а високопоточната кислородна терапия с назална канюла е >6 l/min.

^г Въз основа на степенуването съгласно ASTCT при ICANS.

^д Въз основа на Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), версия 4.03.

Специални популации

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на TECVAYLI в педиатричната популация за лечение на мултиплен миелом.

Старческа възраст (65 и повече години)

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

TECVAYLI е само за подкожно инжектиране.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

Синдром на освобождаване на цитокини, включително животозастрашаващи или летални реакции, може да възникне при пациенти, получаващи TECVAYLI.

Клиничните признаци и симптоми на CRS може да включват, но без да се ограничават до повишена температура, хипоксия, студени тръпки, хипотония, тахикардия, главоболие и повишени чернодробни ензими. Потенциално животозастрашаващи усложнения на CRS може да включват сърдечна дисфункция, синдром на респираторен дистрес при възрастни, неврологична токсичност, бъбречна и/или чернодробна недостатъчност и дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК).

Лечението с TECVAYLI трябва да се започне в съответствие със схемата на прилагане със стъпаловидно повишаване на дозата, за да се намали риска от CRS. Преди всяка доза от схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата трябва да се прилагат лекарствени продукти за премедикация (кортикостероиди, антихистамин и антипиретици) за намаляване на риска от CRS (вж. точка 4.2).

Следните пациенти трябва да бъдат инструктирани да останат в близост до медицинско заведение и да се наблюдават всеки ден в продължение на 48 часа:

- ако пациентът е получил която и да е доза в рамките на схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата (за CRS)
- ако пациентът е получил TECVAYLI след CRS степен 2 или по-висока.

На пациенти, които са получили CRS след предходната доза TECVAYLI, преди следващата доза трябва да се приложат лекарствени продукти за премедикация.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ, ако се появят признаци или симптоми на CRS. При първи признак на CRS пациентите трябва да се оценят незабавно за хоспитализация. Трябва да се започне лечение с поддържащи грижи, тоцилизумаб и/или кортикостероиди въз основа на тежестта, както е показано в Таблица 4 по-долу. Употребата на миелоидни растежни фактори, особено гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), потенциално може да влоши симптомите на CRS и трябва да се избягва по време на CRS. Лечението с TECVAYLI трябва да се спре до отзвучаване на CRS, както е показано в Таблица 3 (вж. точка 4.2).

Овластяване на синдрома на освобождаване на цитокини

CRS трябва да се идентифицира въз основа на клиничната картина. Пациентите трябва да се оценят и лекуват за други причини за повишена температура, хипоксия и хипотония.

Ако се подозира CRS, TECVAYLI трябва да се спре до отзвучаване на нежеланата реакция (вж. Таблица 3). CRS трябва да се лекува в съответствие с препоръките в Таблица 4. Поддържащи грижи при CRS (включително, но не и само антипиретични средства, поддържане с интравенозна течност, вазопресори, допълнителен кислород и др.) трябва да се прилагат според случая. Трябва да се има предвид лабораторно изследване за проследяване за наличие на дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК), хематологични показатели, както и белодробна, сърдечна, бъбречна и чернодробна функция.

Таблица 4: Препоръки за овладяване на синдрома на освобождаване на цитокини с тоцилизумаб и кортикостероиди

Степен ^а	Симптоми	Тоцилизумаб ^а	Кортикостероиди ^б
Степен 1	Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{B}}$	Може да се има предвид	Не е приложимо
Степен 2	Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{B}}$ с: <ul style="list-style-type: none"> Хипотония, повлияваща се от течности и не налагаща използване на вазопресори, или Необходимост от кислородна терапия с нископоточна назална канюла^г или безконтактно подаване на кислород 	<p>Приложете тоцилизумаб^б 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (да не се надхвърлят 800 mg).</p> <p>При нужда повтаряйте тоцилизумаб на всеки 8 часа, ако не се повлиява от интравенозни течности или повишаване на допълнителния кислород.</p> <p>Ограничете се до максимално 3 дози за 24-часов период; максимално общо 4 дози.</p>	<p>Ако няма подобрение в рамките на 24 часа от започване на тоцилизумаб, приложете метилпреднизолон 1 mg/kg интравенозно два пъти дневно или дексаметазон 10 mg интравенозно на всеки 6 часа.</p> <p>Продължете приложението на кортикостероидите до достигане на степен 1 или по-малка, след това намалявайте постепенно дозата в продължение на 3 дни.</p>
Степен 3	Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{B}}$ с: <ul style="list-style-type: none"> Хипотония, налагаща използване на един вазопресор със или без вазопресин, или Необходимост от високопоточна кислородна терапия с назална канюла^г, маска за лице, маска без ребризерили маска Venturi 	<p>Приложете тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (да не се надхвърлят 800 mg).</p> <p>При нужда повтаряйте тоцилизумаб на всеки 8 часа, ако не се повлиява от интравенозни течности или повишаване на допълнителния кислород.</p> <p>Ограничете се до максимално 3 дози за 24-часов период; максимално общо 4 дози.</p>	<p>Ако няма подобрение, приложете метилпреднизолон 1 mg/kg интравенозно два пъти дневно или дексаметазон 10 mg интравенозно на всеки 6 часа.</p> <p>Продължете приложението на кортикостероидите до достигане на степен 1 или по-малка, след това намалявайте постепенно дозата в продължение на 3 дни.</p>
Степен 4	Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{B}}$ с: <ul style="list-style-type: none"> Хипотония, налагаща използване на множество вазопресори (с изключение на вазопресин), или Необходимост от кислородна терапия с положително налягане (напр. непрекъснато положително налягане в 	<p>Приложете тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (да не се надхвърлят 800 mg).</p> <p>При нужда повтаряйте тоцилизумаб на всеки 8 часа, ако не се повлиява от</p>	<p>Както по-горе или приложете метилпреднизолон 1 000 mg интравенозно на ден в продължение на 3 дни по преценка на лекаря.</p> <p>Ако няма подобрение или ако състоянието се влоши, помислете за</p>

	дихателните пътища [CPAP], двустепенно положително налягане в дихателните пътища [BiPAP], интубация и механична вентилация)	интравенозни течности или повишаване на допълнителния кислород. Ограничете се до максимално 3 дози за 24-часов период; максимално общо 4 дози.	алтернативни имunosупресори ^б .
--	---	---	--

^а За подробности вижте кратката характеристика на тоцилизумаб.

^б Лекувайте неповлияващия се CRS според указанията на лечебното заведение.

^в Отдава се на CRS. Не винаги може да има повишена температура едновременно с хипотония или хипоксия, тъй като тя може да се маскира от интервенции като приложение на антипиретици или антицитокينوва терапия (напр. тоцилизумаб или кортикостероиди).

^г Нископоточната кислородна терапия с назална канюла е ≤ 6 l/min, а високопоточната кислородна терапия с назална канюла е >6 l/min.

^д Въз основа на степенуване на CRS съгласно ASTCT (Lee et al 2019).

Неврологична токсичност, включително ICANS

Сериозни или животозастрашаващи прояви на неврологична токсичност, включително синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS), възникват след лечение с TECVAYLI.

По време на лечението пациентите трябва да се наблюдават за признаци или симптоми на неврологична токсичност и да се лекуват незабавно.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ при поява на признаци или симптоми на неврологична токсичност. При първи признак на неврологична токсичност, включително ICANS, пациентите трябва незабавно да се оценяват и лекуват според степента на тежест. Пациентите, които при предходната доза TECVAYLI са получили ICANS степен 2 или по-висока или първа поява на ICANS степен 3, трябва да се инструктират да останат в близост до медицинско заведение и всеки ден да се наблюдават за признаци и симптоми в продължение на 48 часа.

При поява на ICANS и други прояви на неврологична токсичност лечението с TECVAYLI трябва да се спре, както е показано в Таблица 3 (вж. точка 4.2).

Поради потенциал за възникване на ICANS пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с тежки машини по време на схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата и в продължение на 48 часа след завършването ѝ, както и в случай на нова поява на неврологични симптоми (вж. точка 4.7).

