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-PAA) 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.

Помощно вещество с известно действие
Всеки флакон от 3 ml съдържа 1,2 mg (0,4 mg/ml) полисорбат 20.
Всеки флакон от 1,7 ml съдържа 0,68 mg (0,4 mg/ml) полисорбат 20.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е безцветен до светложълт, с pH 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
- в комбинация с даратумумаб за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко една предходна терапия.

- като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко една предходна 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 4 и точка 4.4).

Лечението с TECVAYLI трябва да се започне в съответствие със схемата на прилагане със стъпаловидно повишаване на дозата, посочена в Таблици 1 и 2, 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 лечебно заведение и всеки ден да се наблюдават за признаци и симптоми в продължение на 48 часа след приложението на всяка от дозите 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 нежелани реакции, свързани с механизма на действие, особено на синдрома на освобождаване на цитокини (вж. точка 4.4).

Препоръчителна схема на прилагане при комбинирана терапия с даратумумаб

Схемата на прилагане на TECVAYLI в Таблица 1 е за комбинирана терапия с даратумумаб.

Таблица 1: Схема на прилагане на TECVAYLI при комбинирана терапия с даратумумаб

Схема на прилагане[а]	**Седмица/ден**	**Доза[б]**	
	Ден 1	Прилагане само на даратумумаб	
Схема на прилагане със стъпаловидно повишаване на дозата[в]	Ден 2[г]	Доза 1 от схемата за стъпаловидно повишаване	0,06 mg/kg
	Ден 4[д]	Доза 2 от схемата за стъпаловидно повишаване	0,3 mg/kg
	Ден 8[е]	Първа терапевтична доза	1,5 mg/kg
Схема на прилагане веднъж седмично[в]	Седмици 3 до 8[ж]	Последващи терапевтични дози	1,5 mg/kg
Схема на прилагане веднъж на 2 седмици (Q2W)[в]	Седмици 9 до 24[з]	Последващи терапевтични дози	3 mg/kg
Схема на прилагане веднъж на 4 седмици (Q4W)[в]	От седмица 25 нататък[з]	Последващи терапевтични дози	3 mg/kg

[а] TECVAYLI трябва да се прилага най-малко 3 часа след даратумумаб за първата терапевтична доза, а след това TECVAYLI трябва да се прилага най-малко 15 минути след даратумумаб.

[б] Дозата се основава на действителното телесно тегло и трябва да се прилага подкожно.

[в] Вижте Таблица 3 за препоръки относно подновяване на приложението на TECVAYLI след отлагане на дозата.

[г] Доза 1 от схемата за стъпаловидно повишаване трябва да се приложи 20 или повече часа след даратумумаб.

[д] Доза 2 от схемата за стъпаловидно повишаване може да се приложи между 2 до 7 дни след доза 1 от схемата за стъпаловидно повишаване.

[е] Първата терапевтична доза може да се приложи между 2 до 7 дни след доза 2 от схемата за стъпаловидно повишаване. Това е първата пълна терапевтична доза (1,5 mg/kg).

[ж] Поддържайте минимум 5 дни между терапевтичните дози от 1,5 mg/kg.

[з] Поддържайте минимум 12 дни между терапевтичните дози от 3 mg/kg.

За указания и прилагане на даратумумаб вижте точка 5.1, а за монотерапия вижте кратката характеристика на продукта даратумумаб инжекционен разтвор за подкожно приложение, с изключение на това, че премедикацията с дексаметазон (или еквивалент) не трябва да се прилага след схемата за стъпаловидно повишаване на TECVAYLI.

Препоръчителна схема на прилагане при монотерапия

Препоръчителната схема на прилагане на TECVAYLI като монотерапия е представена в Таблица 2.

Таблица 2: Схема на прилагане на TECVAYLI при монотерапия

Схема на прилагане	**Седмица/ден**	**Доза[а]**	
Схема на прилагане със стъпаловидно повишаване на дозата[б]	Ден 1	Доза 1 от схемата за стъпаловидно повишаване	0,06 mg/kg
	Ден 3[в]	Доза 2 от схемата за стъпаловидно повишаване	0,3 mg/kg
	Ден 5[г]	Първа терапевтична доза	1,5 mg/kg
Схема на прилагане веднъж седмично[б]	Седмици 2 до 8[д]	Последващи терапевтични дози	1,5 mg/kg
Схема на прилагане веднъж на 2 седмици (Q2W)[б]	Седмици 9 до 24[е]	Последващи терапевтични дози	3 mg/kg
Пациенти, които имат много добър частичен отговор или по-добър отговор трябва да преминат към лечение на всеки четири седмици преди седмица 25.			
Схема на прилагане веднъж на 4 седмици (Q4W)[б]	От Седмица 25 нататък[е]	Последващи терапевтични дози	3 mg/kg

[а] Дозата се основава на действителното телесно тегло и трябва да се прилага подкожно.

[б] Вижте Таблица 3 за препоръки относно възобновяване на приложението на TECVAYLI след отлагане на дозата.

[в] Доза 2 от стъпаловидното повишаване може да се приложи между 2 до 7 дни след доза 1 от стъпаловидно повишаване.

[г] Първата терапевтична доза може да се приложи между 2 до 7 дни след доза 2 от стъпаловидното повишаване. Това е първата пълна терапевтична доза (1,5 mg/kg).

[д] Поддържайте минимум 5 дни между терапевтичните дози от 1,5 mg/kg.

[е] Поддържайте минимум 12 дни между терапевтичните дози от 3 mg/kg.

Вижте таблици 12, 13, 14 и 15, за да определите дозировката въз основа на предварително определени граници на теглото (вж. точка 6.6)

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. Таблици 1 и 2), 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 до 20 mg или еквивалент)
- Антихистамин (перорално или интравенозно дифенхидрамин 25 до 50 mg или еквивалент)
- Антипиретици (перорално или интравенозно парацетамол 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 3), или
- Пациенти, които са получили CRS след предходната доза (Таблица 4).

Профилактична терапия

Профилактичната терапия при инфекции е описана в точка 4.4.

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 3, като приложението на TECVAYLI се възобнови в съответствие със схемата на прилагане (вж. Таблици 1 и 2). Лекарствените продукти за премедикация трябва да се прилагат както е указано в „Лекарствени продукти за премедикация“.

Таблица 3: 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 1 седмица (> 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)	Повече от 1 седмица до по-малко или равно на 4 седмици (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 4 седмици (> 28 дни)	Подновете с Доза 1 (0,06 mg/kg) схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата[a].

Всички терапевтични дози	Повече от 1 седмица до по-малко или равно на 9 седмици (8 дни до ≤ 63 дни)	Продължете прилагането на TECVAYLI с последната терапевтична доза и схема.
	Повече от 9 седмици до по-малко или равно на 16 седмици (64 дни до ≤ 112 дни)	Подновете с Доза 2 (0,3 mg/kg) схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата[a].
	Повече от 16 седмици (> 112 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.

Изменения на дозата

Лечението с TECVAYLI трябва да се започне в съответствие със схемата на прилагане със стъпаловидно повишаване на дозата в Таблици 1 и 2.

Намаляване на дозата на TECVAYLI по време на стъпаловидното повишаване на дозата и първата терапевтична доза от 1,5 mg/kg не се препоръчва. Препоръките за овладяване на токсичността при последващо прилагане на терапевтични дози са описани в точка 4.4.

Вижте кратката характеристика на продукта даратумумаб инжекционен разтвор за подкожно приложение за информация относно изменението на дозата на даратумумаб.

Препоръки за подновяване на TECVAYLI след отлагане на доза са дадени в Таблица 3.

Препоръчителните действия при нежелани реакции след приложение на TECVAYLI са посочени в Таблица 4.

Таблица 4: Препоръчителни действия за предприемане при нежелани реакции след приложение на TECVAYLI

Нежелани реакции	Степен	Действия
Синдром на освобождаване на цитокини[а] (вж. точка 4.4)	Степен 1 • Температура ≥38°C[б]	• Отложете TECVAYLI до отзвучаване на нежеланата реакция. • Вижте Таблица 5 за овладяване на синдрома на освобождаване на цитокини.
	Степен 2 • Температура ≥38°C[б] с: • 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 Степен 3 (продължителност: по-малко от 48 часа) • Температура ≥38°C[б] с: • 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	• Отложете TECVAYLI до отзвучаване на нежеланата реакция. • Вижте Таблица 5 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 (рецидив или с продължителност повече от 48 часа) • Температура ≥38°C[б] с: • 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.	• Преустановете окончателно терапията с TECVAYLI. • Вижте Таблица 5 за овладяване на синдрома на освобождаване на цитокини.

	Степен 4
	• Температура ≥38°C[б] с:
	  • 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).	

Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS)[г] (вж. точка 4.4)	Степен 1	• Отложете TECVAYLI до отзвучаване на нежеланата реакция. • Вижте Таблица 6 за овладяване на синдрома на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки.
	Степен 2 Степен 3 (първа поява)	• Отложете TECVAYLI до отзвучаване на нежеланата реакция. • Вижте Таблица 6 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 ежедневното наблюдение.
	Степен 3 (рецидив) Степен 4	• Преустановете окончателно терапията с TECVAYLI. • Вижте Таблица 6 за овладяване на синдрома на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки.
Инфекции (вж. точка 4.4)	Всички степени	• 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	• Отложете последващите терапевтични дози TECVAYLI (т.е. дозите, прилагани след схемата на прилагане на TECVAYLI със стъпаловидно повишаване на дозата) до липса на данни за активна инфекция.
Хематологична токсичност (вж. точки 4.4 и 4.8)	Абсолютен брой неутрофили под $0,5 \times 10^9$/l	• Отложете TECVAYLI, докато абсолютният брой неутрофили стане $0,5 \times 10^9$/l или по-висок.
	Фебрилна неутропения	• Отложете TECVAYLI, докато абсолютният брой неутрофили е $1,0 \times 10^9$/l или по-висок, и повишената температура отзвучи.
	Хемоглобин под 8 g/dl	• Отложете TECVAYLI, докато стойностите на хемоглобина достигнат 8 g/dl или по-високи.
	Монотерапия: Брой тромбоцити под 25 000/µl Брой тромбоцити между 25 000/µl и 50 000/µl с кървене Комбинирана терапия: Брой тромбоцити под 50 000/µl	Монотерапия • Отложете TECVAYLI, докато броят на тромбоцитите стане 25 000/µl или по-висок, и липсват данни за кървене. Комбинирана терапия • Отложете TECVAYLI, докато броят на тромбоцитите стане 50 000/µl или по-висок, и липсват данни за кървене.
Други нежелани реакции (вж. точка 4.8)[c]	Степен 3 Степен 4	• Отложете TECVAYLI, докато нежеланата реакция се подобри до степен 2 или по-добра.

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

[б] 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 антицитокинова терапия (напр. тоцилизумаб или кортикостероиди).

[в] 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

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 или умерена 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 5 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 отложи до отзвучаване на CRS, както е показано в Таблица 4 (вж. точка 4.2).

Овладяване 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 отложи до отзвучаване на нежеланата реакция (вж. Таблица 4). CRS трябва да се лекува в съответствие с препоръките в Таблица 5. 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 5: Препоръки за овладяване на синдрома на освобождаване на цитокини с тоцилизумаб и кортикостероиди

Степен[д]	**Симптоми**	**Тоцилизумаб[а]**	**Кортикостероиди[б]**
Степен 1	Температура ≥38°C[в]	Може да се обмисли	Може да се обмисли
Степен 2	Температура ≥38°C[в] с: • 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	Приложете тоцилизумаб[б] 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (да не се надхвърлят 800 mg). При нужда повтаряйте тоцилизумаб на всеки 8 часа, ако не се повлиява от интравенозни течности или повишаване на допълнителния кислород. Ограничете се до максимално 3 дози за 24-часов период; максимално общо 4 дози.	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. Продължете приложението на кортикостероидите до достигане на степен 1 или по-малка, след това намалявайте постепенно дозата в продължение на 3 дни.
Степен 3	Температура ≥38°C[в] с: • Хипотония, налагаща използване на един вазопресор със или без вазопресин, или • Необходимост от	Приложете тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (да не се надхвърлят 800 mg).	Ако няма подобрение, приложете метилпреднизолон 1 mg/kg интравенозно два пъти дневно или дексаметазон 10 mg

	високопоточна кислородна терапия с назална канюла[г], маска за лице, маска без ребризерили маска Venturi	При нужда повтаряйте тоцилизумаб на всеки 8 часа, ако не се повлиява от интравенозни течности или повишаване на допълнителния кислород. Ограничете се до максимално 3 дози за 24-часов период; максимално общо 4 дози.	интравенозно на всеки 6 часа. Продължете приложението на кортикостероидите до достигане на степен 1 или по-малка, след това намалявайте постепенно дозата в продължение на 3 дни.
Степен 4	Температура ≥38°C[в] с: • Хипотония, налагаща използване на множество вазопресори (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)	Приложете тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (да не се надхвърлят 800 mg). При нужда повтаряйте тоцилизумаб на всеки 8 часа, ако не се повлиява от интравенозни течности или повишаване на допълнителния кислород. Ограничете се до максимално 3 дози за 24-часов период; максимално общо 4 дози.	Както по-горе или приложете метилпреднизолон 1 000 mg интравенозно на ден в продължение на 3 дни по преценка на лекаря. Ако няма подобрение или ако състоянието се влоши, помислете за алтернативни имуносупресори[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 антицитокинова 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).

Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS)

Сериозен, животозастрашаващ или летален синдром на невротоксичност, свързан с имунните ефекторни клетки (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS), възниква след лечение с TECVAYLI.

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

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ при поява на признаци или симптоми на ICANS. При първи признак на 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 лечението с TECVAYLI трябва да се отложи, както е показано в Таблица 4 (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).

Овладяване на ICANS

При първи признаци на ICANS, трябва да се обмисли неврологична оценка. Трябва да се изключат други причини за неврологични симптоми. TECVAYLI трябва да се отложи до отзвучаване на нежеланата реакция (вж. Таблица 4). При тежък или животозастрашаващ ICANS трябва да се осигурят интензивни грижи и поддържаща терапия. Общото овладяване на ICANS със или без съпътстващ CRS е обобщено в Таблица 6.

Таблица 6: Препоръки за овладяване на синдрома на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS)

<table>
<tr><th>Степен</th><th>Симптоми[а]</th><th>Съпътстващ CRS</th><th>Без съпътстващ CRS</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Степен 1</td><td rowspan="2">ICE скор 7-9[б]

или потиснато ниво на съзнание[в]: събужда се спонтанно.</td><td>Овладяване на CRS според Таблица 5.

Наблюдавайте за неврологични симптоми и обмислете консултация с невролог и оценка по преценка на лекаря.</td><td>Наблюдавайте за неврологични симптоми и обмислете консултация с невролог и оценка по преценка на лекаря.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Помислете за приложение на неседиращи противогърчови лекарствени продукти (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Степен 2</td><td rowspan="2">ICE скор 3-6[б]

или потиснато ниво на съзнание[в]: събужда се от глас.</td><td>Приложете тоцилизумаб според Таблица 5 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.</td><td>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.</td></tr>
<tr><td colspan="2">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.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">Степен 3</td><td rowspan="2">ICE скор 0-2[б]

или потиснато ниво на съзнание[в]: събужда се само от тактилен стимул, или

гърчове[в]:
• всеки клиничен гърч, фокален или генерализиран, който отзвучава бързо, или
• неконвулсивни гърчове на електроенцефалограма (ЕЕГ), които отзвучават с интервенция, или

повишено вътречерепно налягане: фокален/локален оток при изследване с образна диагностика[в].</td><td>Приложете тоцилизумаб според Таблица 5 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.</td><td>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.</td></tr>
<tr><td colspan="2">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.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">Степен 4</td><td>ICE скор 0[б]

или потиснато ниво на съзнание[в]:
• пациентът не се събужда или са необходими енергични или многократни тактилни стимули, за да се събуди, или
• ступор или кома, или

гърчове[в]:
• животозастрашаващ продължителен гърч (>5 минути) или
• многократни клинични или неконвулсивни гърчове без връщане към изходно ниво между тях, или

моторни находки[в]:
• дълбока фокална моторна слабост като хемипареза или парапареза, или

повишено вътречерепно налягане/мозъчен оток[в] с признаци/симптоми като:
• 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</td><td>Приложете тоцилизумаб според Таблица 5 за овладяване на CRS.

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.</td><td>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.</td></tr>
<tr><td colspan="2">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.</td></tr>
</table>

[а] Лечението се определя от най-тежкото събитие, което не може да се обясни с някаква друга причина.

[б] 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.

[в] 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.

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. Предпазните мерки срещу инфекции (включително ваксинации) и антимикробните средства (напр. превенция на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*), включително антибиотична или антивирусна профилактика (напр. превенция на реактивация на херпес зостер), трябва да се прилагат в съответствие с указанията на лечебното заведение. Честотата на инфекции е по-висока през началните месеци на терапия с TECVAYLI и намалява с времето.

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 отложи, както е показано в Таблица 4 (вж. точка 4.2).

При пациенти, получаващи TECVAYLI, се съобщава и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML), която може да бъде летална. Пациентите трябва да се наблюдават за всяка нова поява или промени в съществуващите неврологични признаци или симптоми. Ако се подозира PML, лечението с TECVAYLI трябва да се отложи и да се започне подходящо диагностично изследване. Ако се потвърди PML, TECVAYLI трябва да се спре.

Реактивация на вируса на хепатит B

Реактивация на вируса на хепатит B може да възникне при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, насочени срещу B 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 отложи, както е показано в Таблица 4 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 преди и по време на лечение с TECVAYLI. Трябва да се прилага интравенозна или подкожна имуноглобулинова терапия, за да се поддържат серумни нива на IgG $\geq$ 400 mg/dl. Предпазните мерки срещу инфекция и антимикробните средства, включително антибиотична или антивирусна профилактика, трябва да се прилагат в съответствие с указанията на лечебното заведение.

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 отложи, както е показано в Таблица 4 (вж. точка 4.2).

Обостряне на симптомите, свързани с тумора (tumour flare)

Има съобщения за обостряне на симптомите, свързани с тумора при пациенти, получаващи TECVAYLI (вж. точка 4.8). Проявите включват локализирана болка и симптоми на нервна и гръбначна компресия, дължащи се на временно уголемяване на тумора. Обостряне на симптомите, свързани с тумора не означава неуспех на лечението и не представлява туморна прогресия. Препоръчва се проследяване и оценяване за обостряне на симптомите, свързани с тумора при пациенти, лекувани с TECVAYLI, като лечението трябва да се извърши според клиничната преценка.

