SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TECVAYLI 10 mg/ml injekční roztok
TECVAYLI 90 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TECVAYLI 10 mg/ml injekční roztok
Jedna 3 ml injekční lahvička obsahuje 30 mg teklistamabu (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml injekční roztok
Jedna 1,7 ml injekční lahvička obsahuje 153 mg teklistamabu (90 mg/ml).

Teklistamab je humanizovaná bispecifická protilátka, imunoglobulin G4-prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA) zaměřený proti antigenu zrání B lymfocytů (B cell maturation antigen, BCMA) a receptorům CD3, který se pomocí technologie rekombinantní DNA vyrábí v savčí buněčné linii (získaná z buněk vaječníků křečíka čínského, chinese hamster ovary, CHO).

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna 3ml injekční lahvička obsahuje 1,2 mg (0,4 mg/ml) polysorbátu 20.
Jedna 1,7ml injekční lahvička obsahuje 0,68 mg (0,4 mg/ml) polysorbátu 20.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Roztok je bezbarvý až nažloutlý s hodnotou pH 5,2 a osmolaritou přibližně 296 mosm/l (injekční roztok 10 mg/ml) a přibližně 357 mosm/l (injekční roztok 90 mg/ml).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek TECVAYLI je indikován
- v kombinaci s daratumumabem k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně jednu předchozí terapii.

- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně jednu předchozí terapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem TECVAYLI mají zahajovat a mají na ni dohlížet lékaři se zkušenostmi s léčbou mnohočetného myelomu.

Přípravek TECVAYLI se má podávat ve zdravotnickém zařízení s odpovídajícím způsobem proškolenými zdravotnickými pracovníky a příslušným lékařským vybavením, aby bylo možno

zvládnout závažné reakce, včetně syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS) (viz bod 4.4).

Dávkování

Před každou dávkou přípravku TECVAYLI podávaném v postupném (step-up) dávkovacím schématu je třeba podat premedikační léčivé přípravky (viz níže).

Přípravek TECVAYLI v step-up dávkovacím schématu se nemá podávat pacientům s aktivní infekcí (viz tabulka 4 a bod 4.4).

Léčba přípravkem TECVAYLI se má zahájit podle step-up dávkovacího schématu uvedeného v tabulkách 1 a 2, aby se snížila incidence a závažnost syndromu z uvolnění cytokinů. Kvůli riziku syndromu z uvolnění cytokinů musí být pacienti poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení a mají být denně po dobu 48 hodin po podání všech dávek v rámci step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI sledováni na známky a příznaky tohoto syndromu (viz bod 4.4).

Nedodržení doporučených dávek nebo dávkovacího schématu při zahajování léčby nebo při opětovném zahájení léčby po zpožděních dávky může vést ke zvýšené frekvenci a závažnosti nežádoucích účinků souvisejících s mechanismem účinku, zejména syndromu z uvolnění cytokinů (viz bod 4.4).

Doporučené dávkovací schéma při kombinované léčbě s daratumumabem

Dávkovací schéma přípravku TECVAYLI v tabulce 1 je určeno pro kombinovanou léčbu s daratumumabem.

Tabulka 1: Dávkovací schéma přípravku TECVAYLI pro kombinovanou léčbu s daratumumabem

Dávkovací schéma[a]	**Týden/den**	**Dávka[b]**	
	1. den	Podání pouze daratumumabu	
Step-up dávkovací schéma[c]	2. den[d]	1. step-up dávka	0,06 mg/kg
	4. den[e]	2. step-up dávka	0,3 mg/kg
	8. den[f]	První terapeutická dávka	1,5 mg/kg
Týdenní dávkovací schéma[c]	3. až 8. týden[g]	Následující terapeutické dávky	1,5 mg/kg
Dávkovací schéma Q2W (každé dva týdny)[c]	9. až 24. týden[h]	Následující terapeutické dávky	3 mg/kg
Dávkovací schéma Q4W (každé čtyři týdny)[c]	Od 25. týdne dál[h]	Následující terapeutické dávky	3 mg/kg

[a] Přípravek TECVAYLI se při první terapeutické dávce musí podat nejméně 3 hodiny po daratumumabu a poté se přípravek TECVAYLI musí podávat nejméně 15 minut po daratumumabu.