Овладеяване на неврологичната токсичност

При първи признаци на неврологична токсичност, включително ICANS, трябва да се обмисли неврологична оценка. Трябва да се изключат други причини за неврологични симптоми. TECVAYLI трябва да се спре до отзвучаване на нежеланата реакция (вж. Таблица 3). При тежка или животозастрашаваща неврологична токсичност трябва да се осигурят интензивни грижи и поддържаща терапия. Общото овладяване на неврологичната токсичност (напр. ICANS със или без съпътстващ CRS) е обобщено в Таблица 5.

Таблица 5: Препоръки за овладяване на синдрома на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS)

Степен	Симптоми ^а	Съпътстващ CRS	Без съпътстващ CRS
Степен 1	ICE скор 7-9 ^б или потиснато ниво на съзнание ^в : събужда се спонтанно.	Овладяване на CRS според Таблица 4.	Наблюдавайте за неврологични симптоми и обмислете консултация с невролог и оценка по преценка на лекаря.
		Помислете за приложение на неседиращи противовъгърчови лекарствени продукти (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове.	
Степен 2	ICE скор 3-6 ^б или потиснато ниво на съзнание ^в : събужда се от глас.	Приложете тоцилизумаб според Таблица 4 за овладяване на CRS. Ако няма подобрение след започване на тоцилизумаб, прилагайте дексаметазон ^г 10 mg интравенозно на всеки 6 часа, ако пациентът вече не приема други кортикостероиди. Продължете приложението на дексаметазон до отзвучаване до степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно дозата.	Прилагайте дексаметазон ^г 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. Продължете приложението на дексаметазон до отзвучаване до степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно дозата.
		Помислете за приложение на неседиращи противовъгърчови лекарствени продукти (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. При нужда помислете за консултация с невролог и други специалисти за допълнителна оценка.	
Степен 3	ICE скор 0-2 ^б или потиснато ниво на съзнание ^в : събужда се само от тактилен стимул, или гърчове ^в : <ul style="list-style-type: none"> • всеки клиничен гърч, фокален или генерализиран, който отзвучава бързо, или 	Приложете тоцилизумаб според Таблица 4 за овладяване на CRS. Освен това приложете дексаметазон ^г 10 mg интравенозно с първата доза тоцилизумаб и повтаряйте дозата на всеки 6 часа. Продължете приложението на дексаметазон до отзвучаване до степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно дозата.	Прилагайте дексаметазон ^г 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. Продължете приложението на дексаметазон до отзвучаване до степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно дозата.

	<ul style="list-style-type: none"> • неконвулсивни гърчове на електроенцефалограма (ЕЕГ), които отзвучават с интервенция, или <p>повишено вътречерепно налягане: фокален/локален оток при изследване с образна диагностика^B.</p>	<p>Помислете за приложение на неседиращи противогърчови лекарствени продукти (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. При нужда помислете за консултация с невролог и други специалисти за допълнителна оценка.</p>	
Степен 4	<p>ICE скор 0^B</p> <p>или потиснато ниво на съзнание^B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пациентът не се събужда или са необходими енергични или многократни тактилни стимули, за да се събуди, или • ступор или кома, или гърчове^B: • животозастрашаващ продължителен гърч (>5 минути) или • многократни клинични или неконвулсивни гърчове без връщане към изходно ниво между тях, или <p>моторни находки^B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дълбока фокална моторна слабост като хемипареза или парапареза, или <p>повишено вътречерепно налягане/мозъчен оток^B с признаци/симптоми като:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дифузен мозъчен оток при изследване с образна диагностика или • децеребрационна или декортикационна поза или • пареза на VI черепномозъчен нерв или • оток на папилата или • триада на Cushing 	<p>Приложете тоцилизумаб според Таблица 4 за овладяване на CRS.</p> <p>Както по-горе или помислете за приложение на метилпреднизолон 1 000 mg на ден интравенозно с първата доза тоцилизумаб и продължете метилпреднизолон 1 000 mg на ден интравенозно за 2 или повече дни.</p>	<p>Както по-горе или помислете за приложение на метилпреднизолон 1 000 mg на ден интравенозно за 3 дни; ако се подобри, след това лекувайте както по-горе.</p>
		<p>Помислете за приложение на неседиращи противогърчови лекарствени продукти (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. При нужда помислете за консултация с невролог и други специалисти за допълнителна оценка. В случай на повишено вътречерепно налягане/мозъчен оток при лечението, следвайте указанията на лечебното заведение.</p>	

-
- ^a Лечението се определя от най-тежкото събитие, което не може да се обясни с някаква друга причина.
- ^b Ако пациентът реагира и може да се извърши оценка за енцефалопатия, свързана с имунни ефекторни клетки (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE), оценете: **ориентация** (ориентиран за година, месец, град, болница = 4 точки); **наименуване** (наименува 3 предмета, напр. точка за часовник, писалка, копче = 3 точки); **следване на команди** (напр. “покажи ми 2 пръста” или “затвори очите си и покажи езика си” = 1 точка); **писане** (способност да напише стандартно изречение = 1 точка) и **внимание** (броене обратно от 100 по десетици = 1 точка). Ако пациентът не реагира и не може да се извърши оценка за ICE (степен 4 ICANS) = 0 точки.
- ^b Не може да се обясни с някаква друга причина.
- ^г Навсякъде, където е посочено приложение на дексаметазон, се касае за дексаметазон или еквивалент.

Инфекции

Тежки, животозастрашаващи или летални инфекции се съобщават при пациенти, получаващи TECVAYLI (вж. точка 4.8). По време на терапия с TECVAYLI възникват нови или реактивирани вирусни инфекции. По време на терапия с TECVAYLI възниква също и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML).

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция преди и по време на лечение с TECVAYLI и да се лекуват по подходящ начин. Профилактични антимикробни средства трябва да се прилагат в съответствие с указанията на лечебното заведение.

Схема на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата не трябва да се прилага при пациенти с активна инфекция. За последващите дози TECVAYLI трябва да се спре, както е показано в Таблица 3 (вж. точка 4.2).

Реактивация на вируса на хепатит В

Реактивация на вируса на хепатит В може да възникне при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, насочени срещу В клетки, като в някои случаи тя може да доведе до фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност и смърт.

Пациентите с данни за положителна HBV серология трябва да се наблюдават за клинични и лабораторни признаци на реактивация на HBV, докато получават TECVAYLI и в продължение на най-малко шест месеца след края на лечението с TECVAYLI.

При пациенти, които получат реактивация на HBV, докато се лекуват с TECVAYLI, лечението с TECVAYLI трябва да се спре, както е показано в Таблица 3 и да се лекува според указанията на лечебното заведение (вж. точка 4.2).

Хипогамаглобулинемия

Хипогамаглобулинемия се съобщава при пациенти, получаващи TECVAYLI (вж. точка 4.8).

Нивата на имуноглобулините трябва да се наблюдават по време на лечение с TECVAYLI. Интравенозна или подкожна имуноглобулинова терапия е използвана за лечение на хипогамаглобулинемия при 39% от пациентите. Пациентите трябва да се лекуват в съответствие с указанията на лечебното заведение, включително предпазни мерки срещу инфекция, антибиотична или антивирусна профилактика, и прилагане на заместващи имуноглобулини.

Ваксини

Имунният отговор към ваксини може да бъде намален при приложение на TECVAYLI.

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини по време на или след лечение с TECVAYLI не е проучвана. Ваксиниране с живи вирусни ваксини не се препоръчва в

продължение на най-малко 4 седмици преди началото на лечението, по време на лечението и поне 4 седмици след него.

Неутропения

Неутропения и фебрилна неутропения се съобщават при пациенти, които са получавали TECVAYLI (вж. точка 4.8).

Пълната кръвна картина трябва да се наблюдава на изходно ниво и периодично по време на лечението. Трябва да се осигурят поддържащи грижи според указанията на лечебното заведение.

Пациентите с неутропения трябва да се наблюдават за признаци на инфекция.

Лечението с TECVAYLI трябва да се спре, както е показано в Таблица 3 (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с TECVAYLI.