Помощни вещества

Натрий
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.

Полисорбат
Този лекарствен продукт съдържа 0,4 mg полисорбат 20 във всеки ml, които са еквивалентни на 1,2 mg за флакон от 3 ml и на 0,68 mg за флакон от 1,7 ml. Полисорбатите могат да причинят реакции на свръхчувствителност.

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 терапевтична 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 проучвания 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 (Таблици 1 и 2) (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции от всяка степен са хипогамаглобулинемия, неутропения, синдром на освобождаване на цитокини, инфекция на горните дихателни пътища, мускулно-скелетна болка, диария, анемия, кашлица, умора, реакция на мястото на инжектиране, тромбоцитопения, пневмония, COVID-19, лимфопения, пирексия, болка, гадене, главоболие и хипокалиемия.

Сериозни нежелани реакции се съобщават при 65% от пациентите, които получават TECVAYLI, включително пневмония (22%), COVID-19 (14%), синдром на освобождаване на цитокини (11%), инфекция на горните дихателни пътища (7%), сепсис (6%), пирексия (3,5%), фебрилна неутропения (3,1%), диария (2,3%) и мускулно-скелетна болка (2,3%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотата на нежеланите реакции се основава на честотата на нежеланите събития по всякаква причина при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с теклистамаб, когато след задълбочена оценка се счита, че причинно-следствена връзка между лекарствения продукт и нежеланото събитие най-малкото е възможно да съществува.

Данните за безопасност на TECVAYLI са оценени при 739 възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом, което включва 456 пациенти в проучванията MajesTEC-1 и MajesTEC-9, получавали подкожно (s.c.) TECVAYLI като монотерапия с медиана на продължителност на лечението съответно 9 месеца (диапазон: 0,20 до 41) и 13 месеца (диапазон: 0,10 до 28), и 283 пациенти от MajesTEC-3, получавали TECVAYLI s.c. в комбинация с даратумумаб s.c. с медиана на продължителност на лечението 32 месеца (диапазон: 0,03 до 43).

В Таблица 7 са обобщени нежеланите реакции, съобщени при пациенти в проучванията MajesTEC-1, MajesTEC-9 и MajesTEC-3 и постмаркетинговия период.

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 7 по системо-органен клас и по честота. Категориите по честота са определени както следва: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1000 до <1/100), редки (≥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 7: Нежелани реакции при пациенти с мултиплен миелом в клинични проучвания и постмаркетинговия период

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота (всички степени)	N=739	
			Всяка степен (%)	Степен 3 или 4 (%)
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища[1]	Много чести	60	9
	Пневмония[2]		34	24
	COVID-19[3]		31	13
	Инфекция на пикочните пътища[4]		15	4.1
	Сепсис[5]	Чести	9	6
	Целулит		2	1,1
	Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия	Нечести	0,1	0,1
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Обостряне на симптомите, свързани с тумора (tumour flare)*	С неизвестна честота		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения	Много чести	71	65
	Анемия[6]		44	23
	Тромбоцитопения		34	17
	Лимфопения		26	24
	Левкопения		19	10
	Фебрилна неутропения	Чести	4,9	4,6
	Хипогамаглобулинемия[7]		76	3,8

Нарушения на имунната система	Синдром на освобождаване на цитокини	Много чести	65	0,4
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	Много чести	20	7
	Намален апетит		14	0,7
	Хипофосфатемия	Чести	9	2,4
	Хипонатриемия		7	2
	Хиперкалиемия		3,5	0,8
	Хиперамилаземия		3,2	0,9
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести	21	0,9
	Периферна невропатия[8]		15	0,4
	Енцефалопатия[9]	Чести	6	0,5
	Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки		2,7	0,3
Съдови нарушения	Кръвоизлив[10]	Много чести	10	1,8
	Хипертония[11]		10	4,9
	Хипотония	Чести	7	1,1
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица[12]	Много чести	40	0,5
	Диспнея[13]		11	2,4
	Хипоксия	Чести	3,9	1,8
Стомашно-чревни нарушения	Диария[14]	Много чести	45	4,2
	Гадене		22	0,4
	Запек		16	0,1
	Повръщане		16	0,5
	Коремна болка[15]		12	0,5
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка[16]	Много чести	45	3,4
	Мускулни спазми	Чести	6	0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инжектиране[17]	Много чести	37	0,1
	Умора[18]		37	3,2
	Пирексия		25	0,7
	Болка[19]		24	0,9
	Оток[20]		12	0,3
Изследвания	Повишение на трансаминазите[21]	Много чести	16	2,8
	Намалено тегло		13	2
	Повишена гама глутамилтрансфераза	Чести	10	2,3
	Повишена липаза		8	1,1

Забележка: Нежеланите събития са класифицирани при използване на NCI-CTCAE версия 5.0 с изключение на ICANS и CRS, които са класифицирани в съответствие със системата за класификация на ASTCT (Lee et al 2019).

[1] Инфекция на горните дихателни пътища включва остър синузит, аденовирусна инфекция на горните дихателни пътища, бактериален ринит, бронхиолит, бронхит, бактериален бронхит, хроничен бронхит, бронхит, причинен от Haemophilus, вирусен бронхит, хроничен синузит, бронхит, причинен от херпес симплекс, назофарингит, фарингит, стрептококов фарингит, инфекция, причинена от респираторно-синцитиален вирус, инфекция на дихателните пътища, бактериална инфекция на дихателните пътища, микотична инфекция на дихателните пътища, вирусна инфекция на дихателните пътища, ринит, риновирусна инфекция, синобронхит, синузит, бактериален синузит, трахеит, трахеобронхит, микотична инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на горните дихателни пътища, бактериална инфекция на горните дихателни пътища, вирусен ринит, вирусен синузит и вирусна инфекция на горните дихателни пътища.

[2] Пневмония включва атипична пневмония, пневмония, причинена от Candida, коронавирусна пневмония, пневмония, причинена от Enterobacter, инфекция на долните дихателни пътища, бактериална 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, хламидийна пневмония, криптококова пневмония, цитомегаловирусна пневмония, пневмония, причинена от Escherichia, микотична пневмония, пневмония, причинена от Haemophilus, пневмония, причинена от грипен вирус, пневмония, причинена от Klebsiella, пневмония, причинена от Legionella, пневмония, причинена от Moraxella, пневмония, причинена от Mycoplasma, пневмония, причинена от парагрипен вирус, пневмококова пневмония, пневмония, причинена от Pseudomonas, пневмония, причинена от респираторно-синцитиален вирус, стафилококова пневмония, стрептококова пневмония, вирусна пневмония и пневмония, причинена от *Stenotrophomonas maltophilia.*

[3] COVID-19 включва COVID-19 и пневмония, причинена от COVID-19.

[4] Инфекция на пикочните пътища включва цистит, цистит, причинен от Escherichia, хеморагичен цистит, цистит, причинен от Klebsiella, инфекция на пикочните пътища, причинена от Escherichia, инфекция на пикочно-половите пътища, инфекция на пикочните пътища, причинена от Klebsiella, пиелонефрит, остър пиелонефрит, пиурия, инфекция на пикочните пътища, причинена от Candida, инфекция на пикочните пътища, бактериална инфекция на пикочните пътища, ентерококова инфекция на пикочните пътища, микотична инфекция на пикочните пътища и стафилококова инфекция на пикочните пътища.

[5] Сепсис включва абдоминален сепсис, бактериемия, причинена от Acinetobacter, бактериемия, причинена от Bacillus, бактериемия, бактериален сепсис, бактериемия, причинена от Campylobacter, сепсис, причинен от Campylobacter, бактериемия, причинена от Citrobacter, бактериемия, причинена от Corynebacterium, бактериемия, свързана с изделие, ентерококова бактериемия, ентерококов сепсис, бактериемия, причинена от Escherichia, сепсис, причинен от Escherichia, сепсис, причинен от Haemophilus, сепсис, причинен от Klebsiella, менингококов сепсис, неутропеничен сепсис, псевдомонална бактериемия, псевдомонален сепсис, белодробен сепсис, сепсис, септичен шок, стафилококова бактериемия, стафилококов сепсис, стрептококов сепсис и уросепсис.

[6] Анемия включва анемия, анемия поради железен дефицит, левкоеритробластна анемия и микроцитна анемия.

[7] Хипогамаглобулинемия включва пациенти с нежелани събития на хипогамаглобулинемия, хиперглобулинемия, понижени имуноглобулини и/или пациенти с лабораторни нива на IgG под 400 mg/dl след лечение с TECVAYLI.

[8] Периферната невропатия включва дизестезия, хипоестезия, орална хипоестезия, невралгия, периферна невропатия, парестезия, орална парестезия, периферна моторна невропатия, периферна сензорна невропатия и ишиас.

[9] Енцефалопатията включва амнезия, мозъчна мъгла, когнитивно разстройство, състояние на объркване, понижено ниво на съзнание, летаргия, нарушение на паметта и сънливост.