[b] Dávka je založena na skutečné tělesné hmotnosti a musí se podávat subkutánně.

[c] Doporučení týkající se opětovného zahájení léčby přípravkem TECVAYLI po zpožděních dávky - viz tabulka 3.

[d] 1. step-up dávka se musí podat 20 nebo více hodin po daratumumabu.

[e] 2. step-up dávka může být podána dva až sedm dní po 1. step-up dávce.

[f] První terapeutickou dávku lze podat 2 až 7 dní po 2. step-up dávce. Jde o první plnou terapeutickou dávku (1,5 mg/kg).

[g] Mezi terapeutickými dávkami 1,5 mg/kg dodržujte minimálně 5denní interval.

[h] Mezi terapeutickými dávkami 3 mg/kg dodržujte minimálně 12denní interval.

Pokyny k dávkování a podávání daratumumabu jsou uvedeny v bodě 5.1. Dále se řiďte souhrnem údajů o přípravku pro daratumumab ve formě injekčního roztoku k subkutánnímu podání používaný v monoterapii. Výjimkou je, že po ukončení step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI se nemá podávat premedikace daxamethasonem (nebo jeho ekvivalentem).

Doporučené dávkovací schéma při monoterapii

Doporučené dávkovací schéma přípravku TECVAYLI při monoterapii je uvedeno v tabulce 2.

Tabulka 2: Dávkovací schéma přípravku TECVAYLI při monoterapii

Dávkovací shcéma	**Týden/den**	**Dávka[a]**	
Step-up dávkovací schéma[b]	1. den	1. step-up dávka	0,06 mg/kg
	3. den[c]	2. step-up dávka	0,3 mg/kg
	5. den[d]	První terapeutická dávka	1,5 mg/kg
Týdenní dávkovací schéma[b]	2. až 8. týden[e]	Následující terapeutické dávky	1,5 mg/kg
Dávkovací schéma Q2W (každé dva týdny)[b]	9. až 24. týden[f]	Následující terapeutické dávky	3 mg/kg
Pacienti, kteří mají velmi dobrou částečnou odpověď nebo lepší, mají před 25. týdnem přejít na podávání terapeutické dávky každé čtyři týdny.			
Dávkovací schéma Q4W (každé čtyři týdny)[b]	Od 25. týdne dále[f]	Následující terapeutické dávky	3 mg/kg

[a] Dávka je založena na skutečné tělesné hmotnosti a má se podat subkutánně.

[b] Doporučení týkající se opětovného nasazení přípravku TECVAYLI po zpoždění dávky – viz tabulka 3.

[c] 2. step-up dávka může být podána 2 až 7 dní po 1. step-up dávce.

[d] První terapeutická dávka může být podána 2 až 7 dní po 2. step-up dávce. Jedná se o první plnou terapeutickou dávku (1,5 mg/kg).

[e] Mezi terapeutickými dávkami 1,5 mg/kg dodržujte minimálně pětidenní interval.

[f] Mezi terapeutickými dávkami 3 mg/kg dodržujte minimálně dvanáctidenní interval.

K určení dávkování na základě předem stanovených rozmezí tělesné hmotnosti viz tabulky 12, 13, 14 a 15 (viz bod 6.6).

Délka léčby

Pacienti se mají léčit přípravkem TECVAYLI do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Premedikační léčivé přípravky

V rámci step-up schématu podávání přípravku TECVAYLI (viz tabulky 1 a 2) se 1 až 3 hodiny před každou dávkou musí podat následující premedikační léčivé přípravky, aby se snížilo riziko syndromu z uvolnění cytokinů (viz body 4.4 a 4.8).