Първоначалното освобождаване на цитокини, свързано със започване на лечение с TECVAYLI, може да потисне CYP450 ензимите. Очаква се, че най-високият риск от взаимодействие е от започването на схемата на лечение с TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата до 7 дни след първата поддържаща доза или по време на събитие на CRS. По време на този период трябва да се наблюдава за токсичност или да се следят концентрациите на лекарствения продукт (напр. циклоспорин) при пациенти, които получават едновременно субстрати на CYP450 с тесен терапевтичен индекс. Дозата на съпътстващия лекарствен продукт трябва да се коригира при нужда.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Преди започване на лечение с TECVAYLI при жени с детероден потенциал трябва да се провери статуса по отношение на бременност.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на пет месеца след последната доза TECVAYLI. В клинични проучвания, пациенти от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал, са използвали ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на три месеца след последната доза теклистамаб.

Бременност

Липсват данни от употребата на теклистамаб при бременни жени или данни при животни за оценка на риска от теклистамаб при бременност. Известно е, че IgG преминават през плацентата при хора след първия триместър на бременността. Поради това теклистамаб, хуманизирано антитяло на базата на IgG4, има потенциал да се предава от майката на развиващия се фетус. TECVAYLI не се препоръчва при бременни жени. TECVAYLI е свързан с хипогамаглобулинемия, поради това трябва да се има предвид оценка на нивата на имуноглобулините при новородени от майки, лекувани с TECVAYLI.

Кърмене

Не е известно дали теклистамаб се екскретира в кърмата или в млякото на животни, дали засяга кърмачетата или продукцията на кърма. Поради потенциала за сериозни нежелани реакции на TECVAYLI при кърмачетата, пациентките трябва да се съветват да не кърмят по време на лечение с TECVAYLI и в продължение на най-малко пет месеца след последната доза.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на теклистамаб върху фертилитета. В проучванията при животни не са оценявани ефектите на теклистамаб върху фертилитета при мъжките и женските.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

TECVAYLI повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Поради потенциала за ICANS пациентите, получаващи TECVAYLI, са изложени на риск от потиснато ниво на съзнание (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се инструктират да избягват шофиране и работа с тежки или потенциално опасни машини по време на и в продължение на 48 часа след завършването на схема на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата и в случай на нова поява на някакви неврологични симптоми (Таблица 1) (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции от всяка степен при пациентите са хипогамаглобулинемия (75%), синдром на освобождаване на цитокини (72%), неутропения (71%), анемия (55%), мускулно-скелетна болка (52%), умора (41%), тромбоцитопения (40%), реакция на мястото на инжектиране (38%), инфекция на горните дихателни пътища (37%), лимфопения (35%), диария (28%), пневмония (28%), гадене (27%), пирексия (27%), главоболие (24%), кашлица (24%), запек (21%) и болка (21%).

Сериозни нежелани реакции се съобщават при 65% от пациентите, които получават TECVAYLI, включително пневмония (16%), COVID-19 (15%), синдром на освобождаване на цитокини (8%), сепсис (7%), пирексия (5%), мускулно-скелетна болка (5%), остро бъбречно увреждане (4,8%), диария (3,0%), целулит (2,4%), хипоксия (2,4%), фебрилна неутропения (2,4%) и енцефалопатия (2,4%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Данните за безопасност на TECVAYLI са оценени в MajesTEC-1, което включва 165 възрастни пациенти с мултиплен миелом, получавали TECVAYLI по препоръчителната схема на прилагане като монотерапия. Медианата на продължителност на лечението с TECVAYLI е 8,5 (диапазон: 0,2 до 24,4) месеца.

В Таблица 6 са обобщени нежеланите реакции, съобщени при пациенти, които получават TECVAYLI. Данните за безопасност на TECVAYLI са оценени също и в цялата лекувана популация (N=302), като не са установени допълнителни нежелани реакции.

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания, са изброени по-долу по категория по честота. Категориите по честота са определени както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 6: Нежелани реакции при пациенти с мултиплен миелом, лекувани в MajesTEC-1 с TECVAYLI при препоръчителната доза при монотерапия

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота (всички степени)	N=165	
			n (%)	
			Всяка степен	Степен 3 или 4
Инфекции и инфестации	Пневмония ¹	Много чести	46 (28%)	32 (19%)
	Сепсис ²	Чести	13 (7,9%)	11 (6,7%)
	COVID-19 ³	Много чести	30 (18%)	20 (12%)
	Инфекция на горните дихателни пътища ⁴	Много чести	61 (37%)	4 (2,4%)
	Целулит	Чести	7 (4,2%)	5 (3,0%)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения	Много чести	117 (71%)	106 (64%)
	Фебрилна неутропения	Чести	6 (3,6%)	5 (3,0%)
	Тромбоцитопения	Много чести	66 (40%)	35 (21%)
	Лимфопения	Много чести	57 (35%)	54 (33%)
	Анемия ⁵	Много чести	90 (55%)	61 (37%)
	Левкопения	Много чести	29 (18%)	12 (7,3%)
	Хипофибриногенемия	Чести	16 (9,7%)	2 (1,2%)
Нарушения на имунната система	Синдром на освобождаване на цитокини	Много чести	119 (72%)	1 (0,6%)
	Хипогамаглобулинемия ⁶	Много чести	123 (75%)	3 (1,8%)
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперамилаземия	Чести	6 (3,6%)	4 (2,4%)
	Хиперкалиемия	Чести	8 (4,8%)	2 (1,2%)
	Хиперкалциемия	Много чести	19 (12%)	5 (3,0%)
	Хипонатриемия	Чести	13 (7,9%)	8 (4,8%)
	Хипокалиемия	Много чести	23 (14%)	8 (4,8%)
	Хипокалциемия	Чести	12 (7,3%)	0
	Хипофосфатемия	Много чести	20 (12%)	10 (6,1%)
	Хипоалбуминемия	Чести	4 (2,4%)	1 (0,6%)
	Хипомагнезиемия	Много чести	22 (13%)	0
	Намален апетит	Много чести	20 (12%)	1 (0,6%)
Нарушения на нервната система	Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки	Чести	5 (3,0%)	0
	Енцефалопатия ⁷	Чести	16 (9,7%)	0
	Периферна невропатия ⁸	Много чести	26 (16%)	1 (0,6%)
	Главоболие	Много чести	39 (24%)	1 (0,6%)

Съдови нарушения	Кръвоизлив ⁹	Много чести	20 (12%)	5 (3,0%)
	Хипертония ¹⁰	Много чести	21 (13%)	9 (5,5%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Хипоксия	Чести	16 (9,7%)	6 (3,6%)
	Диспнея ¹¹	Много чести	22 (13%)	3 (1,8%)
	Кашлица ¹²	Много чести	39 (24%)	0
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести	47 (28%)	6 (3,6%)
	Повръщане	Много чести	21 (13%)	1 (0,6%)
	Гадене	Много чести	45 (27%)	1 (0,6%)
	Запек	Много чести	34 (21%)	0
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка ¹³	Много чести	85 (52%)	14 (8,5%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Много чести	45 (27%)	1 (0,6%)
	Реакция на мястото на инжектиране ¹⁴	Много чести	62 (38%)	1 (0,6%)
	Болка ¹⁵	Много чести	34 (21%)	3 (1,8%)
	Оток ¹⁶	Много чести	23 (14%)	0
	Умора ¹⁷	Много чести	67 (41%)	5 (3,0%)
Изследвания	Повишен креатинин в кръвта	Чести	9 (5,5%)	0
	Повишение на трансаминазите ¹⁸	Чести	16 (9,7%)	4 (2,4%)
	Повишена липаза	Чести	10 (6,1%)	2 (1,2%)
	Повишена фосфатаза в кръвта	Много чести	18 (11%)	3 (1,8%)
	Повишена гама глутамилтрансфераза	Чести	16 (9,7%)	5 (3,0%)
	Удължено активирано парциално тромбопластиново време	Чести	13 (7,9%)	2 (1,2%)
	Повишено международно нормализирано съотношение	Чести	10 (6,1%)	2 (1,2%)

Нежеланите събития са кодирани при използване на MedDRA версия 24.0.

Забележка: Резултатът включва диагнозата CRS и ICANS; симптомите на CRS или ICANS са изключени.

