

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TECVAYLI 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
TECVAYLI 90 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TECVAYLI 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Jedna fiolka o pojemności 3 ml zawiera 30 mg teklistamabu (*Teclistamabum*) (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Jedna fiolka o pojemności 1,7 ml zawiera 153 mg teklistamabu (*Teclistamabum*) (90 mg/ml).

Teklistamab jest humanizowaną immunoglobuliną G4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA), przeciwciałem bispecyficznym, skierowanym przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (ang. *B cell maturation antigen*, BCMA) i receptorom CD3, wytwarzanym w linii komórkowej ssaków (jajnik chomika chińskiego [CHO]) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego, o pH 5,2 i osmolarności około 296 mOsm/l (roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml) i około 357 mOsm/l (roztwór do wstrzykiwań 90 mg/ml).

4. DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania terapeutyczne

Produkt TECVAYLI jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem TECVAYLI powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Produkt TECVAYLI powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia, któremu towarzyszy odpowiednio przeszkolony personel medyczny, i dysponującego odpowiednim sprzętem medycznym, umożliwiającym opanowanie ciężkich reakcji, w tym zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Produkty lecznicze stosowane w premedykacji należy podawać przed każdą dawką produktu TECVAYLI w schemacie stopniowego zwiększania dawki (patrz poniżej).

Schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI nie powinien być stosowany u pacjentów z czynnym zakażeniem (patrz tabela 3 i punkt 4.4).

Zalecany schemat dawkowania

Zalecany schemat dawkowania produktu TECVAYLI przedstawiono w tabeli 1. Zalecane dawki produktu TECVAYLI to 1,5 mg/kg mc., wstrzykiwane podskórnie (sc.) raz w tygodniu, poprzedzone kolejnymi dawkami startowymi 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg mc. U pacjentów, którzy mieli pełną odpowiedź lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy, można rozważyć zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg sc. co dwa tygodnie (patrz punkt 5.1).

Leczenie produktem TECVAYLI należy rozpoczynać zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, podanym w tabeli 1, aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zespołu uwalniania cytokin. Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin należy poinstruować pacjentów, aby pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej i codziennie przez 48 godzin po podaniu wszystkich dawek w ramach schematu stopniowania dawkowania produktu TECVAYLI celem monitorowania pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych (patrz punkt 4.4).

Nieprzestrzeganie zalecanych dawek lub schematu dawkowania przy rozpoczynaniu terapii lub ponownym rozpoczynaniu terapii po opóźnieniu podania dawki może spowodować zwiększenie częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych związanych z mechanizmem działania, zwłaszcza zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4.4).

Tabela 1: Schemat dawkowania produktu TECVAYLI

Schemat dawkowania	Dzień	Dawka ^a	
Wszyscy pacjenci			
Schemat stopniowego zwiększania dawki^b	Dzień 1.	Dawka startowa 1	0,06 mg/kg sc. dawka jednorazowa
	Dzień 3. ^c	Dawka startowa 2	0,3 mg/kg sc. dawka jednorazowa
	Dzień 5. ^d	Pierwsza dawka podtrzymująca	1,5 mg/kg sc. dawka jednorazowa
Cotygodniowy schemat dawkowania^b	Jeden tydzień po pierwszej dawce podtrzymującej, a następnie co tydzień ^e	Kolejne dawki podtrzymujące	1,5 mg/kg sc. raz w tygodniu
Pacjenci, którzy mieli pełną odpowiedź lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy			
Schemat dawkowania co dwa tygodnie^b	Rozważyć zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg sc. co dwa tygodnie.		

^a Dawka opiera się na rzeczywistej masie ciała i powinna być podawana podskórnie.

^b Zalecenia dotyczące ponownego rozpoczynania podawania produktu TECVAYLI po opóźnieniu podawania dawek - patrz tabela 2.

^c Dawka startowa 2 może być podana od dwóch do siedmiu dni po podaniu dawki startowej 1.

^d Pierwsza dawka podtrzymująca może być podana od dwóch do siedmiu dni po podaniu dawki startowej 2. To jest pierwsza pełna dawka podtrzymująca (1,5 mg/kg).

^e Należy zachować co najmniej pięciodniowy odstęp pomiędzy cotygodniowymi dawkami podtrzymującymi.

W tabelach 9, 10 i 11 określono dawkowanie w oparciu o wcześniej ustalone zakresy wagowe (patrz punkt 6.6).

Czas trwania leczenia

Pacjenci powinni być leczeni produktem TECVAYLI do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Produkty lecznicze stosowane w premedykacji

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (patrz punkty 4.4 i 4.8), na 1 do 3 godzin przed każdą dawką produktu TECVAYLI w schemacie stopniowego zwiększania dawki (patrz tabela 1) należy podać następujące produkty lecznicze w premedykacji.

- Kortykosteroid (doustny lub dożylny deksametazon w dawce 16 mg)
- Leki przeciwhistaminowe (difenhydramina doustnie lub dożylnie w dawce 50 mg lub odpowiednik)
- Leki przeciwgorączkowe (paracetamol doustnie lub dożylnie w dawce 650-1000 mg lub odpowiednik)

Podanie produktów leczniczych stosowanych w premedykacji może być również wymagane przed podaniem kolejnych dawek produktu TECVAYLI u następujących pacjentów:

- Pacjenci, którzy powtarzają dawki w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI z powodu opóźnienia podania dawki (tabela 2), lub
- Pacjenci, u których wystąpił CRS po podaniu poprzedniej dawki (tabela 3).

Zapobieganie reaktywacji wirusa półpaśca (Herpes zoster)

Przed rozpoczęciem leczenia produktem TECVAYLI należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w celu zapobiegania reaktywacji wirusa półpaśca, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Ponowne rozpoczęcie podawania produktu TECVAYLI po opóźnieniu podania dawki

W przypadku opóźnienia podania dawki produktu TECVAYLI, leczenie należy ponownie rozpocząć zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 2 i wznowić podawanie produktu TECVAYLI zgodnie ze schematem dawkowania (patrz tabela 1). Produkty lecznicze stosowane przed leczeniem należy podawać zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 2. Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani (patrz punkt 4.2).

Tabela 2: Zalecenia dotyczące ponownego rozpoczynania terapii produktem TECVAYLI po opóźnieniu podania dawki

Ostatnia podana dawka	Czas opóźnienia od ostatniej podanej dawki	Działanie
Dawka startowa 1	Więcej niż 7 dni	Ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI od dawki startowej 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Dawka startowa 2	8 dni do 28 dni	Powtórzyć dawkę startową 2 (0,3 mg/kg) ^a i kontynuować schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI.
	Więcej niż 28 dni	Ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI od dawki startowej 1 (0,06 mg/kg) ^a .

Wszelkie dawki podtrzymujące	8 dni do 62 dni	Należy kontynuować podawanie produktu TECVAYLI zgodnie z ostatnią dawką podtrzymującą i schematem (1,5 mg/kg raz w tygodniu lub 1,5 mg/kg co dwa tygodnie).
	63 dni do 111 dni	Ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI od dawki startowej 2 (0,3 mg/kg) ^a .
	Więcej niż 111 dni	Ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI od dawki startowej 1 (0,06 mg/kg) ^a .

^a Przed podaniem dawki produktu TECVAYLI należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji, a pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani.

Modyfikacje dawki

Leczenie produktem TECVAYLI należy rozpoczynać zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki przedstawionym w tabeli 1.

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu TECVAYLI.

Opóźnienie podania dawki może być konieczne w celu opanowania toksyczności związanej z produktem TECVAYLI (patrz punkt 4.4). Zalecenia dotyczące ponownego rozpoczęcia stosowania produktu TECVAYLI po opóźnieniu podania dawki przedstawiono w tabeli 2.

Zalecane działania po wystąpieniu działań niepożądanych po podaniu produktu TECVAYLI wymieniono w tabeli 3.