[10] Кръвоизливът включва анален кръвоизлив, конюнктивален кръвоизлив, епистаксис, очен кръвоизлив, кървене от клепачите, хематом на клепачите, стомашно-чревен кръвоизлив, кървене от венците, хематохезия, хематом, хематурия, хемоперитонеум, хемоптиза, хемороидален кръвоизлив, хемороиди, чернодробен кръвоизлив, кръвоизлив от долната част на стомашно-чревния тракт, мелена, кръвоизлив в устата, кръвоизлив след процедура, кръвоизлив в постменопауза, белодробен алвеоларен кръвоизлив, ректален кръвоизлив, субдурален хематом, кръвоизлив в горната част на стомашно-чревния тракт и кръвоизлив в стъкловидното тяло.

[11] Хипертония включва повишено кръвно налягане, есенциална хипертония, хипертония, хипертонична криза, повишено средно артериално налягане и систолна хипертония.

[12] Кашлица включва алергична кашлица, кашлица, продуктивна кашлица и синдром на кашлица от горните дихателните пътища.

[13] Диспнея включва остра дихателна недостатъчност, диспнея и диспнея при усилие и дихателна недостатъчност.

[14] Диария включва бактериална диария, диария и вирусна диария.

[15] Коремна болка включва коремен дискомфорт, коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема, дискомфорт в епигастриума и стомашно-чревна болка.

[16] Мускулно-скелетна болка включва артралгия, болка в гърба, болка в костите, мускулно-скелетна гръдна болка, мускулно-скелетна болка, миалгия, болка във врата, болка в крайник и болка в сакрална област.

[17] Реакция на мястото на инжектиране включва сърбеж на мястото на приложение, реакция на мястото на приложение, еритем на мястото на приложение, насиняване на мястото на инжектиране, целулит на мястото на инжектиране, промяна на цвета на мястото на инжектиране, дискомфорт на мястото на инжектиране, екзема на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране, хематом на мястото на инжектиране, хиперестезия на мястото на инжектиране, индурация на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране, дразнене на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, парестезии на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране, везикули на мястото на инжектиране и затопляне на мястото на инжектиране.

[18] Умора включва астения, умора и неразположение.

[19] Болка включва болка в аксилите, болка в гърдата, ракова болка, гръдна болка, ушна болка, очна болка, болка в лицето, болка в хълбока, болка във венците, ингвинална болка, ларингеална болка, несърдечна гръдна болка, езофагеална болка, орална болка, орофарингеална болка, болка, болка в челюстта, болка на кожата, тазова болка, перинеална болка, периорбитална болка, болка в синусите, спинална болка, болка в тестисите, зъбобол и туморна болка.

[20] Оток включва оток на клепачите, оток на лицето, локализиран оток, оток, периферен оток, периорбитален оток, периферно подуване, оток на кожата, подуване, подуване на лицето и подуване на тестисите.

[21] Повишение на трансаминазите включва повишена аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, хипертрансаминаземия и повишени трансаминази.

[*] Въз основа на постмаркетинговия опит.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини

В клиничните изпитвания (монотерапия и комбинирана терапия N=739) CRS се съобщава при 65% от пациентите след лечение с TECVAYLI. Двадесет и седем процента от пациентите получават повече от едно събитие на CRS. Повечето пациенти получават CRS по време на началната схема на стъпаловидно дозиране (стъпаловидно повишаване на доза 1 (37%), стъпаловидно повишаване на доза 2 (33%) или след началната терапевтична доза (21%)). Събитията на CRS са степен 1 (47%) и степен 2 (17%) или степен 3 (0,4%). Медианата на времето до появата на CRS е 2 дни (диапазон: 1 до 9) след последната доза, а медианата на продължителността на CRS е 2 дни (диапазон: 1 до 22).

Най-честите признаци и симптоми, свързани с CRS, са повишена температура (65%), хипотония (13%), хипоксия (8%), студени тръпки (6%) и главоболие (4%).

В клиничните изпитвания тоцилизумаб, кортикостероиди и тоцилизумаб в комбинация с кортикостероиди са използвани за лечение на CRS съответно при 33%, 6% и 3% събития на CRS.

ICANS

В клиничните изпитвания (монотерапия и комбинирана терапия N=739) ICANS се съобщава при 2,7% от пациентите, получавали TECVAYLI. ICANS степен 3 или степен 4 възниква при 0,2% от пациентите. Най-честата клинична проява на ICANS е състояние на обърканост (1,2%) и дисграфия (0,8%). Появата на ICANS може да се съпътства от CRS, да настъпи след отзвучаване на CRS или в отсъствие на CRS. Медианата на времето до поява на ICANS е 3 (диапазон 1 до 11) дни след последната доза.

Инфекции

В клиничните изпитвания (монотерапия и комбинирана терапия N=739) при пациентите, получавали TECVAYLI, сериозни инфекции възникват при 46% от пациентите, инфекции степен 3 или степен 4 при 49% от пациентите, а летални инфекции при 7% от пациентите.

Пациенти в старческа възраст

В клиничните изпитвания с монотерапия (MajesTEC-1 и MajesTEC-9) 186 пациенти са под 65-годишна възраст, 165 пациенти са от 65 до под 75 години, а 105 пациенти са на 75 или повече години. Сериозни нежелани събития възникват при 65% от пациентите под 65-годишна възраст в сравнение с 63% при тези на възраст от 65 до под 75 години и 52% при пациентите на 75 или повече години.

В клиничните изпитвания с комбинирана терапия (MajesTEC-3) 141 пациенти са под 65-годишна възраст, 112 пациенти са от 65 до под 75 години, а 30 пациенти са на 75 или повече години. Сериозни нежелани събития възникват при 63% от пациентите под 65-годишна възраст в сравнение със 77% при тези на възраст от 65 до под 75 години и 83% при пациентите на 75 или повече години.

В клиничните изпитвания с монотерапия и комбинирана терапия (MajesTEC-1, MajesTEC-9 и MajesTEC-3), инфекции (степен 3 или 4) възникват при 42% от пациентите под 65-годишна възраст в сравнение с 47% при тези на възраст от 65 до под 75 години и 38% при пациентите на 75 или повече години. Летални инфекции възникват при 7% от пациентите под 65-годишна възраст в сравнение с 6% при тези на възраст от 65 до под 75 години и 8% при пациентите на 75 или повече години.

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 национална 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 антитяло-лекарство, АТС код: L01FX24

Механизъм на действие

Теклистамаб е биспецифично цяло антитяло IgG4-PAA, 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 медиира от секретиран 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, MHC) 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.

Имуногенност

Антилекарствени антитела (Anti-drug antibodies, ADA) са откривани много рядко. Не са наблюдавани доказателства за влияние на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността.

Клинична ефикасност

Комбинирана терапия с даратумумаб - MajesTEC-3

Ефикасността на TECVAYLI в комбинация с даратумумаб (Tec-Dara) в сравнение с пациентите от контролното рамо, получаващи или даратумумаб, помалидомид и дексаметазон (DPd), или даратумумаб, бортезомиб и дексаметазон (DVd), при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом, е оценена в рандомизирано, открито, многоцентрово проучване (MajesTEC-3). В проучването са включени пациенти, които преди това са получили от една до три предходни терапии, включващи протеазомен инхибитор (proteasome inhibitor, PI) и леналидомид. Пациентите, които са получили само една предходна терапия, трябва да са били рефрактерни към леналидомид. От проучването са изключени пациенти, чието заболяване е рефрактерно към предходна терапия с анти-CD38 моноклонално антитяло, или пациенти, които са получавали предходна , BCMA-насочена терапия, както и пациенти със засягане на централната нервна система/менингите от мултиплен миелом или с други тежки неврологични заболявания. Пациенти с намалена фракция на изтласкване на сърцето или пациенти с по-редки форми на плазмоклетъчни неоплазми, като плазмоклетъчна левкемия, първична системна лековерижна амилоидоза, макроглобулинемия на Waldenstrom, или POEMS синдром (полиневропатия, органомегалия, ендокринопатия, моноклонално плазмоклетъчно нарушение, кожни изменения) – също са изключени.

Пациентите получават TECVAYLI, прилаган подкожно, което представлява първоначално стъпаловидно повишаване на дозите от 0,06 mg/kg и 0,3 mg/kg, последвано от схема с терапевтична доза 1,5 mg/kg седмично до Седмица 8, след това 3 mg/kg веднъж на всеки две седмици до Седмица 24, а след това 3 mg/kg веднъж на всеки четири седмици до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност. Даратумумаб се прилага подкожно в доза от 1800 mg седмично от Седмица 1 до Седмица 8, след това 1800 mg веднъж на две седмици до Седмица 24, а след това веднъж на четири седмици до прогресия на заболяването или появата на неприемлива токсичност (вж. точка 4.2).

Рандомизирани са общо 587 пациенти: 291 в рамото с Tec-Dara и 296 в контролното рамо (269 в групата с DPd и 27 в групата с DVd). Рандомизацията е стратифицирана според избора на изследователя на DPd или DVd, стадия на заболяването при скрининга съгласно Международната система за стадиране (International Staging System, ISS) (I спрямо II спрямо III), предходната експозиция на анти-CD38 моноклонално антитяло (да спрямо не) и броя на предходните линии на терапия (1 спрямо 2 или 3). Изходните характеристики на заболяването са сходни в рамото с Tec-Dara и в контролното рамо. Медианата на възрастта е 64 години

(диапазон: 25 до 88), като 10% са на възраст ≥75 години, 55% са мъже, 65% са от бялата раса, 6% са чернокожи или афроамериканци, а 22% са азиатци. Според ISS 62.5% са в стадий I, 29.5% в стадий II, и 8.0% в стадий III. Високорискова цитогенетика (наличие на del(17p), t(4;14) или t(14; 16)) е установена при 35,9% от пациентите. В допълнение, 14% от пациентите са с мекотъканни плазмоцитоми.