- kortikosteroid (perorální nebo intravenózní dexamethason v dávce 16 až 20 mg nebo jeho ekvivalent)
- antihistaminikum (perorální nebo intravenózní difenhydramin v dávce 25 až 50 mg nebo jeho ekvivalent)
- antipyretika (perorální nebo intravenózní paracetamol v dávce 650 až 1 000 mg nebo jeho ekvivalent)

Podání premedikačních léčivých přípravků může být také potřeba před podáním následujících dávek přípravku TECVAYLI u těchto pacientů:

- pacienti, kteří opakují dávky v rámci step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI v důsledku zpožděných dávek (tabulka 3) nebo
- pacienti, kteří po předchozí dávce měli syndrom z uvolnění cytokinů (tabulka 4).

Profylaktická léčba
Profylaktická léčba infekcí je popsána v bodě 4.4.

Opětovné nasazení přípravku TECVAYLI po zpoždění dávky

Pokud dojde ke zpoždění dávky přípravku TECVAYLI, je třeba léčbu opětovně zahájit podle doporučení uvedených v tabulce 3 a přípravek TECVAYLI znovu nasadit podle dávkovacího schématu (viz tabulky 1 a 2). Premedikační léčivé přípravky se mají podávat tak, jak je uvedeno v části „Premedikační léčivé přípravky“.

Tabulka 3: Doporučení ohledně opětovného zahájení léčby přípravkem TECVAYLI po zpoždění dávky

Poslední podaná dávka	**Délka zpoždění od poslední podané dávky**	**Kroky**
1. step-up dávka	Více než 1 týden (> 7 dní)	Obnovte step-up dávkovací schéma přípravku TECVAYLI na 1. step-up dávce (0,06 mg/kg)[a].
2. step-up dávka	Více než 1 týden až méně nebo rovno 4 týdnům (8 dní až ≤ 28 dní)	Opakujte 2. step-up dávku (0,3 mg/kg)[a] a pokračujte v step-up dávkovacím schématu přípravku TECVAYLI.
	Více než 4 týdny (> 28 dní)	Obnovte step-up dávkovací schéma přípravku TECVAYLI na 1. step-up dávce (0,06 mg/kg)[a].
Jakákoli terapeutická dávka	Více než 1 týden až méně nebo rovno 9 týdnům (8 dní až ≤ 63 dní)	Pokračujte v podávání přípravku TECVAYLI poslední terapeutickou dávkou a podle schématu.
	Více než 9 týdnů až méně nebo rovno 16 týdnům (64 dní až ≤ 112 dní)	Obnovte step-up dávkovací schéma přípravku TECVAYLI na 2. step-up dávce (0,3 mg/kg)[a].
	Více než 16 týdnů (> 112 dní)	Obnovte step-up dávkovací schéma přípravku TECVAYLI na 1. step-up dávce (0,06 mg/kg)[a].

[a] Před dávkou přípravku TECVAYLI je třeba podat premedikační léčivé přípravky.

Úpravy dávky

Léčba přípravkem TECVAYLI se má zahajovat podle step-up dávkovacího schématu uvedeného v tabulkách 1 a 2.

Snížení dávky přípravku TECVAYLI během step-up podávání a první terapeutické dávky 1,5 mg/kg se nedoporučuje. Doporučení ke zvládání toxicit při následujícím terapeutickém dávkování jsou popsána v bodě 4.4.

Informace o úpravách dávky daratumumabu naleznete v souhrn údajů o přípravku pro daratumumab ve formě injekčního roztoku k subkutánnímu podání.

Doporučení ohledně opětovného nasazení přípravku TECVAYLI po zpoždění dávky jsou uvedena v tabulce 3.

Doporučené kroky po nežádoucích účincích po podání přípravku TECVAYLI jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Doporučené kroky po nežádoucích účincích po podání přípravku TECVAYLI

Nežádoucí účinky	Stupeň	Kroky
Syndrom z uvolnění cytokinů[a] (viz bod 4.4)	Stupeň 1 • Teplota ≥ 38 °C[b]	• Přerušte podávání přípravku TECVAYLI, dokud nežádoucí účinek nevymizí. • Léčba syndromu z uvolnění cytokinů viz tabulka 5.