Tabela 3: Zalecane działania podejmowane w przypadku wystąpienia działań niepożądanych po podaniu produktu TECVAYLI

Działania niepożądane	Stopień	Działania
Zespół uwalniania cytokin ^a (patrz punkt 4.4)	Stopień 1. • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ^b	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Postępowanie w przypadku zespołu uwalniania cytokin - patrz tabela 4. Przed podaniem kolejnej dawki produktu TECVAYLI należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji.

	<p>Stopień 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ z: <ul style="list-style-type: none"> • Niedociśnieniem tętniczym reagującym na płyny i niewymagającym stosowania leków wazopresyjnych, lub • Zapotrzebowaniem na tlen z kaniuli nosowej o małym przepływie^c lub przedmuchu <p>Stopień 3. (czas trwania: mniej niż 48 godzin)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ z: <ul style="list-style-type: none"> • Niedociśnieniem tętniczym wymagającym zastosowania jednego wazopresora z wazopresyną lub bez wazopresyny, lub • Zapotrzebowaniem na tlen z kaniuli nosowej o dużym przepływie^c, maski twarzowej, maski bezoddechowej lub maski Venturiego. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu ustąpienia działań niepożądanych. • Postępowanie w przypadku zespołu uwalniania cytokin - patrz tabela 4. • Przed podaniem kolejnej dawki produktu TECVAYLI należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji. • Należy monitorować pacjenta codziennie przez 48 godzin po podaniu kolejnej dawki produktu TECVAYLI. Należy poinstruować pacjentów, aby podczas codziennego monitorowania pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej.
	<p>Stopień 3. (nawracające lub czas trwania: ponad 48 godzin)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ z: <ul style="list-style-type: none"> • Niedociśnieniem tętniczym wymagającym zastosowania jednego wazopresora z wazopresyną lub bez wazopresyny, lub • Zapotrzebowaniem na tlen z kaniuli nosowej o dużym przepływie^c, maski twarzowej, maski bezoddechowej lub maski Venturiego. <p>Stopień 4.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ z: <ul style="list-style-type: none"> • Niedociśnieniem wymagającym stosowania wielu leków wazopresyjnych (z wyjątkiem wazopresyny), lub • Zapotrzebowaniem na podawanie tlenu z dodatnim ciśnieniem (np. ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych [CPAP], dwupoziomowego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych [BiPAP], intubacji i wentylacji mechanicznej). 	<ul style="list-style-type: none"> • Trwale przerwać leczenie produktem TECVAYLI. • Postępowanie w przypadku zespołu uwalniania cytokin - patrz tabela 4.

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS</i>) ^d (patrz punkt 4.4)	Stopień 1.	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Postępowanie w przypadku zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, patrz tabela 5.
	Stopień 2. Stopień 3. (pierwsze wystąpienie)	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Postępowanie w przypadku zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, patrz tabela 5. Należy monitorować pacjenta codziennie przez 48 godzin po podaniu kolejnej dawki produktu TECVAYLI. Należy poinstruować pacjentów, aby podczas codziennego monitorowania pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej.
	Stopień 3. (nawrót) Stopień 4.	<ul style="list-style-type: none"> Trwale odstawić leczenie produktem TECVAYLI. Postępowanie w przypadku zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, patrz tabela 5.
Zakażenia (patrz punkt 4.4)	Wszystkie stopnie	<ul style="list-style-type: none"> Nie należy podawać produktu TECVAYLI w schemacie stopniowego zwiększania dawki u pacjentów z aktywnym zakażeniem. Schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI można kontynuować po ustąpieniu czynnego zakażenia.
	Stopień 3. Stopień 4.	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać podawanie kolejnych dawek podtrzymujących produktu TECVAYLI (tj. dawek podawanych po schemacie stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI) do czasu, aż zakażenie osiągnie stopień 2. lub mniejszy.
Toksyczność hematologiczna (patrz punkty 4.4 i 4.8)	Bezwzględna liczba neutrofilów mniejsza niż $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu, gdy bezwzględna liczba neutrofilów będzie wynosiła $0,5 \times 10^9/l$ lub więcej.
	Gorączka neutropeniczna	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu, gdy bezwzględna liczba neutrofilów wynosi $1,0 \times 10^9 /l$ lub jest większa i gdy ustąpi gorączka.
	Stężenie hemoglobiny mniejsze niż 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu osiągnięcia stężenia hemoglobiny do 8 g/dl lub wyższego.
	Liczba płytek krwi mniejsza niż 25 000/ μ l Liczba płytek krwi między 25 000/ μ l a 50 000/ μ L z krwawieniem	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu, gdy liczba płytek krwi będzie wynosiła 25 000/μl lub więcej i nie będzie oznak krwawienia.

Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.8) ^e	Stopień 3. Stopień 4.	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu zmniejszenia nasilenia działania niepożądanego do stopnia 2. lub niższego.
---	--------------------------	---

- ^a Na podstawie klasyfikacji American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) dla CRS (Lee i wsp. 2019).
- ^b Przypisane do CRS. Gorączka nie zawsze musi występować jednocześnie z niedociśnieniem lub hipoksją, ponieważ może być maskowana przez interwencje, takie jak leki przeciwgorączkowe lub terapia antycytokinowa (np. tocilizumab lub kortykosteroidy).
- ^c Kaniula nosowa o małym przepływie - ≤ 6 l/min, a kaniula nosowa o dużym przepływie - >6 l/min.
- ^d W oparciu o klasyfikację ASTCT dla ICANS.
- ^e Na podstawie National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), wersja 4.03.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie ma adekwatnych zastosowań produktu leczniczego TECVAYLI u dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt TECVAYLI jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych.

Instrukcje dotyczące postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące użytkowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

U pacjentów otrzymujących produkt TECVAYLI może wystąpić zespół uwalniania cytokin, w tym reakcje zagrażające życiu lub śmiertelne.

Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować gorączkę, niedotlenienie, dreszcze, niedociśnienie, tachykardię, ból głowy i podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, ale nie są do nich ograniczone. Potencjalnie zagrażające życiu powikłania CRS mogą obejmować zaburzenia czynności serca, zespół zaburzeń oddechowych u dorosłych, toksyczność neurologiczną, niewydolność nerek i (lub) wątroby oraz rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC).

Leczenie należy rozpocząć zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS. Przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego TECVAYLI należy zastosować produkty lecznicze w premedykacji (kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS (patrz punkt 4.2).

Poniższych pacjentów należy poinstruować, aby pozostali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej i codziennie przez 48 godzin ich monitorować:

- Pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI (pod kątem CRS).
- Pacjentów, którzy otrzymali produkt TECVAYLI po wystąpieniu CRS stopnia 2 lub wyższego.

Pacjentom, u których wystąpił CRS po poprzedniej dawce, należy podać produkty lecznicze w premedykacji przed podaniem kolejnej dawki produktu TECVAYLI.

Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy zwrócić się o pomoc lekarską. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów CRS, pacjenci powinni zostać natychmiast poddani ocenie czy nie wymagają hospitalizacji. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od stopnia ciężkości, jak wskazano w tabeli 4 poniżej. Stosowanie szpikowych czynników wzrostu, w szczególności czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF), może potencjalnie nasilić objawy CRS i należy ich unikać podczas CRS. Leczenie produktem leczniczym TECVAYLI należy wstrzymać do czasu ustąpienia CRS, jak wskazano w tabeli 3 (patrz punkt 4.2).

Postępowanie w zespole uwalniania cytokin

CRS należy rozpoznawać na podstawie obrazu klinicznego. Pacjentów należy oceniać i leczyć pod kątem innych przyczyn gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia.

Jeśli podejrzewa się CRS, należy wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu ustąpienia działań niepożądanych (patrz tabela 3). CRS należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli 4. W razie potrzeby należy zastosować leczenie podtrzymujące CRS (w tym, ale nie wyłącznie, leki przeciwgorączkowe, dożylnie podawanie płynów, wazopresory, suplementacja tlenu itp.) Należy rozważyć wykonanie badań laboratoryjnych w celu monitorowania rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), parametrów hematologicznych, a także czynności płuc, serca, nerek i wątroby.