Медианата на броя на предходните линии на терапия е 2 (диапазон: от 1 до 3), като 37,8% от пациентите са получавали само една предходна линия на терапия. Всички пациенти са получавали леналидомид преди това, а 99,8% са получавали предходно протеазомен инхибитор, 83,6% са рефрактерни към леналидомид. Освен това 5,3% от пациентите са получавали преди това анти-CD38 моноклонално антитяло.

MajesTEC-3 показва статистически значимо подобрение в рамото с Tec-Dara в сравнение с контролното рамо по отношение на преживяемостта без прогресия (progression-free survival, PFS) общата преживяемост (overall survival, OS). Резултатите за ефикасност се определят от оценката на Независимата комисия за преглед на данните (Independent Review Committee, IRC) въз основа на критериите на Международната работна група по миелом (International Myeloma Working Group, IMWG) 2016 (вж. таблица 8 и фигури 1 и 2).

Таблица 8: Резултати за ефикасност в MajesTEC-3

	Рамо с Tec-Dara (N=291)	**Контролно рамо (N=296)**
Преживяемост без прогресия (PFS)[а]		
Брой събития, n (%)	44 (15,1)	187 (63,2)
Медиана, месеци (95% CI)	NR (NE, NE)	18,10 (14,6; 22,8)
Коефициент на риск (95% CI)[б] ; p-стойност[в]	0,17 (0,12; 0,23); <0,0001	
24-месечна честота на PFS, % (95% CI)	85,2 (80,4; 88,9)	42,2 (36,3; 48,0)
36- месечна честота на PFS, % (95% CI)	83,4 (78,2; 87,4)	29,7 (23,6; 36,0)
Пълен или по-добър отговор (sCR+CR)[а], n (%)	238 (81,8)	95 (32,1)
95% CI (%)	(76,9; 86,0)	(26,8; 37,7)
Съотношение на шансовете (95% CI)[г]; p-стойност[д]	9,56 (6,47; 14,14); <0,0001	
Общ отговор (sCR+CR+VGPR+PR)[а], n (%)	259 (89,0)	223 (75,3)
95% CI (%)	(84,8; 92,4)	(70,0; 80,1)
Съотношение на шансовете (95% CI)[г]; p-стойност[д]	2,65 (1,68; 4,18); <0,0001	
Честота на негативно MRD[е,ж], n/N (%)	153/262 (58,4)	46/269 (17,1)
95% CI (%)	(52,2; 64,4)	(12,8; 22,1)
Съотношение на шансовете (95% CI)[г]; p-стойност[з]	6,78 (4,53; 10,15); <0,0001	
Обща преживяемост (OS)[а]		
Брой събития, n (%)	46 (15,8)	98 (33,1)
Медиана, месеци (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (41,40, NE)
Коефициент на риск (95% CI)[б] ; p-стойност[в]	0,46 (0,32; 0,65); <0,0001	
24-месечна честота на преживяемост, % (95% CI)	86,5 (81,9; 90,0)	76,4 (71,1; 80,9)
36- месечна честота на преживяемост, % (95% CI)	83,3 (78,3; 87,2)	65,0 (58,8; 70,5)

CI=доверителен интервал; NE= не може да се оцени; NR= не се достига; sCR= строг пълен отговор; CR=пълен отовор; VGPR=много добър частичен отговор; PR=частичен отговор; MRD = минимално остатъчно заболяване; Контролно рамо= DPd или DVd

Медиана на продължителността на проследяване = 34,5 месеца

[а] Въз основа на група за анализ intent to treat

[б] Стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска. При всички стратифицирани анализи стратифицирането се основава на стадирането по ISS (I спрямо II или III) и броя на предходните линии (1 спрямо 2 или 3) според рандомизацията.

[в] Стратифициран log-rank тест

[г] Използвано е изчисление по Mantel-Haenszel на общото съотношение на шансовете (odds ratio) за стратифицираните таблици

[д] Тест Хи-квадрат на Cochran Mantel-Haenszel

[е] Въз основа на групата за първичен анализ чрез секвениране от следващо поколение (NGS) на MRD, определена като всички рандомизирани пациенти в проучването с изключение на тези, набрани в Китай.

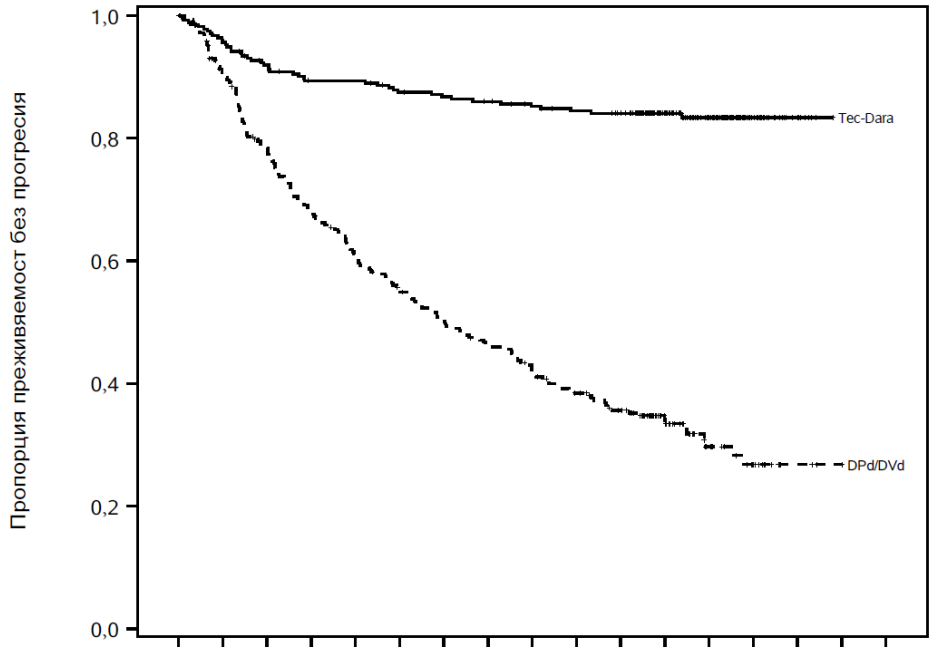
[ж] Въз основа на праг от 10^{-5} при използване на тест секвениране от следващо поколение (clonoSEQ).

[з] Точен тест на Fisher

В проучването MajesTEC-3 при пациенти, които преди това са получавали анти-CD38 моноклонално антитяло (n=15), честотата на общ отговор (ORR) е 93,3% (95% CI: 68,1; 99,8).

При пациентите, отговорили на лечението, медианата на времето до отговор е 1,2 месеца (диапазон: 0,9 до 25,0 месеца) в рамото с Tec-Dara и 1,2 месеца (диапазон: 0,7 до 6,3 месеца) в контролното рамо.

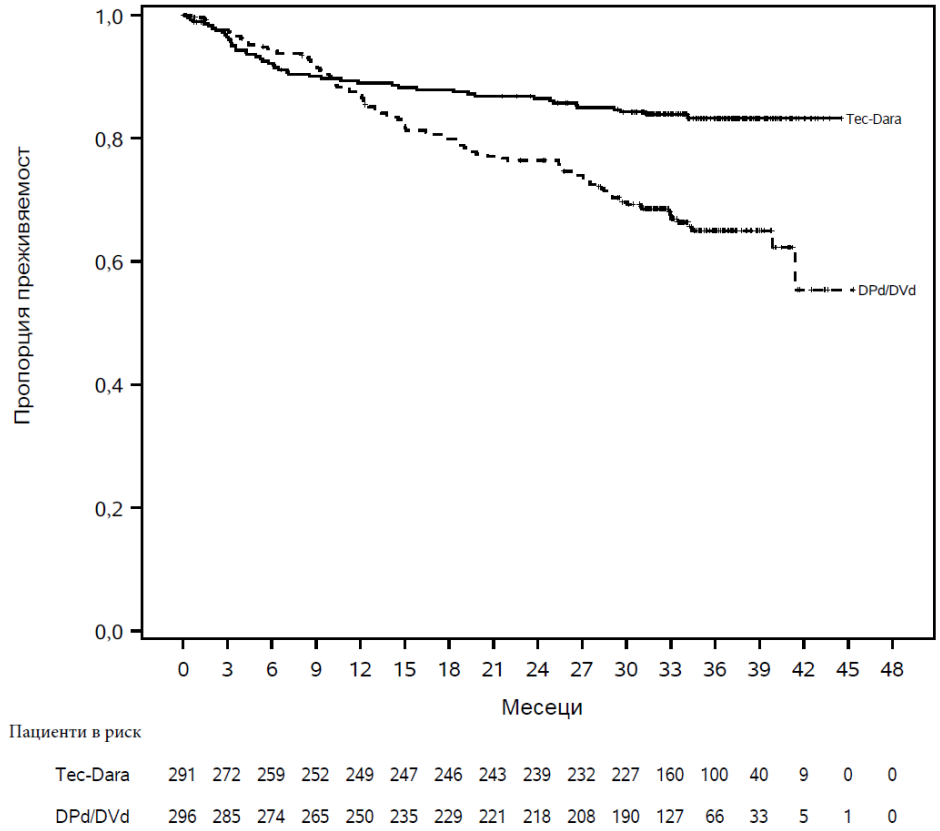
Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за PFS в MajesTEC-3