	Stupeň 2
	• Teplota ≥ 38 °C[b] buď:
	  • s hypotenzí reagující na tekutiny a nevyžadující vasopresorika, nebo
	  • s potřebou kyslíku podávaného s nízkým průtokem nosní kanylou[c] nebo kyslíkovými brýlemi
	
	Stupeň 3 (trvání: méně než 48 hodin)
	• Teplota ≥ 38 °C[b] buď:
	  • s hypotenzí vyžadující jeden vasopresor s vasopresinem nebo bez něj, nebo
	  • s potřebou kyslíku podávaného s vysokým průtokem nosní kanylou[c], obličejovou maskou, jednosměrnou výdechovou maskou nebo maskou s Venturiho tryskou
		• Přerušte podávání přípravku TECVAYLI, dokud nežádoucí účinek nevymizí.
		• Léčba syndromu z uvolnění cytokinů viz tabulka 5.
		• Před další dávkou přípravku TECVAYLI podejte premedikační léčivé přípravky.
		• Pacienta po další dávce přípravku TECVAYLI každý den sledujte po dobu 48 hodin. Pacienty poučte, aby během každodenního sledování setrvávali v blízkosti zdravotnického zařízení.

	Stupeň 3 (recidivující nebo trvající více než 48 hodin)
	• Teplota ≥ 38 °C[b] buď:
	  • s hypotenzí vyžadující jeden vasopresor s vasopresinem nebo bez něj, nebo
	  • s potřebou kyslíku podávaného s vysokým průtokem nosní kanylou[c], obličejovou maskou, jednosměrnou výdechovou maskou nebo maskou s Venturiho tryskou.
	
	Stupeň 4
	• Teplota ≥ 38 °C[b] buď:
	  • s hypotenzí vyžadující více vasopresorik (kromě vasopresinu), nebo
	  • s potřebou kyslíku podávaného pod tlakem (např. continuous positive airway pressure [CPAP], bilevel positive airway pressure [BiPAP], intubace a mechanická ventilace).
		• Léčbu přípravkem TECVAYLI natrvalo ukončete.
		• Léčba syndromu z uvolnění cytokinů viz tabulka 5.

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)[d] (viz bod 4.4)	Stupeň 1	• Přerušte podávání přípravku TECVAYLI, dokud nežádoucí účinek nevymizí. • Léčba syndromu neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami viz tabulka 6.
	Stupeň 2 Stupeň 3 (první výskyt)	• Přerušte podávání přípravku TECVAYLI, dokud nežádoucí účinek nevymizí. • Léčba syndromu neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami viz tabulka 6. • Pacienta po další dávce přípravku TECVAYLI každý den sledujte po dobu 48 hodin. Pacienty poučte, aby během každodenního sledování setrvávali v blízkosti zdravotnického zařízení.
	Stupeň 3 (recidiva) Stupeň 4	• Léčbu přípravkem TECVAYLI trvale ukončete. • Léčba syndromu neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami viz tabulka 6.
Infekce (viz bod 4.4)	Všechny stupně	• Pacientům s aktivní infekcí v step-up dávkovacím schématu přípravek TECVAYLI nepodávejte. Step-up dávkovací schéma přípravku TECVAYLI může pokračovat po vymizení aktivní infekce.