Tabela 4: Zalecenia dotyczące postępowania w zespole uwalniania cytokin z zastosowaniem tocilizumabu i kortykosteroidów

Stopień ^c	Występujące objawy	Tocilizumab ^a	Kortykosteroidy ^b
Stopień 1.	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^c$	Można wziąć pod uwagę	Nie dotyczy
Stopień 2.	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^c$ z: <ul style="list-style-type: none"> Niedociśnieniem tętniczym reagującym na płyny i niewymagającym stosowania wazopresorów, lub Zapotrzebowaniem na tlen z kaniuli nosowej o małym przepływie^d lub przedmuchu 	<p>Podać tocilizumab^b 8 mg/kg dożylnie w ciągu 1 godziny (nie więcej niż 800 mg).</p> <p>W razie potrzeby należy powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin, jeżeli pacjent nie reaguje na płyny podawane dożylnie lub zwiększenie suplementacji tlenu.</p> <p>Ograniczenie do maksymalnie 3 dawek w ciągu 24 godzin; łącznie maksymalnie 4 dawki.</p>	<p>Jeśli w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia stosowania tocilizumabu nie nastąpi poprawa, należy podać metyloprednizolon w dawce 1 mg/kg dożylnie dwa razy na dobę lub deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin.</p> <p>Należy kontynuować stosowanie kortykosteroidów do czasu, gdy zdarzenie będzie stopnia 1. lub mniejszego, a następnie zmniejszać dawkę w ciągu 3 dni.</p>
Stopień 3.	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^c$ z: <ul style="list-style-type: none"> Niedociśnieniem tętniczym wymagającym zastosowania jednego wazopresora z wazopresyną lub bez wazopresyny, lub Zapotrzebowaniem na tlen z kaniuli nosowej o dużym przepływie^d, maski twarzowej, maski bezoddechowej lub maski Venturiego. 	<p>Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg dożylnie w ciągu 1 godziny (nie więcej niż 800 mg).</p> <p>W razie potrzeby należy powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin, jeżeli pacjent nie reaguje na płyny podawane dożylnie lub zwiększenie suplementacji tlenu.</p> <p>Ograniczenie do maksymalnie 3 dawek w ciągu 24 godzin; łącznie maksymalnie 4 dawki.</p>	<p>Jeśli nie ma poprawy, należy podać metyloprednizolon w dawce 1 mg/kg dożylnie dwa razy na dobę lub deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin.</p> <p>Należy kontynuować stosowanie kortykosteroidów do czasu, gdy zdarzenie będzie stopnia 1. lub mniejszego, a następnie zmniejszać dawkę w ciągu 3 dni.</p>
Stopień 4.	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^c$ z: <ul style="list-style-type: none"> Niedociśnieniem tętniczym wymagającym stosowania wielu leków wazopresyjnych (z wyjątkiem wazopresyny), lub Zapotrzebowaniem na tlen przy dodatnim ciśnieniu (np. ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych [CPAP], dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych [BiPAP], intubacja i wentylacja mechaniczna) 	<p>Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg dożylnie w ciągu 1 godziny (nie więcej niż 800 mg).</p> <p>W razie braku reakcji pacjenta na płyny podawane dożylnie lub zwiększenie suplementacji tlenu należy powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin, w zależności od potrzeb.</p> <p>Ograniczenie do maksymalnie 3 dawek w ciągu 24 godzin; łącznie maksymalnie 4 dawki.</p>	<p>Jak wyżej lub podawać metyloprednizolon w dawce 1 000 mg dożylnie przez 3 dni, według uznania lekarza.</p> <p>Jeśli nie nastąpi poprawa lub jeśli stan pacjenta się pogorszy, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków immunosupresyjnych^b.</p>

^a Szczegółowe informacje znajdują się w drukach informacyjnych tocilizumabu.^b Leczenie CRS niereagującego na leczenie zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi.^c Przypisane do CRS. Gorączka nie zawsze musi występować jednocześnie z niedociśnieniem lub hipoksją, ponieważ może być maskowana przez interwencje, takie jak leki przeciwgorączkowe lub terapia antycytokinowa (np. tocilizumab lub kortykosteroidy).^d Kaniula nosowa o małym przepływie to ≤ 6 l/min, a kaniula nosowa o dużym przepływie to >6 l/min.^e W oparciu o klasyfikację ASTCT dla CRS (Lee i wsp. 2019).

Toksyczność neurologiczna, w tym ICANS

Leczenie produktem TECVAYLI skutkowało ciężkim lub zagrażającym życiu toksycznym działaniem na układ nerwowy, w tym zespołem neurotoksyczności, związanym z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS).

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej podczas leczenia i niezwłocznie podjąć odpowiednie leczenie.

Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej należy zwrócić się o pomoc lekarską. Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, pacjenci powinni być natychmiast poddani ocenie i leczeniu w zależności od stopnia ciężkości. Pacjentów, u których wystąpi ICANS stopnia 2. lub wyższego, lub wystąpi pierwszy raz ICANS stopnia 3. po poprzedniej dawce produktu TECVAYLI, należy poinstruować, aby pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej celem monitorowania pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych codziennie przez 48 godzin.

W przypadku wystąpienia ICANS i innych toksyczności neurologicznych należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym TECVAYLI, zgodnie ze wskazaniami zawartymi w tabeli 3 (patrz punkt 4.2).

Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali ciężkich maszyn podczas schematu zwiększania dawki produktu TECVAYLI i przez 48 godzin po zakończeniu schematu zwiększania dawki produktu TECVAYLI oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych (patrz punkt 4.7).

Postępowanie w przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznych

Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, należy rozważyć ocenę neurologiczną. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. Należy wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu ustąpienia działań niepożądanych (patrz tabela 3). W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu objawów toksyczności neurologicznej należy zapewnić intensywną opiekę medyczną i leczenie wspomagające. Ogólne postępowanie w przypadku toksyczności neurologicznej (np. ICANS z lub bez współistniejącego CRS) podsumowano w tabeli 5.

Tabela 5: Wytyczne dotyczące postępowania w zespole neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

Stopień	Występujące objawy ^a	Jednocześnie CRS	Brak jednoczesnego CRS
Stopień 1.	Wynik ICE 7-9 ^b lub obniżony poziom świadomości ^c : budzi się spontanicznie.	Postępowanie w CRS według tabeli 4.	Monitorować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację i ocenę neurologiczną, według uznania lekarza.
		Monitorować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację i ocenę neurologiczną, według uznania lekarza.	
		W profilaktyce napadów drgawkowych należy rozważyć zastosowanie niepowodujących sedacji, leków przeciwdrgawkowych (np. lewetyracetamu).	