- 1 Пневмония включва пневмония, причинена от Enterobacter, инфекция на долните дихателни пътища, вирусна инфекция на долните дихателни пътища, пневмония, причинена от Metapneumovirus, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, пневмония, аденовирусна пневмония, бактериална пневмония, пневмония, причинена от *Klebsiella*, пневмония, причинена от *Moraxella*, пневмококова пневмония, пневмония, причинена от *Pseudomonas*, пневмония, причинена от респираторно-синцитиален вирус, стафилококова пневмония и вирусна пневмония.
- 2 Сепсис включва бактериемия, менингококов сепсис, неутропеничен сепсис, псевдомонална бактериемия, псевдомонален сепсис, сепсис и стафилококова бактериемия.
- 3 COVID-19 включва безсимптомен COVID-19 и COVID-19.
- 4 Инфекция на горните дихателни пътища включва бронхит, назофарингит, фарингит, инфекция на дихателните пътища, бактериална инфекция на дихателните пътища, ринит, риновирусна инфекция, синусит, трахеит, инфекция на горните дихателни пътища и вирусна инфекция на горните дихателни пътища.
- 5 Анемия включва анемия, железен дефицит и анемия поради железен дефицит.
- 6 Хипогамаглобулинемия включва пациенти с нежелани събития на хипогамаглобулинемия, хипоглобулинемия, понижени имуноглобулини и/или пациенти с лабораторни нива на IgG под 500 mg/dl след лечение с теклистамаб.
- 7 Енцефалопатия включва състояние на обърканост, потиснато ниво на съзнание, летаргия, разстройство на паметта и сънливост.
- 8 Периферна невропатия включва дизестезия, хипестезия, орална хипестезия, невралгия, парестезия, орална парестезия, периферна сензорна невропатия и ишиас.
- 9 Кръвоизлив включва конюнктивален кръвоизлив, епистаксис, хематом, хематурия, хемоперитонеум, хемороидален кръвоизлив, кръвоизлив от долните отдели на гастроинтестиналния тракт, мелена, кръвоизлив в устата и субдурален хематом.
- 10 Хипертония включва есенциална хипертония и хипертония.
- 11 Диспнея включва остра респираторна недостатъчност, диспнея и диспнея при усилие.
- 12 Кашлица включва алергична кашлица, кашлица, продуктивна кашлица и синдром на кашлица от горните дихателните пътища.
- 13 Мускулно-скелетна болка включва артралгия, болка в гърба, болка в костите, мускулно-скелетна гръдна болка, мускулно-скелетна болка, миалгия, болка във врата и болка в крайник.
- 14 Реакция на мястото на инжектиране включва насиняване на мястото на инжектиране, целулит на мястото на инжектиране, дискомфорт на мястото на инжектиране, сритем на мястото на инжектиране, хематом на мястото на инжектиране, индурация на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране и подуване на мястото на инжектиране.
- 15 Болка включва болка, болка в хълбока, ингвинална болка, несърдечна гръдна болка, орофарингеална болка, болка, болка в челюстта, зъбобол и туморна болка.
- 16 Оток включва оток на лицето, претоварване с течности, периферен оток и периферно подуване.
- 17 Умора включва астения, умора и неразположение
- 18 Повишение на трансминазите включва повишена аланин аминотрансфераза и повишена аспартат аминотрансфераза.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини

В MajesTEC-1 (N=165) CRS се съобщава при 72% от пациентите след лечение с TECVAYLI. Една трета (33%) от пациентите получават повече от едно събитие на CRS. Повечето пациенти получават CRS след стъпаловидно повишаване на дозата 1 (44%), стъпаловидно повишаване на дозата 2 (35%) или след началната поддържаща доза (24%). По-малко от 3% от пациентите получават първа поява на CRS след последващи дози на TECVAYLI. Събитията на CRS са степен 1 (50%) и степен 2 (21%) или степен 3 (0,6%). Медианата на времето до появата на CRS е 2 дни (диапазон: 1 до 6) след последната доза с медиана на продължителност 2 дни (диапазон: 1 до 9).

Най-честите признаци и симптоми, свързани с CRS, са повишена температура (72%), хипоксия (13%), студени тръпки (12%), хипотония (12%), синусова тахикардия (7%), главоболие (7%) и повишени чернодробни ензими (повишение на аспартат аминотрансферазата и аланин аминотрансферазата) (3,6% всяка).

В MajesTEC-1 тоцилизумаб, кортикостероиди и тоцилизумаб в комбинация с кортикостероиди са използвани за лечение на CRS съответно при 32%, 11% и 3% събития на CRS.

Неврологична токсичност, включително ICANS

В MajesTEC-1 (N=165) събития на неврологична токсичност се съобщават при 15% от пациентите, получаващи TECVAYLI. Събитията на неврологична токсичност са степен 1 (8,5%), степен 2 (5,5%) или степен 4 (<1%). Най-често съобщаваното събитие на неврологична токсичност е главоболие (8%).

ICANS, включително Степен 3 и по-висока, са докладвани в клинични изпитвания и постмаркетинговия опит. Най-честата клинична проява на ICANS е състояние на обърканост, намалено ниво на съзнание, дезориентация, дисграфия, афазия, апраксия и сънливост. Появата на неврологична токсичност може да се съпътства от CRS, да настъпи след отзвучаване на CRS или в отсъствие на CRS. Наблюдаваното време до поява на ICANS варира от 0 до 21 дни след последната доза.

Имуногенност

Пациентите, лекувани с монотерапия с теклистамаб подкожно (N=238) в MajesTEC-1, са оценявани за антитела срещу теклистамаб при използване на имуноанализ на базата на електрохемилюминисценция. Един участник (0,4%) е развил нисък титър на неутрализиращи антитела срещу теклистамаб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Максималната поносима доза теклистамаб не е определена. В клинични проучвания са прилагани дози до 6 mg/kg.

Лечение

В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани реакции, като незабавно трябва да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други моноклонални антитела и конюгати тип антицяло-лекарство, АТС код: L01FX24

Механизъм на действие

Теклистамаб е биспецифично цяло антицяло IgG4-РАА, което е насочено срещу CD3 рецептора, експресиран на повърхността на Т клетките, и срещу В-клетъчния

матурационен антиген (BCMA), който е експресиран на повърхността на злокачествените клетки от В-клетъчната линия на мултиплен миелом, както и В клетките в късен стадий и плазматичните клетки. Поради двойните си места на свързване теклистамаб е способен да привлече CD3⁺ Т клетки в тясна близост до BCMA⁺ клетките, което води до активиране на Т-клетките и последващ лизис и смърт на BCMA⁺ клетките, като процесът се медира от секретирани перфорин и различни гранзими, съхранявани в секреторните везикули на цитотоксичните Т клетки. Този ефект настъпва независимо от специфичността на Т-клетъчния рецептор или от зависимостта от молекулите от клас 1 на главния комплекс на тъканна съвместимост (major histocompatibility complex, МНС) на повърхността на антиген-представящите клетки.

Фармакодинамични ефекти

В рамките на първия месец от лечението се наблюдава активиране на Т-клетките, преразпределение на Т-клетките, намаление на В-клетките и индукция на серумни цитокини.

В рамките на един месец от лечението с теклистамаб повечето от отговорилите пациенти имат намаление на разтворимия BCMA, като по-голямо намаление на разтворимия BCMA се наблюдава при участници с по-изразен отговор към теклистамаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на монотерапия с TECVAYLI е оценена при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом в открито, многоцентрично проучване фаза 1/2 с едно рамо (Majesty-1). В проучването са включени пациенти с най-малко три предходни терапии, включващи протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 моноклонално анти тяло. От проучването са изключени пациенти, които са получили инсулт или гърч в рамките на последните 6 месеца, и пациенти с функционален статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ≥ 2 , плазмоклетъчна левкемия, известно активно засягане на ЦНС, проявени клинични признаци на менингеално засягане от мултиплен миелом или активно автоимунно заболяване или документирана анамнеза за такова, с изключение на витилиго, диабет тип 1 и предходен автоимунен тироидит.