Пациенти в риск

Tec-Dara	291	262	249	240	240	233	230	227	222	218	214	142	89	34	9	0	0
DPd/DVd	296	254	218	188	167	149	135	124	112	99	87	52	26	14	3	1	0

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за OS в MajesTEC-3



Монотерапия - MajesTEC-9

Ефикасността на монотерапията с TECVAYLI в сравнение с контролното рамо на помалидомид, бортезомиб и дексаметазон (PVd) или карфилзомиб и дексаметазон (Kd) при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом е оценена в рандомизирано, открито, многоцентрово проучване (MajesTEC-9). В проучването са включени пациенти, които преди това са получавали от една до три линии на терапия, включващи анти-CD38 моноклонално антитяло и леналидомид. От проучването са изключени пациенти, които са получавали каквато и да е предходна терапия, насочена срещу BCMA, както и пациенти със засягане на централната нервна система/менингите от мултиплен миелом или други тежки неврологични заболявания. Изключени са също пациенти с ниска сърдечна фракция на изтласкване или пациенти с по-редки форми на плазмоклетъчни неоплазми като плазмоклетъчна левкемия, първична системна лековерижна амилоидоза, макроглобулинемия на Waldenstrom или синдром POEMS (полиневропатия, органомегалия, ендокринопатия, моноклонално плазмоклетъчно заболяване, кожни промени).

Пациентите получават TECVAYLI, прилаган подкожно, като началните дози със стъпаловидно повишаване са 0,06 mg/kg и 0,3 mg/kg, последвани от схема с терапевтична доза 1,5 mg/kg седмично до Седмица 8, след това 3 mg/kg веднъж на две седмици до Седмица 24, а след това 3 mg/kg веднъж на четири седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Пациентите, които имат много добър частичен или по-добър отговор, имат възможност да преминат към приложение на всеки четири седмици преди Седмица 25 (вж. точка 4.2).

Рандомизирани са общо 593 пациенти: 296 в рамото на TECVAYLI и 297 в контролното рамо. Рандомизацията е стратифицирана според избора на изследователя на PVd или Kd, стадия на заболяването при скрининга съгласно Международната система за стадиране (International Staging System, ISS) (I спрямо II/III), статус по отношение на рефрактерност към анти-CD38

моноклонални антитела (да спрямо не) и брой на предходни линии на терапия (1 спрямо 2 или 3).
Изходните характеристики на заболяването са сходни в рамото на TECVAYLI и в контролното рамо. Медианата на възрастта е 70 години (диапазон: 34 до 86), като 29% са на възраст ≥75 години, 51% са мъже, 65% са от бялата раса, 3,4% са чернокожи или афроамериканци, а 20% са азиатци. Четиридесет и девет процента имат функционален скор по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0, 44% имат скор по ECOG 1, а 7% имат скор по ECOG 2. Според ISS 57% са в стадий I, 28% са в стадий II и 15% са в стадий III. При 35% от пациентите се установява високорискова цитогенетика (наличие на del(17p), t(4;14) или t(14;16)). Освен това 20% от пациентите имат плазмоцитоми на меките тъкани.

Медианата на броя на предходните линии на терапия е 2 (диапазон: 1 до 3), като 22% от пациентите са получили 1 предходна линия на терапия. Всички пациенти са лекувани преди това с леналидомид и анти-CD38 моноклонално антитяло. Освен това 92% от пациентите са рефрактерни към последната линия на терапия, 85% от пациентите са рефрактерни към анти-CD38 моноклонални антитела и 80% са рефрактерни към леналидомид.

Медианата на продължителността на проследяване е 17,3 месеца в intent to treat популацията (ITT). Общата медиана на относителния интензитет на дозата на TECVAYLI е 98,3%.

Проучването MajesTEC-9 демонстрира статистически значимо подобрение в рамото на TECVAYLI в сравнение с контролното рамо по отношение на преживяемостта без прогресия (PFS) и общата преживяемост (OS). Резултатите за ефикасност са определени чрез оценка на Независимата комисия за преглед на данните (Independent Review Committee, IRC) въз основа на критериите на Международната работна група по миелом (International Myeloma Working Group, IMWG) 2016 (вж. Таблица 9 и Фигури 3 и 4).

Таблица 9: Резултати за ефикасност в MajesTEC-9

	Рамо на TECVAYLI (N=296)	**Контролно рамо (N=297)**
Преживяемост без прогресия (PFS)[а]		
Брой събития, n (%)	88 (29,7)	191 (64,3)
Медиана, месеци (95% CI)	NR (26,35; NE)	8,21 (7,03; 9,36)
Коефициент на риск (95% CI)[б] ; p-стойност[в]	0,29 (0,23; 0,38); <0,0001	
12-месечна честота на PFS, % (95% CI)	75,4 (70,0; 80,1)	36,7 (30,8; 42,6)
18-месечна честота на PFS, % (95% CI)	69,8 (63,7; 75,1)	26,9 (21,1; 33,0)
Пълен или по-добър отговор (sCR+CR)[а], n (%)	195 (65,9)	50 (16,8)
95% CI (%)	(60,2; 71,3)	(12,8; 21,6)
Съотношение на шансовете (95% CI)[г]; p-стойност[д]	10,42 (6,89; 15,76); <0,0001	
Много добър частичен или по-добър отговор (sCR +CR+VGPR)[а], n (%)	237 (80,1)	108 (36,4)
95% CI (%)	(75,1; 84,5)	(30,9; 42,1)
Съотношение на шансовете (95% CI)[г]	6,98 (4,80; 10,16)	
Обща преживяемост (OS)[а]		
Брой събития, n (%)	60 (20,3)	88 (29,6)
Медиана, месеци (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Коефициент на риск (95% CI)[б] ; p-стойност[в]	0,60 (0,43; 0,83); 0,0020	
12-месечна честота, % (95% CI)	85,3 (80,6; 88,9)	74,6 (69,1; 79,4)
18- месечна честота, % (95% CI)	79,2 (73,5; 83,8)	68,6 (62,4; 74,0)

CI=доверителен интервал; NE= не може да се оцени; NR= не се достига; CR= строг пълен отговор; CR=пълен отовор; VGPR=много добър частичен отговор; PR=частичен отговор; Контролно рамо= PVd или Kd
Медиана на продължителността на проследяване = 17,3 месеца

[а] Въз основа на intent to treat група за анализ

[б] Стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска. При всички стратифицирани анализи стратифицирането се основава на избора на изследователя (PVd спрямо Kd), стадирането по ISS (I спрямо II/III), броя на предходните линии на терапия (1 спрямо 2/3) и статуса по отношение на рефрактерност към анти-CD38 моноклонално антитело (да спрямо не) според рандомизацията

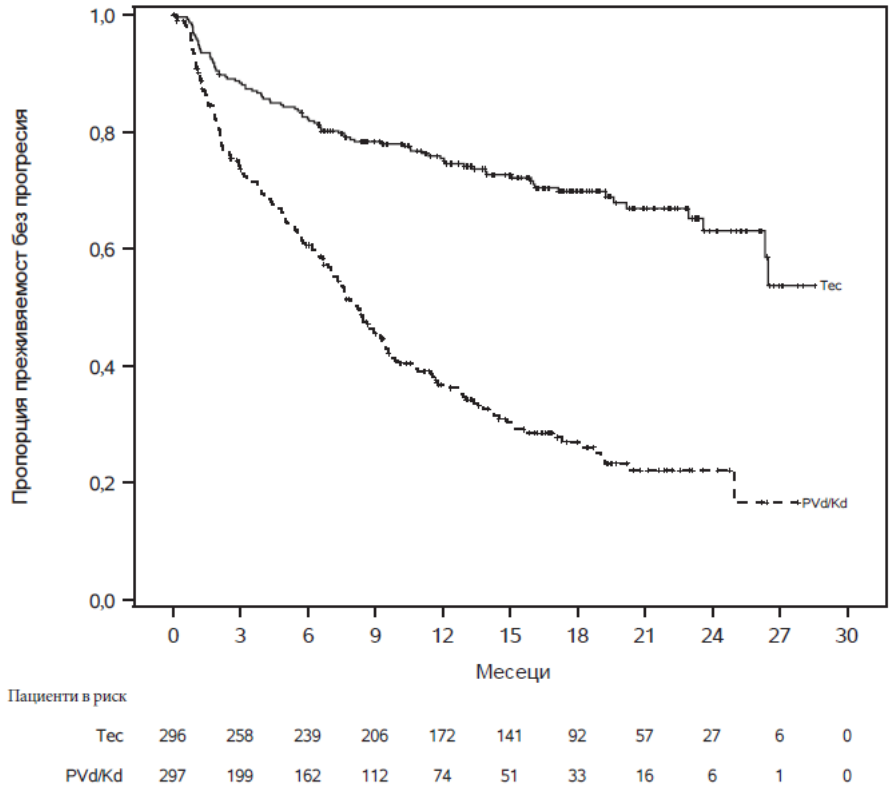
[в] Стратифициран log-rank тест

[г] Използвано е изчисление по Mantel-Haenszel на общото съотношение на шансовете (odds ratio) за стратифицираните таблици