Stopień 2.	<p>Wynik ICE 3-6^b</p> <p>lub obniżony poziom świadomości^c: budzi się w reakcji na głos.</p>	<p>W leczeniu CRS należy podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 4. Jeśli po rozpoczęciu leczenia tocilizumabem nie nastąpi poprawa, należy podawać deksametazon^d w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin, jeśli wcześniej nie stosowano innych kortykosteroidów. Należy kontynuować stosowanie deksametazonu aż do ustąpienia objawów do stopnia 1. lub mniejszego, a następnie zmniejszyć dawkę.</p>	<p>Podawać deksametazon^d w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin.</p> <p>Należy kontynuować stosowanie deksametazonu aż do ustąpienia objawów do stopnia 1. lub mniejszego, a następnie zmniejszyć dawkę.</p>
		<p>W profilaktyce napadów drgawkowych należy rozważyć zastosowanie niepowodujących sedacji, leków przeciwdrgawkowych (np. lewetyracetamu). W razie potrzeby należy rozważyć konsultację neurologiczną i dalszą ocenę u innych specjalistów.</p>	
Stopień 3.	<p>Wynik ICE 0-2^b</p> <p>lub obniżony poziom świadomości^c: budzi się tylko na bodziec dotykowy, lub</p> <p>napad drgawkowy^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • drgawki, ogniskowe lub uogólnione, które szybko ustępują, lub • napady niekonwulsyjne w zapisie elektroencefalogramu (EEG), które ustępują po interwencji, lub <p>podwyższone ciśnienie śródczaszkowe: ogniskowy/lokalny obrzęk w badaniach neuroobrazowych^c.</p>	<p>W leczeniu CRS należy podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 4. Dodatkowo należy podawać deksametazon^d w dawce 10 mg dożylnie wraz z pierwszą dawką tocilizumabu i powtarzać dawkę co 6 godzin. Należy kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub mniejszego, a następnie zmniejszyć dawkę.</p>	<p>Podawać deksametazon^d w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin.</p> <p>Należy kontynuować stosowanie deksametazonu aż do ustąpienia objawów do stopnia 1. lub mniejszego, a następnie zmniejszyć dawkę.</p>
		<p>W profilaktyce napadów drgawkowych należy rozważyć zastosowanie niepowodujących sedacji, leków przeciwdrgawkowych (np. lewetyracetamu). W razie potrzeby należy rozważyć konsultację neurologiczną i dalszą ocenę u innych specjalistów.</p>	

Stopień 4.	<p>Wynik ICE 0^b</p> <p>Lub obniżony poziom świadomości:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent nie reaguje na bodźce lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych, aby się obudzić, lub • stupor lub śpiączka, lub <p>napad drgawkowy^c, także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zagrażający życiu przedłużający się napad drgawkowy (>5 minut), lub • powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne, bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi, lub <p>objawy motoryczne^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak niedowład połowiczny lub niedowład obu nóg, lub <p>podwyższone ciśnienie śródczaszkowe/obrzęk mózgu^c, z takimi objawami jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym lub • postawa decerebralna lub dekortykalna, lub • porażenie nerwu czaszkowego VI lub • obrzęk brodawkowy lub • triada Cushinga. 	<p>W leczeniu CRS należy podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 4.</p> <p>Jak wyżej lub rozważyć podanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie wraz z pierwszą dawką tocilizumabu i kontynuować podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie przez 2 lub więcej dni.</p> <p>W profilaktyce napadów drgawkowych należy rozważyć zastosowanie niepowodujących sedacji, leków przeciwdrgawkowych (np. lewetyracetamu). W razie potrzeby należy rozważyć konsultację neurologiczną i dalszą ocenę przez innych specjalistów. W przypadku wystąpienia podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego/obrzęku mózgu należy zapoznać się z wytycznymi dotyczącymi postępowania w danej instytucji.</p>	<p>Jak wyżej lub rozważyć podanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie przez 3 dni; w razie poprawy, należy postępować jak wyżej.</p>
------------	--	---	--

^a O sposobie postępowania decyduje najpoważniejsze zdarzenie, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

^b Jeśli pacjent jest przytomny i zdolny do wykonania oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE), należy ocenić: **Orientację** (orientacja co do roku, miesiąca, miasta, szpitala = 4 punkty); **Nazywanie (nazwanie)** 3 przedmiotów, np. wskazanie zegara, długopisu, przycisku = 3 punkty); **Wykonywanie poleceń** (np. „pokaż mi 2 palce” lub „zamknij oczy i wystaw język” = 1 punkt); **Pisanie** (umiejętność napisania standardowego zdania = 1 punkt); oraz **Uwagę** (liczenie wstecz od 100 przez dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent nie jest przytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (stopień 4. ICANS) = 0 punktów.

^c Nie wynika z żadnej innej przyczyny.

^d Wszystkie odniesienia do podawania deksametazonu dotyczą deksametazonu lub jego odpowiednika.

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TECVAYLI zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne zakażenia (patrz punkt 4.8). Nowe lub reaktywowane zakażenia wirusowe wystąpiły podczas leczenia produktem leczniczym TECVAYLI.

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem TECVAYLI i odpowiednio leczeni. Leki

przeciwdrobnoustrojowe powinny być podawane profilaktycznie zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi.

Schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI nie powinien być stosowany u pacjentów z czynnym zakażeniem. W przypadku kolejnych dawek należy wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI, jak wskazano w tabeli 3 (patrz punkt 4.2).

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TECVAYLI zgłaszano również występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML), która może prowadzić do zgonu. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem pojawienia się nowych lub zmiany istniejących wcześniej przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym TECVAYLI i rozpocząć odpowiednie badania diagnostyczne. Jeśli PML zostanie potwierdzona, leczenie produktem TECVAYLI należy przerwać.

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym skierowanym przeciwko komórkom B może dojść do reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B, a w niektórych przypadkach może to prowadzić do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu.

Pacjenci z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku HBV powinni być monitorowani pod kątem klinicznych i laboratoryjnych objawów reaktywacji HBV podczas przyjmowania produktu TECVAYLI i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem TECVAYLI.

U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV podczas stosowania produktu TECVAYLI, należy wstrzymać leczenie produktem TECVAYLI zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli 3 i postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi (patrz punkt 4.2).

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TECVAYLI zgłaszano hipogammaglobulinemię (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia produktem leczniczym TECVAYLI należy monitorować stężenie immunoglobulin. W leczeniu hipogammaglobulinemii u 39% pacjentów stosowano dożylną lub podskórną terapię immunoglobulinami. Pacjenci powinni być leczeni zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi, z uwzględnieniem środków ostrożności dotyczących zakażeń, profilaktyki antybiotykowej lub przeciwwirusowej oraz podawania terapii zastępczej immunoglobulinami.

Szczepionki

Odpowiedź immunologiczna na szczepionki może być zmniejszona podczas przyjmowania produktu TECVAYLI.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem TECVAYLI. Nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Neutropenia

U pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy TECVAYLI, zgłaszano neutropenię i gorączkę neutropeniczną (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować całkowitą liczbę krwinek na początku i okresowo w trakcie leczenia. Należy zapewnić opiekę wspomagającą zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi.

Pacjenci z neutropenią powinni być monitorowani pod kątem objawów zakażenia.

Leczenie produktem leczniczym TECVAYLI należy wstrzymać zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 3 (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji produktu TECVAYLI.

Początkowe uwalnianie cytokin związane z rozpoczęciem leczenia produktem TECVAYLI może powodować supresję enzymów CYP450. Przewiduje się, że największe ryzyko interakcji występuje od rozpoczęcia schematu stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI do 7 dni po pierwszej dawce podtrzymującej lub podczas zdarzenia CRS. W tym okresie należy monitorować toksycność lub stężenia produktów leczniczych (np. cyklosporyny) u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie substraty CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym. W razie potrzeby należy dostosować dawkę jednocześnie stosowanego produktu leczniczego.

4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja mężczyzn i kobiet

U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TECVAYLI należy sprawdzić czy kobieta nie jest w ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez pięć miesięcy po ostatniej dawce produktu TECVAYLI. W badaniach klinicznych mężczyźni z partnerkami w wieku rozrodczym stosowali skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez trzy miesiące po ostatniej dawce teklistamabu.