Пациентите получават първоначално стъпаловидно повишаване на дозите от 0,06 mg/kg и 0,3 mg/kg TECVAYLI, приложени подкожно, последвано от поддържащата доза TECVAYLI 1,5 mg/kg, прилагана след това подкожно веднъж седмично, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Пациентите, които имат пълен (CR) или по-добър отговор в продължение на минимум 6 месеца, са били подходящи за намаляване на честотата на приложение на 1,5 mg/kg подкожно на всеки две седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност (вж. точка 4.2). Медианата на времето между стъпаловидно повишаване на дозата 1 и стъпаловидно повишаване на дозата 2 е 2,9 дни (диапазон: 2-7). Медианата на времето между стъпаловидно повишаване на дозата 2 и началната поддържаща доза е 3,1 дни (диапазон: 2-9). Пациентите са хоспитализирани за наблюдение в продължение на най-малко 48 часа след приложение на всяка доза от схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата.

Популацията за ефикасност включва 165 пациенти. Медианата на възрастта е 64 години (диапазон: 33-84), като 15% от участниците са на възраст ≥ 75 години; 58% са мъже; 81% са от бялата раса, 13% са чернокожи, 2% са азиатци. При включване в проучването 52% са в стадий I, 35% в стадий II и 12% в стадий III според Международната система за стадиране (International Staging System, ISS). Високорискова цитогенетика (наличие на del(17p), t(4;14) или t(14;16)) е установена при 26% от пациентите. Седемнадесет процента от пациентите имат екстремедуларни плазмоцитомии.

Медианата на времето от първоначалното диагностициране на мултиплен миелом до включването е 6 години (диапазон: 0,8-22,7). Медианата на броя на предходните терапии е 5 (диапазон: 2-14), като 23% от пациентите са получили 3 предходни терапии. Осемдесет и два

процента от пациентите са получили предходна трансплантация на автоложни стволови клетки, а 4,8% от пациентите са получили предходна аlogenна трансплантация. Седемдесет и осем процента от пациентите са рефрактерни на три класа лекарства (рефрактерни към протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 моноклонално антитяло).

Резултатите за ефикасност се основават на честота на общ отговор, определена според оценка на Независима комисия за преглед на данните (Independent Review Committee, IRC) при използване на критериите на Международната работна група по миелом (International Myeloma Working Group, IMWG) 2016 (вж. Таблица 7).

Таблица 7: Резултати за ефикасност в MajesTEC-1

	Всички лекувани (N=165)
Честота на общ отговор (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n(%)	104 (63,0%)
95% CI (%)	(55,2%, 70,4%)
Строг пълен отговор (sCR)	54 (32,7%)
Пълен отговор (CR)	11 (6,7%)
Много добър частичен отговор (VGPR)	32 (19,4%)
Частичен отговор (PR)	7 (4,2%)
Продължителност на отговора (DOR) (месеци)	
Брой респондери	104
DOR (месеци): медиана (95% CI)	18,4 (14,9, NE)
Време до първи отговор (месеци)	
Брой респондери	104
Медиана	1,2
Диапазон	(0,2; 5,5)
Честота на негативно MRD² при всички лекувани пациенти, n (%) [N=165]	44 (26,7%)
95% CI (%)	(20,1%, 34,1%)
Честота на негативно MRD^{2,3} при пациенти, постигнали CR или sCR, n (%) [N=65]	30 (46,2%)
95% CI (%)	(33,7%, 59,0%)

¹ NE=не може да се оцени

² Честотата на негативно MRD е определена като процента участници, достигнали негативен MRD статус (при 10^{-5}) във всяка времева точка след началната доза и преди прогресиращо заболяване (PD) или последваща антимиеломна терапия.

³ Разглеждат се само оценки на MRD (10^{-5} праг на изследване) в рамките на 3 месеца от достигане на CR/sCR до смърт/прогресия/последваща терапия (единствено).

Медианата на проследяване след промяна на схемата е 12,6 (диапазон: 1,0-24,7) месеца при пациентите, които са преминали на 1,5 mg/kg подкожно на всеки две седмици.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с TECVAYLI във всички подгрупи на педиатричната популация при мултиплен миелом (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Теклистамаб показва приблизително пропорционална на дозата фармакокинетика след подкожно приложение в дозовия диапазон от 0,08 mg/kg до 3 mg/kg (0,05 до 2,0 пъти

препоръчителната доза). Деветдесет процента от експозицията в стационарно състояние е постигната след 12 седмични поддържащи дози. Средният коефициент на кумулиране между първата и 13-тата седмична поддържаща доза теклистамаб 1,5 mg/kg е 4,2 пъти за C_{max} , 4,1 пъти за C_{trough} и 5,3 пъти за AUC_{tau}

C_{max} , C_{trough} , и AUC_{tau} на теклистамаб са показани в Таблица 8.

Таблица 8 Фармакокинетични показатели на теклистамаб за 13-тата препоръчителна седмична поддържаща доза (1,5 mg/kg) при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом в MajesTEC-1

Фармакокинетичен показател	Теклистамаб Средногеометрична стойност (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} = Максимална серумна концентрация на теклистамаб; C_{trough} = Серумна концентрация на теклистамаб преди следващата доза; CV = геометричен коефициент на вариация; AUC_{tau} = Площ под кривата концентрация-време при интервал на приложение веднъж седмично.

Абсорбция

Средната бионаличност на теклистамаб е 72% при подкожно приложение. Медианата (диапазон) на T_{max} на теклистамаб след първата и 13-ата седмична поддържаща доза е съответно 139 (19 до 168) часа и 72 (24 до 168) часа.

Разпределение

Средният обем на разпределение е 5,63 l (29% коефициент на вариация (CV)).

Елиминиране

Клирънсът на теклистамаб намалява с течение на времето, като средното (CV%) максимално намаление от изходното ниво до 13-ата седмична поддържаща доза е 40,8% (56%). Средногеометричният (CV%) клирънс е 0,472 l/ден (64%) при 13-ата седмична поддържаща доза. При пациенти, които преустановяват лечението с теклистамаб след 13-ата седмична поддържаща доза, се очаква 50% намаление на концентрацията на теклистамаб спрямо C_{max} при медиана на времето (5-ти до 95-ти персентил) 15 (7 до 33) дни след T_{max} и 97% намаление на концентрацията на теклистамаб спрямо C_{max} при медиана на времето 69 (32 до 163) дни след T_{max} .

Популационният фармакокинетичен анализ (въз основа на MajesTEC-1) показва, че разтворимият ВСМА не повлиява серумните концентрации на теклистамаб.

Специални популации

Фармакокинетиката на TECVAYLI при педиатрични пациенти на възраст 17 години и по-млади не е изследвана.

Резултатите от популационните фармакокинетични анализи показват, че възрастта (24 до 84 години) и полът не повлияват фармакокинетиката на теклистамаб.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани формални проучвания на TECVAYLI при пациенти с бъбречно увреждане.

Резултатите от популационните фармакокинетични анализи показват, че лека степен на бъбречно увреждане ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR)

<90 ml/min/1,73 m²) или умерена степен на бъбречно увреждане (30 ml/min/1,73 m² ≤ eGFR <60 ml/min/1,73 m²) не повлиява значимо фармакокинетиката на теклистамаб. Има ограничени данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани формални проучвания на TECVAYLI при пациенти с чернодробно увреждане.

Резултатите от популационните фармакокинетични анализи показват, че лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин >1 до 1,5 пъти над горната граница на нормата (ULN) и всякаква стойност на аспартат аминотрансфераза (AST) или общ билирубин ≤ULN и AST>ULN) не повлиява значимо фармакокинетиката на теклистамаб. Липсват данни при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност и мутагенност

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на канцерогенния или генотоксичния потенциал на теклистамаб.