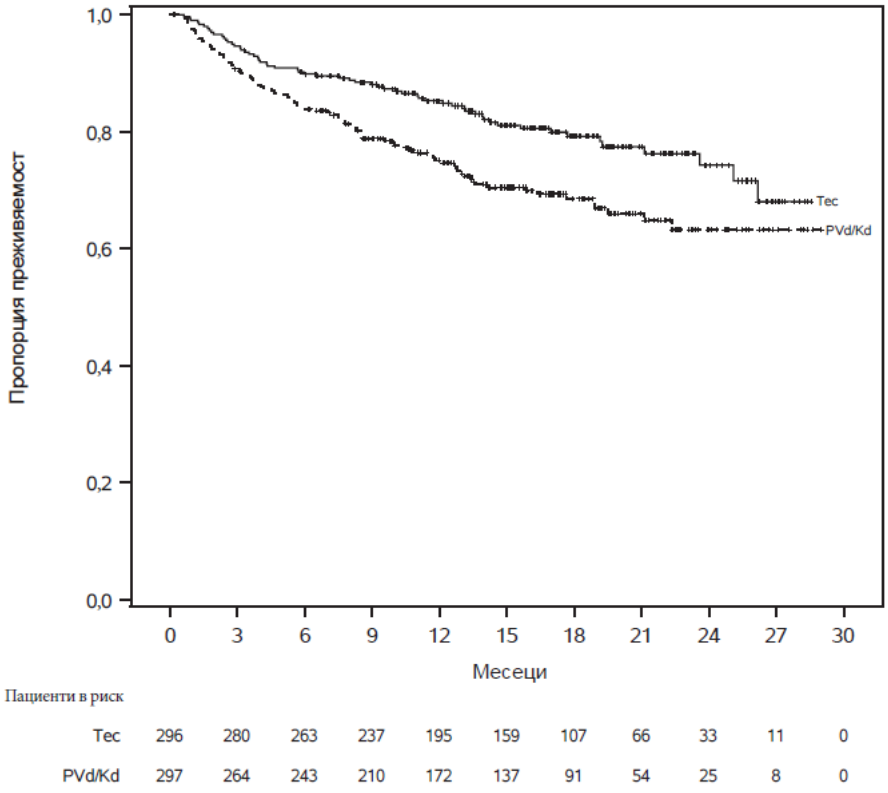
[д] Хи-квадрат тест на Cochran Mantel-Haenszel

При респондерите медианата на времето до постигане на отговор е 1,2 месеца (диапазон: 0,9 до 7,9 месеца) в рамото на TECVAYLI и 1,15 месеца (диапазон: 0,7 до 11,1 месеца) в контролното рамо. Медианата на продължителността на отговора не е достигната в рамото на TECVAYLI, а в контролното рамо е 13,4 месеца (95% CI: 10,4; 17,3). Медианата на времето до постигане на VGPR или по-добър отговор е 2,96 месеца (диапазон: 1,0 до 17,7 месеца) в рамото на TECVAYLI и 2,46 месеца (диапазон: 0,7 до 20,9 месеца) в контролното рамо.

Фигура 3: Криви на Kaplan-Meier за PFS в MajesTEC-9



Фигура 4: Криви на Kaplan-Meier за OS в MajesTEC-9



Монотерапия - MajesTEC-1

Ефикасността на монотерапия с TECVAYLI е оценена при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом в открито, многоцентрово проучване фаза 1/2 с едно рамо (MajesTEC-1). В проучването са включени пациенти с най-малко три предходни терапии, включващи протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 моноклонално антитяло. 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 терапевтичната 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 терапевтична 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 екстрамедуларни плазмоцитоми.

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 алогенна 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 10).

Таблица 10: Резултати за ефикасност в MajesTEC-1

	Всички лекувани (N=165)
Честота на общ отговор (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n(%) 95% CI (%)	104 (63,0%) (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 DOR (месеци): медиана (95% CI)	104 18,4 (14,9, NE)
Време до първи отговор (месеци)	
Брой респондери Медиана Диапазон	104 1,2 (0,2; 5,5)
Честота на негативно MRD[2] 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).

Резултатите от актуализиран анализ за ефикасност с медиана на проследяване 30,6 месеца при респондерите (n=104) показват по-висок дял пациенти с CR (7,3%) и sCR (38,8%) в сравнение с първичния анализ. Честотата на негативен за MRD резултат също се увеличава при всички лекувани пациенти (29,1%) и при пациенти, постигнали CR или sCR (51,3%). Медианата на DOR е 24,0 (17,0, NE) месеца.

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 информация относно употреба в педиатрията).

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 при монотерапия.

Фармакокинетичните характеристики на теклистамаб са постоянни както при монотерапия, така и при комбинация с даратумумаб.

C_{max}, C_{trough}, и C_{avg} на теклистамаб са показани в Таблица 11.

Таблица 11: Фармакокинетични показатели на теклистамаб за препоръчителната доза при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом

	C_{max} (µg/ml)	C_{trough} (µg/ml)	C_{avg} (µg/ml)
Първа доза 1,5 mg/kg	5,84 (58,9%)	5,21 (66,5%)	4,51 (59,4%)
Край на седмичното прилагане на 1,5 mg/kg[а]	17,2 (56,7%)	15,0 (66,6%)	16,2 (59,2%)
Край на прилагането на 3,0 mg/kg на Q2W[б]	27,0 (56,6%)	17,3 (90,3%)	23,3 (64,1%)
Стационарно състояние при прилагане на 3,0 mg/kg Q4W[в]	18,3 (53,4%)	4,89 (164%)	12,2 (68,3%)

C_{avg}=средна серумна концентрация на теклистамаб за целия дозов интервал; C_{max}= максимална серумна концентрация на теклистамаб; C_{trough}= серумна концентрация на теклистамаб преди следващата доза; Q2W=на всеки 2 седмици; Q4W=на всеки 4 седмици

[а] Експозиция за 7-та седмична доза.

[б] Експозиция за 8-та доза Q2W.

[в] Експозиция в стационарно състояние за 5-та доза Q4W.

Забележка: Данните са представени като средногеометрични стойности (CV %).

Абсорбция

Средната бионаличност на теклистамаб е 72% при подкожно приложение. Медианата (диапазон) на T_{max} на теклистамаб след първата терапевтична доза от 1,5 mg/kg при монотерапия е 139 (19 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. Средногеометричният (CV%) клирънс на изходно ниво и в стационарно състояние е съответно 0,898 l/ден (86%) и 0,434 l/ден (67%). Средният (±SD) терминален полуживот на теклистамаб в стационарно състояние е 26,7 ± 8,8 дни.

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че разтворимият BCMA 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 ml/min ≤ изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) <90 ml/min) или умерена степен на бъбречно увреждане (30 ml/min ≤ eGFR <60 ml/min) 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) или умерена степен на чернодробно увреждане (общ билирубин >1,5 до 3 пъти ULN с всяка стойност на AST) не повлиява значимо фармакокинетиката на теклистамаб. Налични са ограничени данни при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане и липсват данни при пациенти с 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

2 години

След отваряне

Химична и физична стабилност след отваряне на флакона, включително съхранение в приготвени спринцовки, са доказани за 8 дни при 2°C до 8°C и 24 часа на стайна температура (15°C до 30°C).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не трябва да е по-дълго от 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако не е извършена подготовка при контролирани и валидирани асептични условия.

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 терапевтична 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 12, 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 12: 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)	35-39,9	2,2	0,22	1
	40-44,9	2,5	0,25	1
	45-49,9	2,8	0,28	1
	50-59,9	3,3	0,33	1
	60-69,9	3,9	0,39	1
	70-79,9	4,5	0,45	1
	80-89,9	5,1	0,51	1
	90-99,9	5,7	0,57	1
	100-109,9	6,3	0,63	1
	110-119,9	6,9	0,69	1
	120-129,9	7,5	0,75	1
	130-139,9	8,1	0,81	1
	140-149,9	8,7	0,87	1
	150-160	9,3	0,93	1

  - Използвайте Таблица 13, 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 13: Инжекционни обеми на TECVAYLI (10 mg/ml) при стъпаловидно повишаване на дозата 2 (0,3 mg/kg)

	Телесно тегло (kg)	Обща доза (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон=3 ml)
Стъпаловидно повишаване на дозата 2 (0,3 mg/kg)	35-39,9	11	1,1	1
	40-44,9	13	1,3	1
	45-49,9	14	1,4	1
	50-59,9	16	1,6	1
	60-69,9	19	1,9	1
	70-79,9	22	2,2	1
	80-89,9	25	2,5	1
	90-99,9	28	2,8	1
	100-109,9	31	3,1	2
	110-119,9	34	3,4	2
	120-129,9	37	3,7	2
	130-139,9	40	4,0	2
	140-149,9	43	4,3	2
	150-160	47	4,7	2

- Използвайте Таблица 14, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за терапевтичната доза 1,5 mg/kg, като използвате TECVAYLI 90 mg/ml флакон.