Ciąża

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania teklistamabu u kobiet w ciąży ani danych z badań na zwierzętach pozwalających ocenić ryzyko stosowania teklistamabu w ciąży. Wiadomo, że ludzka IgG przenika przez łożysko po pierwszym trymestrze ciąży. Dlatego teklistamab, humanizowane przeciwciało oparte na IgG4, może być potencjalnie przenoszony od matki do rozwijającego się płodu. Produkt TECVAYLI nie jest zalecany u kobiet w ciąży. TECVAYLI jest związany z hipogammaglobulinemią, dlatego należy rozważyć ocenę stężenia immunoglobulin u noworodków matek leczonych produktem TECVAYLI.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy teklistamab przenika do mleka ludzkiego lub zwierzęcego, czy wpływa na niemowlęta karmione piersią lub na wytwarzanie mleka. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy doradzić pacjentkom, aby nie karmiły piersią podczas leczenia produktem TECVAYLI i przez co najmniej pięć miesięcy po podaniu ostatniej dawki.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu teklistamabu na płodność. Wpływ teklistamabu na płodność samców i samic nie został oceniony w badaniach na zwierzętach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

TECVAYLI ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjenci otrzymujący produkt TECVAYLI są narażeni na ryzyko wystąpienia zaburzeń świadomości (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinstruować, aby unikali prowadzenia pojazdów i obsługiwanie ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn podczas i przez 48 godzin po zakończeniu schematu stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych (tabela 1) (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym nasileniu u pacjentów były: hipogammaglobulinemia (75%), zespół uwalniania cytokin (72%), neutropenia (71%), niedokrwistość (55%), bóle mięśniowo-szkieletowe (52%), zmęczenie (41%), małopłytkowość (40%), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (38%), zakażenie górnych dróg oddechowych (37%), limfopenia (35%), biegunka (28%), zapalenie płuc (28%), nudności (27%), gorączka (27%), ból głowy (24%), kaszel (24%), zaparcia (21%) i ból (21%).

Ciężkie działania niepożądane zgłaszano u 65% pacjentów, którzy otrzymywali produkt TECVAYLI, w tym zapalenie płuc (16%), COVID-19 (15%), zespół uwalniania cytokin (8%), posocznicę (7%), gorączkę (5%), bóle mięśniowo-szkieletowe (5%), ostre uszkodzenie nerek (4.8%), biegunkę (3,0%), zapalenie tkanki łącznej (2,4%), hipoksję (2,4%), gorączkę neutropeniczną (2,4%) i encefalopatię (2,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu TECVAYLI oceniano w badaniu MajesTEC-1, obejmującym 165 dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali produkt TECVAYLI w zalecanym schemacie dawkowania w monoterapii. Mediana czasu trwania leczenia produktem TECVAYLI wynosiła 8,5 (zakres: 0,2 do 24,4) miesiąca.

Tabela 6 zawiera podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów, którzy otrzymywali produkt TECVAYLI. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu TECVAYLI oceniono również w populacji wszystkich leczonych (N=302), w której nie stwierdzono dodatkowych działań niepożądanych.

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych są wymienione poniżej według kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 6: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem TECVAYLI w badaniu MajesTEC-1 w dawce zalecanej w monoterapii

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość (Wszystkie stopnie)	N=165	
			n (%)	
			Każdy stopień	Stopień 3. lub 4.
Zakażenia i zarażenia	Zapalenie płuc ¹	Bardzo często	46 (28%)	32 (19%)
	Posocznica ²	Często	13 (7,9%)	11 (6,7%)
	COVID-19 ³	Bardzo często	30 (18%)	20 (12%)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych ⁴	Bardzo często	61 (37%)	4 (2,4%)
	Zapalenie tkanki łącznej	Często	7 (4,2%)	5 (3,0%)
	Zakażenie dróg moczowych ^{5,21}	Bardzo często	23 (14%)	10 (6,1%)
	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia ²¹	Niezbyt często	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Neutropenia	Bardzo często	117 (71%)	106 (64%)
	Gorączka neutropeniczna	Często	6 (3,6%)	5 (3,0%)
	Małopłytkowość	Bardzo często	66 (40%)	35 (21%)
	Limfopenia	Bardzo często	57 (35%)	54 (33%)
	Niedokrwistość ⁶	Bardzo często	90 (55%)	61 (37%)
	Leukopenia	Bardzo często	29 (18%)	12 (7,3%)
	Hipofibrynogenemia	Często	16 (9,7%)	2 (1,2%)
Zaburzenia układu odpornościowego	Zespół uwalniania cytokin	Bardzo często	119 (72%)	1 (0,6%)
	Hipogammaglobulinemia ⁷	Bardzo często	123 (75%)	3 (1,8%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperamylazemia	Często	6 (3,6%)	4 (2,4%)
	Hiperkaliemia	Często	8 (4,8%)	2 (1,2%)
	Hiperkalcemia	Bardzo często	19 (12%)	5 (3,0%)
	Hiponatremia	Często	13 (7,9%)	8 (4,8%)
	Hipokaliemia	Bardzo często	23 (14%)	8 (4,8%)
	Hipokalcemia	Często	12 (7,3%)	0
	Hipofosfatemia	Bardzo często	20 (12%)	10 (6,1%)
	Hipoalbuminemia	Często	4 (2,4%)	1 (0,6%)
	Hipomagnezemia	Bardzo często	22 (13%)	0
	Zmniejszony apetyt	Bardzo często	20 (12%)	1 (0,6%)
	Hipoglikemia ²¹	Często	4 (2,4%)	0
Zaburzenia układu nerwowego	Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego	Często	5 (3,0%)	0
	Encefalopatia ⁸	Często	16 (9,7%)	0
	Neuropatia obwodowa ⁹	Bardzo często	26 (16%)	1 (0,6%)
	Ból głowy	Bardzo często	39 (24%)	1 (0,6%)
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok ¹⁰	Bardzo często	20 (12%)	5 (3,0%)
	Nadciśnienie ¹¹	Bardzo często	21 (13%)	9 (5,5%)
	Niedociśnienie ²¹	Bardzo często	18 (11%)	4 (2,4%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Hipoksja	Często	16 (9,7%)	6 (3,6%)
	Duszność ¹²	Bardzo często	22 (13%)	3 (1,8%)
	Kaszel ¹³	Bardzo często	39 (24%)	0

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Biegunka	Bardzo często	47 (28%)	6 (3,6%)
	Ból brzucha ^{14,21}	Bardzo często	20 (12%)	2 (1,2%)
	Wymioty	Bardzo często	21 (13%)	1 (0,6%)
	Nudności	Bardzo często	45 (27%)	1 (0,6%)
	Zaparcia	Bardzo często	34 (21%)	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy ¹⁵	Bardzo często	85 (52%)	14 (8,5%)
	Skurcze mięśni ²¹	Bardzo często	17 (10%)	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często	45 (27%)	1 (0,6%)
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ¹⁶	Bardzo często	62 (38%)	1 (0,6%)
	Ból ¹⁷	Bardzo często	34 (21%)	3 (1,8%)
	Obrzęk ¹⁸	Bardzo często	23 (14%)	0
	Zmęczenie ¹⁹	Bardzo często	67 (41%)	5 (3,0%)
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	9 (5,5%)	0
	Podwyższenie aktywności aminotransferaz ²⁰	Często	16 (9,7%)	4 (2,4%)
	Zwiększenie aktywności lipazy	Często	10 (6,1%)	2 (1,2%)
	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Bardzo często	18 (11%)	3 (1,8%)
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Często	16 (9,7%)	5 (3,0%)
	Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji	Często	13 (7,9%)	2 (1,2%)
	Zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego	Często	10 (6,1%)	2 (1,2%)

Zdarzenia niepożądane są kodowane przy użyciu MedDRA wersja 24.0.

Uwaga: Dane wyjściowe obejmują rozpoznanie CRS i ICANS; objawy CRS lub ICANS nie są brane pod uwagę.