Репродуктивна токсичност и фертилитет

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на ефектите на теклистамаб върху репродукцията и феталното развитие. В 5-седмичното проучване за токсичност с многократно прилагане при дългоопашати макаци няма забележими ефекти върху репродуктивните органи при мъжките и женските при дози до 30 mg/kg/седмица (приблизително 22 пъти максималната препоръчителна доза при хора въз основа на експозицията (AUC)).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

ЕДТА динатриева сол дихидрат
Ледена оцетна киселина
Полисорбат 20 (E432)
Натриев ацетат трихидрат
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

18 месеца

Приготвена спринцовка

Приготвените спринцовки трябва да се приложат незабавно. Ако незабавно приложение не е възможно, времето за съхранение в периода на използване на приготвената спринцовка не

трябва да бъде повече от 20 часа на 2°C - 8°C или на стайна температура (15°C - 30°C). Изхвърлете я, ако не е използвана след 20 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

3 ml инжекционен разтвор във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка, запечатан с алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 30 mg теклистамаб (10 mg/ml). Опаковка от 1 флакон.

1,7 ml инжекционен разтвор във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка, запечатана с алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 153 mg теклистамаб (90 mg/ml). Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Много е важно указанията за приготвяне и приложение, предоставени в този раздел, да се спазват стриктно, за да се сведат до минимум потенциални грешки при прилагане на TECVAYLI 10 mg/ml и TECVAYLI 90 mg/ml флакони.

TECVAYLI трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция. Не прилагайте TECVAYLI интравенозно.

TECVAYLI трябва да се прилага от медицински специалист, при наличие на достатъчно обучен медицински персонал и подходящо медицинско оборудване за овладяване на тежки реакции, включително синдром на освобождаване на цитокини (вж. точка 4.4).

TECVAYLI 10 mg/ml и TECVAYLI 90 mg/ml флакони са само за еднократна употреба.

TECVAYLI флакони с различни концентрации не трябва да се комбинират за постигане на поддържащата доза.

При приготвянето и прилагането на TECVAYLI трябва да се използва асептична техника.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне на TECVAYLI

- Проверете предписаната доза за всяка инжекция TECVAYLI. За да се сведат до минимум грешките, използвайте следните таблици за приготвяне на инжекция TECVAYLI.
 - Използвайте Таблица 9, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за стъпаловидно повишаване на дозата 1, като използвате TECVAYLI 10 mg/ml флакон.

Таблица 9: Инжекционни обеми за TECVAYLI (10 mg/ml) при стъпаловидно повишаване на дозата 1 (0,06 mg/kg)

Стъпаловидно повишаване на дозата 1 (0,06 mg/kg)	Телесно тегло (kg)	Обща доза (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон=3 ml)
	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

- Използвайте Таблица 10, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за стъпаловидно повишаване на дозата 2, като използвате TECVAYLI 10 mg/ml флакон.

Таблица 10: Инжекционни обеми на TECVAYLI (10 mg/ml) при стъпаловидно повишаване на дозата 2 (0,3 mg/kg)

Стъпаловидно повишаване на дозата 2 (0,3 mg/kg)	Телесно тегло (kg)	Обща доза (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон=3 ml)
	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

- Използвайте Таблица 11, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за поддържащата доза, като използвате TECVAYLI 90 mg/ml флакон.

Таблица 11: Инжекционни обеми на TECVAYLI (90 mg/ml) за поддържаща доза (1,5 mg/kg)

Поддържаща доза (1,5 mg/kg)	Телесно тегло (kg)	Обща доза (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон=1,7 ml)
	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

- Извадете подходящия флакон TECVAYLI от хладилника (2°C – 8°C) и го темперирайте до стайна температура (15°C – 30°C), както е необходимо, в продължение на най-малко 15 минути. Не затопляйте TECVAYLI по никакъв друг начин.
- След като се темперира, внимателно завъртете флакона за около 10 секунди, за да се смеси. Да не се разклаща.
- Изтеглете необходимия инжекционен обем TECVAYLI от флакона(ите) в спринцовка с подходящ размер, като използвате игла за прехвърляне.
 - Инжекционният обем не трябва да надхвърля 2,0 ml. Разделете дозите над 2,0 ml по равно в няколко спринцовки.
- TECVAYLI е съвместим с инжекционни игли от неръждаема стомана и със спринцовки от полипропилен и поликарбонат.
- Заменете иглата за прехвърляне с инжекционна игла с подходящ размер.
- Преди приложението проверете визуално TECVAYLI за частици и промяна на цвета. Не използвайте, ако разтворът е с променен цвят или мътен, или при наличие на чужди частици.
 - TECVAYLI инжекционен разтвор е безцветен до светложълт.

Приложение на TECVAYLI

- Инжектирайте необходимия обем TECVAYLI в подкожната тъкан на корема (предпочитано място на инжектиране). Алтернативно TECVAYLI може да се инжектира в подкожната тъкан на други места (напр. бедрото). Ако са необходими няколко инжекции TECVAYLI, те трябва да бъдат най-малко на 2 cm разстояние.
- Не инжектирайте в татуировки или белези или участъци, където кожата е зачервена, насинена, болезнена, уплътнена или с нарушена цялост.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 август 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2023

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Janssen Sciences Ирландия UC
Barnahely,
Ringaskiddy, Co. Cork
Ирландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1,8,2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която ТЕСВАУЛІ е на пазара, всички пациенти/обгрижващи ги лица, които се очаква да използват теклистамаб, ще имат достъп до/ще са снабдени с Карта на пациента, която да информира пациентите и да обяснява рисковете от CRS и неврологичната токсичност, включително ICANS. В Картата на пациента трябва да бъде включено и предупреждение за медицинските специалисти, лекуващи пациента, че той/тя получава теклистамаб.

Картата на пациента трябва да съдържа следната основна информация:

- Описание на основните признаци и симптоми на CRS и неврологичната токсичност, включително ICANS
- Информация кога да се търси спешна помощ от медицински специалист или да се извика бърза помощ при поява на признаци и симптоми на CRS или неврологична токсичност, включително ICANS
- Информация за контакт на предписващия лекар

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърди ефикасността и безопасността на теклистамаб, показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко три предходни терапии, включващи имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антитяло, и показват прогресия на заболяването по време на последната терапия, ПРУ ще подаде резултатите от проучване 64007957ММУ3001, рандомизирано проучване фаза 3, сравняващо теклистамаб в комбинация с даратумумаб s.c. спрямо даратумумаб s.c., помалидомид и дексаметазон (DPd) или даратумумаб s.c., бортезомиб и дексаметазон (DVd) при участници с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом	м. март 2028 г.
За да се характеризира допълнително продължителността на отговора и дългосрочната безопасност при пациенти с мултиплен миелом, които са лекувани преди това с ≥ 3 предходни линии на терапия, включващи имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антитяло, ПРУ ще подаде окончателен доклад от проучване 64007957ММУ1001, открито проучване фаза 1/2, за първи път при хора, с повишаване на дозата, на теклистамаб, хуманизирано ВСМА x CD3 биспецифично антитяло, при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом	м. декември 2028 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕСВАУЛИ 10 mg/ml инжекционен разтвор
теклистамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон от 3 ml съдържа 30 mg теклистамаб (10 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ЕДТА динатриева сол дихидрат, ледена оцетна киселина, полисорбат 20, натриев ацетат трихидрат, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон, 30 mg/3 ml

Доза за стъпаловидно повишаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1675/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ТЕСВАУЛИ 10 mg/ml инжекция
теклистамаб
теклистамаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 mg/3 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕСВАУЛИ 90 mg/ml инжекционен разтвор
теклистамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон от 1,7 ml съдържа 153 mg теклистамаб (90 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ЕДТА динатриева сол дихидрат, ледена оцетна киселина, полисорбат 20, натриев ацетат трихидрат, захароза, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон, 153 mg/1,7 ml
Поддържаща доза

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1675/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ТЕСВАУЛИ 90 mg/ml инжекция
теклистамаб
теклистамаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

153 mg/1,7 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

TECVAYLI 10 mg/ml инжекционен разтвор TECVAYLI 90 mg/ml инжекционен разтвор

теклистамаб (teclistamab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява TECVAYLI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи TECVAYLI
3. Как се прилага TECVAYLI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява TECVAYLI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява TECVAYLI и за какво се използва

TECVAYLI е противораково лекарство, което съдържа активното вещество теклистамаб и се използва за лечение на възрастни с вид рак на костния мозък, наречен мултиплен миелом. Той се използва при пациенти, които са имали най-малко три други видове лечение, които не са подействали или вече не действат.