	Stupeň 3 Stupeň 4	• Následující terapeutické dávky přípravku TECVAYLI (tj. dávky podávané po step-up dávkovacím schématu přípravku) vysaďte, dokud nebudou přítomny žádné známky aktivní infekce.
Hematologické toxicity (viz body 4.4 a 4.8)	Absolutní počty neutrofilů nižší než $0,5 \times 10^9$/l	• Přerušte podávání přípravku TECVAYLI, dokud absolutní počty neutrofilů nebudou $0,5 \times 10^9$/l nebo vyšší.
	Febrilní neutropenie	• Přerušte podávání přípravku TECVAYLI, dokud absolutní počty neutrofilů nebudou $1,0 \times 10^9$/l nebo vyšší a horečka nevymizí.
	Hemoglobin nižší než 8 g/dl	• Přerušte podávání přípravku TECVAYLI, dokud hemoglobin nebude 8 g/dl nebo vyšší.
	Monoterapie: Počty trombocytů nižší než 25 000/µl Počty trombocytů mezi 25 000/µl a 50 000/µl s krvácením Kombinovaná terapie: Počty trombocytů nižší než 50 000/µl	Monoterapie • Přerušte podávání přípravku TECVAYLI, dokud počty trombocytů nebudou 25 000/µl nebo vyšší a nebudou přítomny žádné známky krvácení. Kombinovaná terapie • Přerušte podávání přípravku TECVAYLI, dokud počty trombocytů nebudou 50 000/µl nebo vyšší a nebudou přítomny žádné známky krvácení.
Jiné nežádoucí účinky (viz bod 4.8)[e]	Stupeň 3 Stupeň 4	• Přerušte podávání přípravku TECVAYLI, dokud se nežádoucí účinek nezlepší na stupeň 2 nebo nižší.

[a] Na základě klasifikace CRS American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (Lee et al 2019).

[b] Přisuzuje se CRS. Horečka nemusí být současně s hypotenzí nebo hypoxií vždy přítomna, protože může být maskována intervencemi, jako je podávání antipyretik nebo anticytokinové terapie (např. tocilizumab nebo kortikosteroidy).

[c] Kyslík podávaný s nízkým průtokem nosní kanylou znamená ≤ 6 l/min a kyslík podávaný s vysokým průtokem nosní kanylou znamená > 6 l/min.

[d] Na základě klasifikace ICANS ASTCT.

[e] Na základě National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Verze 4.03.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

U pediatrické populace nemá přípravek TECVAYLI při léčbě mnohočetného myelomu žádné relevantní použití.

Starší osoby

Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin se úprava dávkování nedoporučuje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se úprava dávkování nedoporučuje (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek TECVAYLI je určen pouze k subkutánnímu podání.

Ohledně pokynů k zacházení s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI se může objevit syndrom z uvolnění cytokinů, včetně život ohrožujících a fatálních reakcí.

Klinické známky a příznaky CRS mohou zahrnovat, výčet tím však není omezen, horečku, hypoxii, zimnici, hypotenzi, tachykardii, bolest hlavy a zvýšené jaterní enzymy. Potenciálně život ohrožující komplikace CRS mohou zahrnovat srdeční dysfunkci, syndrom dechové tísně dospělých, neurologickou toxicitu, selhání ledvin a/nebo jater a diseminovanou intravaskulární koagulaci.

Ke snížení rizika CRS je třeba léčbu přípravkem TECVAYLI zahajovat podle step-up dávkovacího schématu. Ke snížení rizika CRS se mají před každou dávkou přípravku TECVAYLI podávanou v step-up dávkovacím schématu podat premedikační léčivé přípravky (kortikosteroidy, antihistaminikum a antipyretika) (viz bod 4.2).

Následující pacienti mají být poučeni, aby setrvávali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají být sledováni každý den po dobu 48 hodin:
- pokud pacient dostal jakoukoli dávku přípravku TECVAYLI v rámci step-up dávkovacího schématu (ohledně CRS).
- pokud pacient dostal přípravek TECVAYLI poté, co měl CRS stupně 2 nebo vyššího.

Pacientům, u kterých se po předchozí dávce vyvine CRS, mají být před další dávkou přípravku TECVAYLI podány premedikační léčivé přípravky.

Pacienti mají být poučeni, aby v případě, že se u nich objeví známky nebo příznaky CRS, vyhledali lékařskou pomoc. Při prvních známkách CRS mají být pacienti ihned vyšetřeni, zda není potřeba hospitalizace. Na základě závažnosti, jak je uvedeno v tabulce 5 níže, se má zavést podpůrná léčba, tocilizumab a/nebo kortikosteroidy. Použití myeloidních růstových faktorů, zejména faktoru stimulujícího kolonie granulocytů makrofágů, (GM-CSF), má potenciál příznaky CRS zhoršit, a je

tedy třeba se jim při CRS vyhýbat. Léčba přípravkem TECVAYLI se má vysadit, dokud se CRS neupraví, jak je uvedeno v tabulce 4 (viz bod 4.2).