- ¹ Do zapalenia płuc zalicza się zapalenie płuc wywołane przez *Enterobacter pneumoniae*, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc wywołane przez *Metapneumovirus*, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez adenowirusy, zapalenie płuc bakteryjne, zapalenie płuc wywołane przez *Klebsiella*, zapalenie płuc wywołane przez *Moraxella*, zapalenie płuc wywołane przez pneumokoki, zapalenie płuc wywołane przez *Pseudomonas*, zapalenie płuc wywołane przez wirusy syncytialne układu oddechowego, zapalenie płuc wywołane przez gronkowce oraz zapalenie płuc wywołane przez wirusy.
- ² Do posocznicy zalicza się bakterie, posocznice meningokokową, posocznice neutropeniczną, bakterie *Pseudomonas*, posocznice *Pseudomonas*, posocznice i bakterie gronkowcową.
- ³ COVID-19 obejmuje COVID-19 bezobjawowy i COVID-19.
- ⁴ Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zakażenie dróg oddechowych, zakażenie dróg oddechowych bakteryjne, nieżyt nosa, zakażenie rinowirusowe, zapalenie zatok, zapalenie tchawicy, zakażenie górnych dróg oddechowych i wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.
- ⁵ Zakażenie układu moczowego obejmuje zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez bakterie *Escherichia*, zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez bakterie *Klebsiella*, zakażenie układu moczowego wywołane przez bakterie *Escherichia*, zakażenie układu moczowego i bakteryjne zakażenie układu moczowego.
- ⁶ Niedokrwistość obejmuje niedokrwistość, niedobór żelaza i niedokrwistość z niedoboru żelaza.
- ⁷ Hipogammaglobulinemia obejmuje pacjentów, u których po leczeniu teklistamabem wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci hipogammaglobulinemii, hipoglobulinemii, zmniejszenia stężenia immunoglobulin i (lub) pacjentów, u których laboratoryjne stężenie IgG wynosiło poniżej 500 mg/dl.
- ⁸ Encefalopatia obejmuje stan splątania, obniżenie poziomu świadomości, letarg, zaburzenia pamięci i senność.
- ⁹ Neuropatia obwodowa obejmuje dyzestezję, hipostezję, hipostezję ustną, neuralgię, parestezję, parestezje ustne, obwodową neuropatię czuciową i rwę kulszową.
- ¹⁰ Krwotok obejmuje krwotok spojówkowy, krwotok z nosa, krwiak, hematurię, hemoperitoneum, krwotok hemoroidalny, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, stolce smoliste, krwotok z jamy ustnej i krwiak podtwardówkowy.
- ¹¹ Nadciśnienie tętnicze obejmuje pierwotne nadciśnienie tętnicze i nadciśnienie tętnicze.
- ¹² Dusznosc obejmuje ostrą niewydolność oddechową, duszność i duszność wysiłkową.
- ¹³ Kaszel obejmuje kaszel alergiczny, kaszel, kaszel produktywny i zespół kaszlu w górnych drogach oddechowych.
- ¹⁴ Ból brzucha obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha i ból nadbrzusza.

- ¹⁵ Ból mięśniowo-szkieletowy obejmuje ból stawów, ból pleców, ból kości, mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból szyi i ból kończyn.
- ¹⁶ Reakcja w miejscu wstrzyknięcia obejmuje zasinienie miejsca wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia, reakcję w miejscu wstrzyknięcia i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.
- ¹⁷ Ból obejmuje ból ucha, ból w boku, ból w pachwinie, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, ból gardła, ból, ból szczęki, ból zęba i ból nowotworowy.
- ¹⁸ Obrzęk obejmuje obrzęk twarzy, przeciążenie płynami, obrzęk obwodowy.
- ¹⁹ Zmęczenie obejmuje osłabienie, zmęczenie i złe samopoczucie.
- ²⁰ Zwiększenie aktywności aminotransferaz obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.
- ²¹ Nowe terminy działań niepożądanych zidentyfikowane na podstawie długoterminowej obserwacji MajesTEC-1.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

W badaniu MajesTEC-1 (N=165), CRS wystąpił u 72% pacjentów po leczeniu produktem TECVAYLI. U jednej trzeciej (33%) pacjentów wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie CRS. U większości pacjentów CRS wystąpił po podaniu dawki startowej 1. (44%), dawki startowej 2. (35%) lub początkowej dawki podtrzymującej (24%). U mniej niż 3% pacjentów wystąpił pierwszy przypadek CRS po podaniu kolejnych dawek produktu TECVAYLI. Przypadki CRS były stopnia 1. (50%) i stopnia 2. (21%) lub stopnia 3. (0,6%). Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 2 (zakres: 1 do 6) dni od ostatniej dawki, a mediana czasu trwania 2 (zakres: 1 do 9) dni.

Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi związanymi z CRS były: gorączka (72%), niedotlenienie (13%), dreszcze (12%), niedociśnienie (12%), tachykardia zatokowa (7%), ból głowy (7%) i podwyższone aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej) (po 3,6%).

W badaniu MajesTEC-1 tocilizumab, kortykosteroidy i tocilizumab w skojarzeniu z kortykosteroidami były stosowane w leczeniu CRS, odpowiednio, w 32%, 11% i 3% przypadków CRS.

Toksyczności neurologiczne, w tym ICANS

W badaniu MajesTEC-1 (N=165) toksyczność neurologiczna wystąpiła u 15% pacjentów otrzymujących produkt TECVAYLI. Zdarzenia toksyczności neurologicznej były stopnia 1. (8,5%), stopnia 2. (5,5%) lub stopnia 4. (<1%). Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem związanym z toksycznością neurologiczną był ból głowy (8%).

ICANS, w tym stopnia 3. i wyższego, zgłaszano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Najczęstszymi objawami klinicznymi ICANS były stan splątania, obniżony poziom świadomości, dezorientacja, dysgrafia, afazja, apraksja i senność. Wystąpienie toksyczności neurologicznej może być równoczesne z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS. Obserwowany czas do wystąpienia ICANS wynosił od 0 do 21 dni po podaniu ostatniej dawki.

Immunogenność

U pacjentów otrzymujących teklistamab podskórnie w monoterapii (N=238) w badaniu MajesTEC-1 oceniano obecność przeciwciał przeciwko teklistamabowi za pomocą testu immunologicznego opartego na elektrochemiluminescencji. U jednego uczestnika (0,4%) wytworzyły się przeciwciała neutralizujące przeciwko teklistamabowi o niskim mianie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Maksymalna tolerowana dawka teklistamabu nie została określona. W badaniach klinicznych podawano dawki do 6 mg/kg.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FX24.

Mechanizm działania

Teklistamab jest pełnowymiarowym, przeciwciałem bispecyficznym IgG4-PAA, którego celem jest receptor CD3 znajdujący się na powierzchni komórek T i antygen dojrzewania komórek B (BCMA), który znajduje się na powierzchni złośliwych komórek linii B szpiczaka mnogiego, jak również komórek B i komórek plazmatycznych w późnym stadium rozwoju. Dzięki podwójnym miejscom wiązania, teklistamab jest w stanie przyciągnąć komórki T CD3⁺ w bliskie sąsiedztwo komórek BCMA⁺, powodując aktywację komórek T oraz następczą lizę i śmierć komórek BCMA⁺, w czym pośredniczy wydzielana perforyna i różne granzymy przechowywane w pęcherzykach wydzielniczych cytotoksycznych komórek T. Efekt ten występuje bez względu na specyficzność receptorów komórek T lub zależność od cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy 1 na powierzchni komórek prezentujących antygen.

Efekty farmakodynamiczne

W ciągu pierwszego miesiąca leczenia obserwowano aktywację komórek T, redystrybucję komórek T, zmniejszenie liczby komórek B oraz indukcję cytokin w surowicy.

W ciągu jednego miesiąca leczenia teklistamabem u większości respondentów nastąpiło zmniejszenie rozpuszczalnego BCMA, a większą redukcję rozpuszczalnego BCMA obserwowano u osób z głębszą odpowiedzią na teklistamab.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność monoterapii produktem TECVAYLI oceniano u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w jednoramiennym, otwartym, wielośrodowym badaniu fazy 1/2 (MajesTEC-1). Do badania włączono pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anty-CD38. Z badania wykluczono pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu lub napad drgawek, a także pacjentów ze wskaźnikiem sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ≥ 2 , białaczką plazmatycznokomórkową, znane aktywne zajęcie OUN lub wykazywane objawy kliniczne zajęcia opon mózgowych przez szpiczaka mnogiego, lub aktywna lub udokumentowana w wywiadzie choroba autoimmunologiczna z wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu 1 i wcześniejszego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy.