Как действа TECVAYLI

TECVAYLI е антитяло, което представлява вид протеин. Той е създаден така, че да разпознава и да се прикрепя към специфични мишени в организма. TECVAYLI се прицелва в В-клетъчния матurationен антиген (BCMA), който се намира върху раковите клетки на мултипления миелом, и клъстера на диференциация 3 (CD3), който се намира върху така наречените „Т клетки“ на Вашата имунната система. Това лекарство действа, като се прикрепя към тези клетки и ги събира заедно, така че имунната система може да разруши раковите клетки на мултипления миелом.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи TECVAYLI

Не трябва да Ви се прилага TECVAYLI, ако сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Ако не сте сигурни дали сте алергични, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи TECVAYLI.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи TECVAYLI, ако сте имали инсулт или гърч в рамките на последните 6 месеца.

TECVAYLI и ваксини

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи TECVAYLI, ако сте ваксинирани наскоро или ще трябва да се ваксинирате.

Не трябва да получавате живи ваксини от четири седмици преди до четири седмици след като сте лекувани с TECVAYLI.

Изследвания и прегледи

Преди да Ви се приложи TECVAYLI, Вашият лекар ще провери кръвната Ви картина за признаци на инфекция. Ако имате инфекция, тя ще се лекува, преди да започнете TECVAYLI. Вашият лекар ще провери също и дали сте бременна или кърмите.

По време на лечение с TECVAYLI Вашият лекар ще Ви наблюдава за нежелани реакции. Вашият лекар редовно ще проверява кръвната Ви картина, тъй като броят на кръвните клетки и количеството на някои вещества в кръвта може да се намали.

Внимавайте за сериозни нежелани реакции.

Кажете веднага на Вашия лекар или на медицинска сестра, ако получите нещо от следните:

- Признаци на състояние, известно като „синдром на освобождаване на цитокини“ (CRS). Синдромът на освобождаване на цитокини е сериозна имунна реакция със симптоми като повишена температура, студени тръпки, гадене, главоболие, ускорен пулс, усещане за замаяване и затруднено дишане.
- Ефекти върху нервната система. Симптомите включват усещане за обърканост, усещане за намалена концентрация, сънливост или затруднено писане и/или говорене. Някои от тях може да бъдат признаци на сериозна имунна реакция, наречена „синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки“.
- Признаци и симптоми на инфекция.

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от горните признаци.

Деца и юноши

Не давайте TECVAYLI на деца или младежи под 18-годишна възраст, защото не е известно как ще им се отрази това лекарство.

Други лекарства и TECVAYLI

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, получени без рецепта, и билкови лекарства.

Бременност и кърмене

Не е известно дали TECVAYLI засяга все още нероденото бебе или дали преминава в кърмата.

Бременност – информация за жени

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра преди да Ви се приложи TECVAYLI, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Ако забременеете по време на лечението с това лекарство, кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра.

Бременност – информация за мъже

Ако Вашата партньорка забременее, докато получавате това лекарство, кажете веднага на Вашия лекар.

Контрацепция - информация за жени, които могат да забременеят

Ако можете да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 5 месеца след спиране на лечението с TECVAYLI.

Контрацепция - информация за мъже

Ако Вашата партньорка може да забременее, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението с TECVAYLI и в продължение на 3 месеца след спирането му.

Кърмене

Вие и Вашият лекар ще решите дали ползата от кърменето е по-голяма от риска за Вашето бебе. Ако Вие и Вашият лекар решите да спрете прилагането на това лекарство, не трябва да кърмите в продължение на 5 месеца след спиране на лечението.

Шофиране и работа с машини

Някои хора може да се чувстват уморени, замаяни или объркани, докато приемат TECVAYLI. Не шофирайте и не работете с инструменти или тежки машини, и не правете неща, които могат да Ви поставят в опасност, най-малко 48 часа след получаване на третата доза TECVAYLI или според указанията на Вашия лекар.

TECVAYLI съдържа натрий

TECVAYLI съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага TECVAYLI

Какво количество се прилага

Вашият лекар ще определи дозата TECVAYLI. Дозата ще зависи от телесното Ви тегло. Първите две дози ще бъдат по-ниски.

TECVAYLI се прилага по следния начин:

- Ще получите 0,06 mg за всеки килограм телесно тегло за първата си доза.
- Ще получите 0,3 mg за всеки килограм телесно тегло като втора доза след 2-7 дни.
- След това ще получите поддържаща доза 1,5 mg за всеки килограм телесно тегло 2-7 дни след втората Ви доза.
- След това ще продължите да получавате поддържаща доза веднъж седмично, докато имате полза от TECVAYLI.

Ако продължавате да имате полза от TECVAYLI след 6 месеца, Вашият лекар може да реши, че ще получавате поддържаща доза на всеки две седмици.

Вашият лекар ще Ви наблюдава за нежелани реакции след всяка от първите Ви три дози. Той/тя ще прави това в продължение на 2 дни след всяка доза.

Трябва да бъдете близо до медицинско заведение след първите три дози в случай, че получите нежелани реакции.

Как се прилага лекарството

TECVAYLI ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра като инжекция под кожата (подкожна инжекция). Тя се прилага в областта на корема или бедрото.

Други лекарства, прилагани по време на лечение с TECVAYLI

Един до три часа преди всяка от първите три дози TECVAYLI ще Ви се прилагат лекарства, които спомагат за намаляване на вероятността от нежелани реакции като синдром на освобождаване на цитокини. Те може да включват:

- лекарства за намаляване на риска от алергична реакция (антихистамини)
- лекарства за намаляване на риска от възпаление (кортикостероиди)

- лекарства за намаляване на риска от повишена температура (като парацетамол)

Тези лекарства може да Ви се приложат и при по-късни дози ТЕСВАЙЛИ въз основа на наличие на някои симптоми.

Може също да Ви се приложат допълнителни лекарства въз основа на наличие на някои симптоми или на Вашата анамнеза.

Ако Ви се приложи повече от необходимата доза ТЕСВАЙЛИ

Това лекарство ще Ви се прилага от Вашия лекар или медицинска сестра и няма вероятност да получите твърде голямо количество. В случай че Ви се приложи твърде голямо количество (предозиране), Вашият лекар ще Ви прегледа за нежелани реакции.

Ако пропуснете назначен час за приложение на ТЕСВАЙЛИ

Много е важно да спазвате всички назначени часове. Ако пропуснете час, насрочете си друг час възможно най-скоро.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Трябва да получите медицинска помощ веднага, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции, които може да са тежки и да бъдат фатални.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- сериозна имунна реакция (синдром на освобождаване на цитокини), която може да причини повишена температура, студени тръпки, гадене, главоболие, ускорен пулс, усещане за замаяване и затруднено дишане
- ниско ниво на антитела, наречени „имуноглобулини“, в кръвта (хипогамаглобулинемия), което може да повиши вероятността от настъпване на инфекции
- ниски нива на един вид бели кръвни клетки (неутропения)
- инфекция, която може да включва повишена температура, студени тръпки, треперене, кашлица, недостиг на въздух, учестено дишане и ускорен пулс

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Ефекти върху нервната система. Те може да бъдат признаци на сериозна имунна реакция, наречена „синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки“. Някои от тези симптоми са:
 - усещане за обърканост
 - усещане за намалена концентрация
 - затруднено писане
 - затруднено говорене
 - сънливост
 - загуба на способност за извършване на умели движения и жестове (въпреки наличието на физическа способност и желание да ги изпълнявате)

Кажете на Вашия лекар веднага, ако забележите някоя от изброените сериозни нежелани реакции по-горе.