Léčba syndromu z uvolnění cytokinů

CRS se má identifikovat podle klinických projevů. Pacienty je třeba vyšetřit a léčit s ohledem na jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze.

Při podezření na CRS se přípravek TECVAYLI má vysadit, dokud nežádoucí účinek nevymizí (viz tabulka 4). CRS je třeba léčit podle doporučení v tabulce 5. Podle potřeby se má při CRS podávat podpůrná léčba (včetně antipyretik, intravenózních tekutin, vasopresorik, podpůrného kyslíku, atd., výčet tím není omezen). Je třeba zvážit laboratorní testování s cílem sledovat diseminovanou intravaskulární koagulaci, hematologické parametry i plicní, srdeční, renální a jaterní funkce.

Tabulka 5: Doporučení k léčbě syndromu z uvolnění cytokinů tocilizumabem a kortikosteroidy

Stupeň[e]	**Projevující se příznaky**	**Tocilizumab**[a]	**Kortikosteroidy**[b]
Stupeň 1	Teplota ≥ 38 °C[c]	Lze zvážit	Lze zvážit
Stupeň 2	Teplota ≥ 38 °C[c] buď: • s hypotenzí reagující na tekutiny a nevyžadující vasopresorika, nebo • s potřebou kyslíku podávaného s nízkým průtokem nosní kanylou[d] nebo kyslíkovými brýlemi	Podávejte tocilizumab[b] v dávce 8 mg/kg intravenózně 1 hodinu (nepřesáhnout 800 mg). Podle potřeby opakujte podávání tocilizumabu každých 8 hodin, pokud není odpověď na intravenózní tekutiny nebo zvýšení dodávky kyslíku. Omezte na maximálně 3 dávky za 24 hodin; maximálně celkem 4 dávky.	Pokud do 24 hodin od nasazení tocilizumabu nedojde ke zlepšení, podávejte dvakrát denně intravenózně methylprednisolon v dávce 1 mg/kg nebo dexamethason v dávce 10 mg intravenózně každých 6 hodin. V podávání kortikosteroidů pokračujte, dokud se příhoda neupraví na stupeň 1 nebo nižší, poté vysazujte po dobu 3 dní.
Stupeň 3	Teplota ≥ 38 °C[c] buď: • s hypotenzí vyžadující jeden vasopresor s vasopresinem nebo bez něj, nebo • s potřebou kyslíku podávaného s vysokým průtokem nosní kanylou[d], obličejovou maskou, jednosměrnou výdechovou maskou nebo maskou s Venturiho tryskou	Podávejte tocilizumab v dávce 8 mg/kg intravenózně 1 hodinu (nepřesáhnout 800 mg). Podle potřeby opakujte podávání tocilizumabu každých 8 hodin, pokud není odpověď na intravenózní tekutiny nebo zvýšení dodávky kyslíku. Omezte na maximálně 3 dávky za 24 hodin; maximálně celkem 4 dávky.	Pokud nedojde ke zlepšení, podávejte dvakrát denně intravenózně methylprednisolon v dávce 1 mg/kg nebo dexamethason v dávce 10 mg intravenózně každých 6 hodin. V podávání kortikosteroidů pokračujte, dokud se příhoda neupraví na stupeň 1 nebo nižší, poté vysazujte po dobu 3 dní.

Stupeň 4	Teplota ≥ 38 °C[c] buď: • s hypotenzí vyžadující více vasopresorik (kromě vasopresinu), nebo • s potřebou kyslíku podávaného pod tlakem (např. continuous positive airway pressure [CPAP], bilevel positive airway pressure [BiPAP], intubace a mechanická ventilace)	Podávejte tocilizumab v dávce 8 mg/kg intravenózně 1 hodinu (nepřesáhnout 800 mg). Podle potřeby opakujte podávání tocilizumabu každých 8 hodin, pokud není odpověď na intravenózní tekutiny nebo zvýšení dodávky kyslíku. Omezte na maximálně 3 dávky za 24 hodin; maximálně celkem 4 dávky.	Postupujte jako výše nebo 3 dny podávejte intravenózně methylprednisolon v dávce 1 000 mg, podle rozhodnutí lékaře. Pokud nedojde ke zlepšení nebo se stav zhorší, zvolte jiná imunosupresiva[b].