Pacjenci otrzymywali dawki startowe 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg produktu TECVAYLI podawane podskórnym, a następnie dawkę podtrzymującą produktu TECVAYLI 1,5 mg/kg, podawaną podskórnym raz w tygodniu, aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci, którzy mieli pełną odpowiedź (CR) lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy, kwalifikowali się do zmniejszenia częstości dawkowania do 1,5 mg/kg podskórnym co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 4.2). Mediana czasu trwania pomiędzy dawką startową 1, a dawką startową 2 wynosiła 2,9 (zakres: 2-7) dni. Mediana czasu trwania między dawką startową 2, a początkową dawką podtrzymującą wynosiła 3,1 (zakres: 2-9) dni. Pacjenci byli hospitalizowani w celu monitorowania przez co najmniej 48 godzin po podaniu każdej dawki w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI.

Populacja oceniana pod względem skuteczności obejmowała 165 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 64 (zakres: 33-84) lata, przy czym 15% badanych było w wieku ≥ 75 lat; 58% stanowili mężczyźni; 81% stanowili pacjenci rasy białej, 13% rasy czarnej, 2% azjatyckiej. W Międzynarodowym Systemie Stopniowania (ISS) w momencie wejścia do badania 52% było w stadium I, 35% w stadium II i 12% w stadium III. Zmiany cytogenetyczne wysokiego ryzyka (obecność del(17p), t(4;14) lub t(14;16)) występowały u 26% chorych. U siedemnastu procent chorych stwierdzono pozaszpikowe plazmacytomy.

Mediana czasu od pierwszego rozpoznania szpiczaka mnogiego do włączenia do badania wyniosła 6 (zakres: 0,8-22,7) lat. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 5 (zakres: 2-14), przy czym 23% pacjentów otrzymało 3 wcześniejsze terapie. Osiemdziesiąt dwa procent pacjentów otrzymało wcześniejszy autologiczny przeszczep komórek macierzystych, a 4,8% pacjentów otrzymało wcześniejszy przeszczep allogeniczny. Siedemdziesiąt osiem procent pacjentów było potrójnie opornych (opornych na inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anty-CD38).

Wyniki skuteczności oparto na ogólnym odsetku odpowiedzi, określonym w ocenie Niezależnej Komisji Rewizyjnej (IRC), z zastosowaniem kryteriów International Myeloma Working Group (IMWG) 2016 (patrz tabela 7).

Tabela 7: Wyniki skuteczności dla badania MajesTEC-1

	Wszyscy leczeni (N=165)
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n(%)	104 (63,0%)
95% CI (%)	(55,2%; 70,4%)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	54 (32,7%)
Całkowita odpowiedź (CR)	11 (6,7%)
Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)	32 (19,4%)
Odpowiedź częściowa (PR)	7 (4,2%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR) (miesiące)	
Liczba respondentów	104
DOR (Miesiące): Mediana (95% CI)	18,4 (14,9; NE) ¹

Czas do pierwszej odpowiedzi (miesiące)	
Liczba respondentów	104
Mediana	1,2
Zakres	(0,2; 5,5)
Odsetek ujemnego wyniku MRD² u wszystkich leczonych pacjentów, n (%) [N=165]	44 (26,7%)
95% CI (%)	(20,1%, 34,1%)
Odsetek ujemnego wyniku MRD^{2,3} u pacjentów osiągających CR lub sCR, n (%) [N=65]	30 (46,2%)
95% CI (%)	(33,7%; 59,0%)

¹ NE=nie można oszacować

² Odsetek ujemnego wyniku MRD jest definiowany jako odsetek uczestników, którzy uzyskali ujemny wynik MRD (na poziomie 10^{-5}) w dowolnym punkcie czasowym po podaniu dawki początkowej, a przed progresją choroby (PD) lub kolejnym leczeniem przeciw szpiczakowi.

³ Pod uwagę brane są wyłącznie oceny MRD (próg badania 10^{-5}) w ciągu 3 miesięcy od osiągnięcia CR/sCR do czasu zgonu/progresji/kontynuacji leczenia (wyłącznie).

Wyniki zaktualizowanej analizy skuteczności po medianie obserwacji wynoszącej 30,6 miesiący wśród pacjentów z odpowiedzią (n=104) wykazały wyższy odsetek pacjentów z CR (7,3%) i sCR (38,8%) w porównaniu z analizą pierwotną. Wskaźniki negatywnych wyników MRD również wzrosły u wszystkich leczonych pacjentów (29,1%) oraz u pacjentów osiągających CR lub sCR (51,3%). Mediana DOR wyniosła 24,0 (17,0, NE) miesiące.

Mediana obserwacji po zmianie schematu wynosiła 12,6 (zakres: od 1,0 do 24,7) miesiący u pacjentów, którym zmieniono dawkowanie na 1,5 mg/kg podskórnym co dwa tygodnie.

Populacja dzieci i młodzieży

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu TECVAYLI we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w szpiczaku mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Teklistamab wykazywał w przybliżeniu proporcjonalną do dawki farmakokinetykę po podaniu podskórnym w zakresie dawek od 0,08 mg/kg do 3 mg/kg (0,05 do 2,0 razy zalecanej dawki). Dziewięćdziesiąt procent ekspozycji w stanie stacjonarnym osiągnięto po 12 cotygodniowych dawkach podtrzymujących. Średni współczynnik kumulacji między pierwszą a 13. cotygodniową dawką podtrzymującą teklistamabu 1,5 mg/kg wynosił 4,2-krotność dla C_{max} , 4,1-krotność dla C_{trough} i 5,3-krotność dla AUC_{tau} .

Wartości C_{max} , C_{trough} i AUC_{tau} teklistamabu przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8: Parametry farmakokinetyczne teklistamabu dla 13. zalecanej cotygodniowej dawki podtrzymującej (1,5 mg/kg) u pacjentów z nawrotowym lub lekoopornym szpiczakiem mnogim w badaniu MajesTEC-1

Parametr farmakokinetyczny	Teklistamab Średnia geometryczna (CV%)
C_{max} (µg/ml)	23,8 (55%)
C_{trough} (µg/ml)	21,1 (63%)
AUC_{tau} (µg·h/ml)	3838 (57%)

C_{max} = Maksymalne stężenie teklistamabu w surowicy; C_{trough} = Stężenie teklistamabu w surowicy przed podaniem kolejnej dawki;
CV = geometryczny współczynnik zmienności; AUC_{tau} = Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu w tygodniowym przedziale dawkowania.

Wchłanianie

Średnia biodostępność teklistamabu po podaniu podskórnym wynosiła 72%. Mediana (zakres) T_{max} teklistamabu po podaniu pierwszej i 13. cotygodniowej dawki podtrzymującej wynosiła odpowiednio, 139 (19 do 168) godzin i 72 (24 do 168) godziny.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wynosiła 5,63 l (29% współczynnik zmienności (CV)).

Wydalenie

Klirens teklistamabu zmniejsza się z czasem, ze średnim (CV%) maksymalnym zmniejszeniem od wartości wyjściowej do 13. cotygodniowej dawki podtrzymującej o 40,8% (56%). Średnia geometryczna (CV%) klirensu wynosi 0,472 l/dobę (64%) podczas 13. cotygodniowej dawki podtrzymującej. Oczekuje się, że u pacjentów, którzy przegrali stosowanie teklistamabu po 13. cotygodniowej dawce podtrzymującej, stężenie teklistamabu zmniejszy się o 50% w stosunku do C_{max} w medianie czasu (5. do 95. percentyla) 15 (7-33) dni po T_{max} , a stężenie teklistamabu zmniejszy się o 97% w stosunku do C_{max} w medianie czasu 69 (32-163) dni po T_{max} .

Populacyjna analiza farmakokinetyczna (na podstawie badania MajesTEC-1) wykazała, że rozpuszczalny BCMA nie miał wpływu na stężenie teklistamabu w surowicy.