Таблица 14: Инжекционни обеми на TECVAYLI (90 mg/ml) за терапевтична доза (1,5 mg/kg)

	Телесно тегло (kg)	Обща доза (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон=1,7 ml)
Терапевтична доза (1,5 mg/kg)	35-39,9	56	0,62	1
	40-44,9	64	0,71	1
	45-49,9	71	0,79	1
	50-59,9	83	0,92	1
	60-69,9	99	1,1	1
	70-79,9	108	1,2	1
	80-89,9	126	1,4	1
	90-99,9	144	1,6	1
	100-109,9	153	1,7	1
	110-119,9	171	1,9	2
	120-129,9	189	2,1	2
	130-139,9	198	2,2	2
	140-149,9	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

- Използвайте Таблица 15, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за терапевтичната доза 3 mg/kg, като използвате TECVAYLI 90 mg/ml флакон.

Таблица 15: Инжекционни обеми на TECVAYLI (90 mg/ml) за терапевтична доза (3 mg/kg)

	Телесно тегло (kg)	Обща доза (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон=1,7 ml)
Терапевтична доза (3 mg/kg)	35-39,9	108	1,2	1
	40-44,9	126	1,4	1
	45-49,9	144	1,6	1
	50-59,9	162	1,8	2
	60-69,9	198	2,2	2
	70-79,9	225	2,5	2
	80-89,9	252	2,8	2
	90-99,9	288	3,2	2
	100-109,9	315	3,5	3
	110-119,9	342	3,8	3
	120-129,9	378	4,2	3
	130-139,9	405	4,5	3
	140-149,9	432	4,8	3
	150-160	468	5,2	4

- 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 (като монотерапия или комбинирана терапия), 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.
Дата на последно подновяване: 12 юни 2026 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2026

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

А. 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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. 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).

В. 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 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.

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 TECVAYLI 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 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 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 ICANS
- Информация за контакт на предписващия лекар

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TECVAYLI 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

TECVAYLI 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

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TECVAYLI 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
Терапевтична 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

TECVAYLI 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, самостоятелно или заедно с друго противораково лекарство, наречено даратумумаб.

Важно е да прочетете листовката за пациента на даратумумаб. Ако имате някакви въпроси за това лекарство, попитайте Вашия лекар.

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 матурационен 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 мултипленния миелом.

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

Не трябва да Ви се прилага TECVAYLI, ако сте алергични към теклистамаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
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.
- някога сте имали или е възможно да имате хепатит В инфекция. Това е така, защото TECVAYLI може да предизвика повторно активиране на вируса на хепатит В. Вашият лекар ще Ви прегледа за признаци на тази инфекция преди, по време и известно време след лечението с TECVAYLI. Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите влошаваща се умора или пожълтяване на кожата или бялата част на очите.

По всяко време по време на или след лечението, трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако

- забележите нови или влошаващи се симптоми на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). ПМЛ е сериозна и потенциално фатална мозъчна инфекция. Симптомите могат да включват, но не се ограничават до замъглено зрение, загуба на зрение или двойно виждане, затруднен говор, слабост в ръка или крак, промяна в походката, или проблеми с равновесието, постоянно изтръпване, намалена чувствителност или загуба на чувствителност, загуба на памет или объркаост.

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 замайване и затруднено дишане.
- Ефекти върху нервната система. Симптомите включват усещане за объркаост, 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.
- Засилена болка или слабост в ръката или крака. Може да е признак на обостряне на симптомите, свързани с тумора: реакция към някои лекарства, които действат върху имунната система и може да наподобява влошаване на раковото заболяване.

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 неродените 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.

TECVAYLI съдържа полисорбат
TECVAYLI съдържа 0,4 mg полисорбат 20 във всеки ml, които са еквивалентни на 1,2 mg за флакон от 3 ml и 0,68 mg за флакон от 1,7 ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

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 и се наричат „стъпаловидно повишаване на дозите“. След

това ще получите първата „терапевтична доза“ TECVAYLI и ще продължите да получавате „терапевтична доза“, докато имате полза от TECVAYLI.

Вашият лекар ще определи броя на дните на изчакване между дозите TECVAYLI, както и броя на леченията, които ще получите.

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 TECVAYLI 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 TECVAYLI
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 TECVAYLI
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 замайване 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 и потенциално фатална 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)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- сериозна и потенциално фатална инфекция на мозъка, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). Някои от симптомите са:
    - замъглено зрение, загуба на зрение или двойно виждане
    - затруднен говор
    - слабост в ръка или крак
    - промяна в походката или проблеми с равновесието
    - постоянно изтръпване
    - намалена чувствителност или загуба на чувствителност
    - загуба на памет или обърканост

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни):
- обостряне на симптомите, свързани с тумора: временно влошаване на симптомите, като засилена болка и слабост в ръката или крака

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)
- инфекция на пикочните 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 калий в кръвта (хипокалиемия)
- повишено ниво на чернодробни ензими „трансаминази“ в кръвта
- загуба на тегло
- намален апетит
- гадене, диария, запек, повръщане, стомашна болка

- главоболие
- увреждане на нервите, което може да причини изтръпване, скованост, болка или загуба на усещане за болка
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кървене, което може да бъде тежко (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, кървене

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):
- тежка инфекция на целия организъм (сепсис)
- кожна инфекция, причиняваща зачервяване (целулит)
- нисък брой на един вид бели кръвни клетки, с повишена температура (фебрилна неутропения)
- промяна в мозъчната функция (енцефалопатия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- ниско ниво на фосфати или натрий в кръвта (хипофосфатемия или хипонатриемия)
- високо ниво на калий в кръвта (хиперкалиемия)
- ниско ниво на кислород в кръвта (хипоксия)
- мускулни спазми
- повишено ниво на гама глутамилтрансфераза в кръвта
- повишено ниво на амилаза в кръвта (хиперамилаземия)
- повишено ниво на липаза в кръвта (хиперлипаземия)

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 национална 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.

Химична и физична стабилност след отваряне на флакона, включително съхранение в приготвени спринцовки, са доказани за 8 дни при 2°C до 8°C и 24 часа на стайна температура (15°C до 30°C).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не трябва да е по-дълго от 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако не е извършена подготовка при контролирани и валидирани асептични условия.

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 (E432), натриев ацетат трихидрат, захароза, вода за инжекции (вижте „TECVAYLI съдържа натрий и полисорбат“ 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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

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: 0800 93 377
info_belux@its.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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
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: 800 29 504
info_belux@its.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: 0800 242 42 42
info_nl@its.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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

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
JNJ-SI-safety@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

Дата на последно преразглеждане на листовката 10/2026.

Други източници на информация
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: https://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 терапевтична 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)	35-39,9	2,2	0,22	1
	40-44,9	2,5	0,25	1
	45-49,9	2,8	0,28	1
	50-59,9	3,3	0,33	1
	60-69,9	3,9	0,39	1
	70-79,9	4,5	0,45	1
	80-89,9	5,1	0,51	1
	90-99,9	5,7	0,57	1
	100-109,9	6,3	0,63	1
	110-119,9	6,9	0,69	1
	120-129,9	7,5	0,75	1
	130-139,9	8,1	0,81	1
	140-149,9	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)

	Телесно тегло (kg)	Обща доза (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон=3 ml)
Стъпаловидно повишзване на дозата 2 (0,3 mg/kg)	35-39,9	11	1,1	1
	40-44,9	13	1,3	1
	45-49,9	14	1,4	1
	50-59,9	16	1,6	1
	60-69,9	19	1,9	1
	70-79,9	22	2,2	1
	80-89,9	25	2,5	1
	90-99,9	28	2,8	1
	100-109,9	31	3,1	2
	110-119,9	34	3,4	2
	120-129,9	37	3,7	2
	130-139,9	40	4,0	2
	140-149,9	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 терапевтичната доза 1,5 mg/kg, като използвате TECVAYLI 90 mg/ml флакон.

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

	Телесно тегло (kg)	Обща доза (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон=1,7 ml)
Терапевтична доза (1,5 mg/kg)	35-39,9	56	0,62	1
	40-44,9	64	0,71	1
	45-49,9	71	0,79	1
	50-59,9	83	0,92	1
	60-69,9	99	1,1	1
	70-79,9	108	1,2	1
	80-89,9	126	1,4	1
	90-99,9	144	1,6	1
	100-109,9	153	1,7	1
	110-119,9	171	1,9	2
	120-129,9	189	2,1	2
	130-139,9	198	2,2	2
	140-149,9	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

- Използвайте Таблица 4, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за терапевтичната доза 3 mg/kg, като използвате TECVAYLI 90 mg/ml флакон.

Таблица 4: Инжекционни обеми на TECVAYLI (90 mg/ml) за терапевтична доза (3 mg/kg)

	Телесно тегло (kg)	Обща доза (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон=1,7 ml)
Терапевтична доза (3 mg/kg)	35-39,9	108	1,2	1
	40-44,9	126	1,4	1
	45-49,9	144	1,6	1
	50-59,9	162	1,8	2
	60-69,9	198	2,2	2
	70-79,9	225	2,5	2
	80-89,9	252	2,8	2
	90-99,9	288	3,2	2
	100-109,9	315	3,5	3
	110-119,9	342	3,8	3
	120-129,9	378	4,2	3
	130-139,9	405	4,5	3
	140-149,9	432	4,8	3
	150-160	468	5,2	4

- 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 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 (като монотерапия или комбинирана терапия), 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.