Други нежелани реакции

Другите нежелани реакции са изброени по-долу. Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от тези нежелани реакции.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- белодробна инфекция (пневмония)
- COVID-19 инфекция, причинена от вирус, наречен коронавирус (SARS-CoV-2)
- инфекция на носа, синусите или гърлото (инфекция на горните дихателни пътища)
- ниски нива на червените кръвни клетки (анемия)
- ниски нива на тромбоцитите в кръвта (клетки, които спомагат за съсирването на кръвта, тромбоцитопения)
- нисък брой бели кръвни клетки (левкопения)
- ниски нива на един вид бели кръвни клетки (лимфопения)
- ниско ниво на фосфати, магнезий или калий в кръвта (хипофосфатемия, хипомагнезиемия или хипокалиемия)
- повишено ниво на калций (хиперкалциемия)
- повишена алкална фосфатаза в кръвта
- намален апетит
- гадене, диария, запек, повръщане
- главоболие
- увреждане на нерв, което може да причини мравучкане, изтръпване, болка или загуба на усет за болка
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кръвене, което може да бъде силно (кръвоизлив)
- кашлица
- недостиг на въздух (диспнея)
- повишена температура
- усещане за силна умора
- болка или мускулни болки
- подуване на дланите, глезените или стъпалата (оток)
- кожни реакции на или близо до мястото на инжектиране, включително зачервяване на кожата, сърбеж, подуване, болка, насиняване, обрив, кръвене

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- тежка инфекция на целия организъм (сепсис)
- кожна инфекция, която причинява зачервяване (целулит)
- нисък брой на един вид бели кръвни клетки, с повишена температура (фебрилна неутропения)
- ниски нива на фибриноген, вид протеин в кръвта, който пречи на образуването на кръвни съсиреци
- промяна в мозъчната функция (енцефалопатия)
- ниско ниво на алций или натрий в кръвта (хипокалциемия или хипонатриемия)
- високо ниво на калий в кръвта (хиперкалиемия)
- ниско ниво на албумин в кръвта (хипоалбуминемия)
- ниско ниво на кислород в кръвта (хипоксия)
- повишено ниво на гама глутамилтрансфераза в кръвта
- повишено ниво на чернодробни ензими трансаминази в кръвта
- повишено ниво на креатинин в кръвта
- повишено ниво на амилаза в кръвта (хиперамилаземия)
- повишено ниво на липаза в кръвта (хиперлипаземия)
- кръвни изследвания, които може да показват, че е необходимо повече време за съсирване на кръвта (повишено INR и удължаване на PTT)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате TECVAYLI

TECVAYLI ще се съхранява в болницата или в клиниката от Вашия лекар.

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият медицински специалист ще изхвърли лекарствата, които вече не се използват. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа TECVAYLI

- Активното вещество е теклистамаб. TECVAYLI се предлага с две количества на активното вещество:
 - 10 mg/ml – един флакон от 3 ml съдържа 30 mg теклистамаб
 - 90 mg/ml – един флакон от 1,7 ml съдържа 153 mg теклистамаб
- Другите съставки са ЕДТА динатриева сол дихидрат, ледена оцетна киселина, полисорбат 20, натриев ацетат трихидрат, захароза, вода за инжекции (вижте „TECVAYLI съдържа натрий“ в точка 2).

Как изглежда TECVAYLI и какво съдържа опаковката

TECVAYLI е инжекционен разтвор (инжекция) и представлява безцветна до светложълта течност.

TECVAYLI се доставя в картонена опаковка, съдържаща 1 стъклен флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Белгия

Производител

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

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

España

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

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800,688,777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката 12/2023

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Много е важно стриктно да се спазват указанията за приготвяне и приложение, предоставени в тази точка, за да се сведат до минимум потенциални грешки при прилагане на TECVAYLI 10 mg/ml и TECVAYLI 90 mg/ml флакони.

TECVAYLI трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция. Не прилагайте TECVAYLI интравенозно.

TECVAYLI трябва да се прилага от медицински специалист, при наличие на достатъчно обучен медицински персонал и подходящо медицинско оборудване за овладяване на тежки реакции, включително синдром на освобождаване на цитокини.

TECVAYLI 10 mg/ml и TECVAYLI 90 mg/ml флакони са само за еднократна употреба.

TECVAYLI флакони с различни концентрации не трябва да се комбинират за достигане на поддържащата доза.

При приготвянето и прилагането на TECVAYLI трябва да се използва асептична техника.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне на TECVAYLI

- Проверете предписаната доза за всяка инжекция с TECVAYLI. За да се сведат до минимум грешките, използвайте следните таблици за приготвяне на инжекция с TECVAYLI.
 - Използвайте Таблица 1, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за стъпаловидно повишаване на дозата 1, като използвате TECVAYLI 10 mg/ml флакон.

Таблица 1: Инжекционни обеми за TECVAYLI (10 mg/ml) при стъпаловидно повишаване на дозата 1 (0,06 mg/kg)

	Телесно тегло (kg)	Обща доза (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон=3 ml)
Стъпаловидно повишаване на дозата 1 (0,06 mg/kg)	35-39	2,2	0,22	1
	40-44	2,5	0,25	1
	45-49	2,8	0,28	1
	50-59	3,3	0,33	1
	60-69	3,9	0,39	1
	70-79	4,5	0,45	1
	80-89	5,1	0,51	1
	90-99	5,7	0,57	1
	100-109	6,3	0,63	1
	110-119	6,9	0,69	1
	120-129	7,5	0,75	1
	130-139	8,1	0,81	1
	140-149	8,7	0,87	1
	150-160	9,3	0,93	1

- Използвайте Таблица 2, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за стъпаловидно повишаване на дозата 2, като използвате TECVAYLI 10 mg/ml флакон.

Таблица 2: Инжекционни обеми на TECVAYLI (10 mg/ml) при стъпаловидно повишаване на дозата 2 (0,3 mg/kg)

Стъпаловидно повишаване на дозата 2 (0,3 mg/kg)	Телесно тегло (kg)	Обща доза (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон=3 ml)
	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

- Използвайте Таблица 3, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за поддържащата доза, като използвате TECVAYLI 90 mg/ml флакон.

Таблица 3: Инжекционни обеми на TECVAYLI (90 mg/ml) за поддържаща доза (1,5 mg/kg)

Поддържаща доза (1,5 mg/kg)	Телесно тегло (kg)	Обща доза (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон=1,7 ml)
	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

- Извадете подходящия флакон TECVAYLI от хладилника (2°C – 8°C) и го темперирайте до стайна температура (15°C – 30°C), както е необходимо в продължение на най-малко 15 минути. Не затопляйте TECVAYLI по никакъв друг начин.
- След като се темперира, внимателно завъртете флакона за около 10 секунди, за да се смеси. Да не се разклаща.
- Изтеглете необходимия инжекционен обем TECVAYLI от флакона(ите) в спринцовка с подходящ размер, като използвате игла за прехвърляне.
 - Инжекционният обем не трябва да надхвърля 2,0 ml. Разделете дозите над 2,0 ml по равно в няколко спринцовки.
- TECVAYLI е съвместим с инжекционни игли от неръждаема стомана и със спринцовка от полипропилен и поликарбонат.
- Заменете за прехвърляне с инжекционна игла с подходящ размер.

- Преди приложението проверете визуално TECVAYLI за частици и промяна на цвета. Не използвайте, ако разтворът е с променен цвят или мътен или при наличие на чужди частици.
 - TECVAYLI инжекционен разтвор е безцветен до светложълт.

Приложение на TECVAYLI

- Инжектирайте необходимия обем TECVAYLI в подкожната тъкан на корема (предпочитано място на инжектиране). Алтернативно TECVAYLI може да се инжектира в подкожната тъкан на други места (напр. бедрото). Ако са необходими няколко инжекции TECVAYLI, те трябва да бъдат на най-малко 2 cm. разстояние.
- Не инжектирайте в татуировки или белези или в участъци, където кожата е зачервена, насинена, болезнена, уплътнена или с нарушена цялост.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за теклистамаб, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*) от клинични проучвания и спонтанни съобщения, включващи нови симптоми на ICANS и в 6 случая ICANS от степен 3 и по-висока с тясна времева връзка, и с оглед на факта, че ICANS е вече известна нежелана реакция на теклистамаб, докладчикът на PRAC счита, че причинно-следствената връзка между теклистамаб и новите симптоми на ICANS степен 3 и по-висока ICANS най-малкото е възможно да съществува.

Докладчикът на PRAC заключава, че информацията за продуктите, съдържащи теклистамаб, трябва да бъде съответно изменена.

След като прегледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения на PRAC и основанията за препоръката.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за теклистамаб CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) теклистамаб, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.