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka produktu TECVAYLI u dzieci i młodzieży w wieku 17 lat i młodszych nie została zbadana.

Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że wiek (24 do 84 lat) i płeć nie miały wpływu na farmakokinetykę teklistamabu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań produktu leczniczego TECVAYLI u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że łagodne zaburzenia czynności nerek ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR)} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę teklistamabu. Dostępne są ograniczone dane od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań produktu leczniczego TECVAYLI u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że łagodne zaburzenia czynności wątroby (bilirubina całkowita >1 do 1,5 raza górnej granicy normy (GGN) i jakiegokolwiek wynik aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub bilirubina całkowita $\leq \text{GGN}$ i AspAT $> \text{GGN}$) nie wpływały znacząco na farmakokinetykę teklistamabu. Brak danych od pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny potencjału rakotwórczego lub genotoksycznego teklistamabu.

Toksyczność reprodukcyjna i płodność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny wpływu teklistamabu na reprodukcję i rozwój płodu. W 5-cio tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u małych cynomolgus, nie stwierdzono zauważalnych skutków w męskich i żeńskich narządach rozrodczych przy dawkach do 30 mg/kg/tydzień (równych około 22 razy maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, na podstawie ekspozycji AUC), podawanych dożylnie przez pięć tygodni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian dwuwodny
Kwas octowy lodowaty
Polisorbat 20 (E432)
Sodu octan trójwodny
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata

Przygotowana strzykawka

Przygotowane strzykawki powinny być podawane natychmiast. Jeżeli natychmiastowe podanie nie jest możliwe, czas przechowywania przygotowanej strzykawki nie powinien być dłuższy niż 20 godzin w temperaturze 2°C-8°C lub w temperaturze otoczenia (15°C-30°C). Usunąć po 20 godzinach, jeśli nie została użyta.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość zbiornika

3 ml roztworu do wstrzykiwań w szklanej fiolce typu 1 z elastomerowym zamknięciem i aluminiowym uszczelnieniem z przyciskiem flip-off, zawierającego 30 mg teklistamabu (10 mg/ml). Wielkość opakowania 1 fiolka.

1,7 ml roztworu do wstrzykiwań w szklanej fiolce typu 1 z elastomerowym zamknięciem i aluminiowym uszczelnieniem z przyciskiem flip-off, zawierającego 153 mg teklistamabu (90 mg/ml).

Wielkość opakowania 1 fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bardzo ważne jest ściśle przestrzeganie instrukcji przygotowania i podawania przedstawionych w tym punkcie, aby zminimalizować potencjalne błędy w dawkowaniu produktu TECVAYLI 10 mg/ml i TECVAYLI 90 mg/ml.

Produkt TECVAYLI należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Nie wolno podawać produktu TECVAYLI dożylnie.

Produkt TECVAYLI powinien być podawany przez pracownika ochrony zdrowia, któremu towarzyszy odpowiednio przeszkolony personel medyczny, i dysponującego odpowiednim sprzętem medycznym w celu opanowania ciężkich reakcji, w tym zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4.4).

Fiolki TECVAYLI 10 mg/ml i TECVAYLI 90 mg/ml są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Fiolki TECVAYLI o różnych stężeniach nie powinny być łączone w celu uzyskania dawki podtrzymującej.

Do przygotowania i podawania produktu TECVAYLI należy stosować technikę aseptyczną.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przygotowanie produktu TECVAYLI

- Należy zweryfikować przepisaną dawkę dla każdego wstrzyknięcia produktu TECVAYLI. Aby zminimalizować błędy, do przygotowania wstrzyknięcia TECVAYLI należy użyć poniższych tabel.
 - Należy skorzystać z tabeli 9, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiolek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta dla dawki startowej 1 z zastosowaniem fiołki TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabela 9: Wstrzykiwane objętości produktu TECVAYLI (10 mg/ml) dla dawki startowej 1 (0,06 mg/kg)

	Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg)	Wstrzykiwana objętość (ml)	Liczba fiolek (1 fiołka=3 ml)
Dawka startowa 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

- Należy skorzystać z tabeli 10, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiolek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta dla dawki startowej 2 z zastosowaniem fiołki TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabela 10: Wstrzykiwane objętości produktu TECVAYLI (10 mg/ml) dla dawki startowej 2 (0,3 mg/kg)

	Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg)	Wstrzykiwana objętość (ml)	Liczba fiolek (1 fiołka=3 ml)
Dawka startowa 2 (0,3 mg/kg)	35-39	11	1,1	1
	40-44	13	1,3	1
	45-49	14	1,4	1
	50-59	16	1,6	1
	60-69	19	1,9	1
	70-79	22	2,2	1
	80-89	25	2,5	1
	90-99	28	2,8	1
	100-109	31	3,1	2
	110-119	34	3,4	2
	120-129	37	3,7	2
	130-139	40	4,0	2
	140-149	43	4,3	2
	150-160	47	4,7	2

- Należy skorzystać z tabeli 11, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiolek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta dla dawki podtrzymującej z zastosowaniem fiołki TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabela 11: Wstrzykiwane objętości produktu TECVAYLI (90 mg/ml) dla dawki podtrzymującej (1,5 mg/kg)

	Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg)	Wstrzykiwana objętość (ml)	Liczba fiolek (1 fiołka=1,7 ml)
Dawka podtrzymująca (1,5 mg/kg)	35-39	56	0,62	1
	40-44	63	0,70	1
	45-49	70	0,78	1
	50-59	82	0,91	1
	60-69	99	1,1	1
	70-79	108	1,2	1
	80-89	126	1,4	1
	90-99	144	1,6	1
	100-109	153	1,7	1
	110-119	171	1,9	2
	120-129	189	2,1	2
	130-139	198	2,2	2
	140-149	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

- Wyjąć odpowiednią fiołkę produktu TECVAYLI z lodówki (2°C-8°C) i pozostawić do uzyskania temperatury otoczenia (15°C-30°C), w zależności od potrzeb, przez co najmniej 15 minut. Nie ogrzewać produktu TECVAYLI w żaden inny sposób.
- Po osiągnięciu temperatury otoczenia, delikatnie wirować fiołką przez około 10 sekund w celu wymieszania. Nie wstrząsać.
- Pobrać wymaganą objętość do wstrzyknięcia produktu TECVAYLI z fiołki (fiołek) do odpowiednio dużej strzykawki za pomocą igły transferowej.
 - Każda objętość do wstrzyknięcia nie powinna przekraczać 2,0 ml. Dawki wymagające więcej niż 2,0 ml rozdzielić równo na wiele strzykawk.
- Produkt TECVAYLI jest kompatybilny z igłami do wstrzykiwań ze stali nierdzewnej oraz materiałem strzykawk z polipropylenu i poliwęglanu.
- Zastąpić igłę transferową odpowiednio dobraną wielkością igły do wstrzykiwań.
- Przed podaniem należy sprawdzić wzrokowo, czy produkt TECVAYLI nie zawiera cząstek stałych i nie jest przebarwiony. Nie stosować, jeśli roztwór jest przebarwiony lub mętny, lub obecne są w nim obce cząstki.
 - TECVAYLI, roztwór do wstrzykiwań, jest bezbarwny do jasnożółtego.

Podawanie produktu TECVAYLI

- Wstrzyknąć wymaganą objętość produktu TECVAYLI w tkankę podskórną brzucha (preferowane miejsce wstrzyknięcia). Alternatywnie, produkt TECVAYLI można wstrzykiwać w tkankę podskórną w innych miejscach (np. udo). Jeśli wymagane są wielokrotne wstrzyknięcia, miejsca wstrzyknięcia produktu TECVAYLI powinny być oddalone od siebie o co najmniej 2 cm.
- Nie wstrzykiwać w tatuaże, blizny lub miejsca, w których skóra jest czerwona, zasiniona, tkliwa, twarda lub uszkodzona.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2022

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 czerwca 2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11.07.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>