[a] Podrobnosti naleznete v informacích o přípravku s obsahem tocilizumabu.

[b] Nereagující CRS se léčí podle pokynů zdravotnického zařízení.

[c] Přisuzuje se CRS. Horečka nemusí být současně s hypotenzí nebo hypoxií vždy přítomna, protože může být maskována intervencemi, jako je podávání antipyretik nebo anticytokinové terapie (např. tocilizumab nebo kortikosteroidy).

[d] Kyslík podávaný s nízkým průtokem nosní kanylou znamená ≤ 6 l/min a kyslík podávaný s vysokým průtokem nosní kanylou znamená > 6 l/min.

[e] Na základě klasifikace CRS ASTCT (Lee et al 2019).

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

Po léčbě přípravkem TECVAYLI se vyskytl závažný, život ohrožující nebo fatální syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS).

Pacienty je třeba během léčby sledovat s ohledem na známky nebo příznaky ICANS a bezodkladně léčit.

Pacienty je nutno poučit, aby v případě výskytu známek nebo příznaků ICANS vyhledali lékařskou pomoc. Při prvních známkách ICANS mají být pacienti ihned vyšetřeni a léčeni podle závažnosti. Pacienti, u kterých se po předchozí dávce přípravku TECVAYLI vyvine ICANS stupně 2 nebo vyššího, nebo u kterých dojde k prvnímu výskytu ICANS stupně 3, musí být poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají u nich být denně po dobu 48 hodin sledovány známky a příznaky tohoto syndromu.

Při ICANS se má léčba přípravkem TECVAYLI vysadit podle pokynů v tabulce 4 (viz bod 4.2).

Kvůli potenciálu k ICANS je třeba pacienty poučit, aby během step-up dávkovacího schématu přípravku TECVYALI a 48 hodin po dokončení step-up dávkovacího schématu přípravku TECVYALI a v případě nového výskytu jakýchkoli neurologických příznaků neřídili ani neobsluhovali těžké stroje (viz bod 4.7).

Léčba ICANS

Při prvních známkách ICANS je třeba zvážit neurologické vyšetření. Je třeba vyloučit jiné příčiny neurologických příznaků. Přípravek TECVAYLI se má vysadit, dokud nežádoucí účinek nevymizí (viz tabulka 4). V případě závažných nebo život ohrožujících ICANS musí být poskytnuta intenzivní péče a podpůrná léčba. Obecná léčba ICANS se souběžným CRS nebo bez něj je shrnuta v tabulce 6.

Tabulka 6: Pokyny k léčbě syndromu neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

Stupeň	Projevující se příznaky[a]	Souběžný CRS	Bez souběžného CRS
Stupeň 1	Skóre ICE 7-9[b] nebo snížená úroveň vědomí[c]: probouzí se spontánně.	Léčba CRS podle tabulky 5. Sledujte neurologické příznaky a zvažte neurologické konzilium a vyšetření, je na rozhodnutí lékaře.	Sledujte neurologické příznaky a zvažte neurologické konzilium a vyšetření, je na rozhodnutí lékaře.
		K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam).	
Stupeň 2	Skóre ICE 3-6[b] nebo snížená úroveň vědomí[c]: probouzí se po oslovení.	K léčbě CRS podávejte tocilizumab podle tabulky 5. Pokud po nasazení tocilizumabu nedojde ke zlepšení, podávejte každých 6 hodin intravenózně dexamethason[d] v dávce 10 mg, pokud pacient již neužívá jiné kortikosteroidy. V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, pak vysazujte.	Každých 6 hodin podávejte intravenózně dexamethason[d] 10 mg. V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, pak vysazujte.
		K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam). Podle potřeby k dalšímu vyhodnocení stavu zvažte neurologické konzilium a další specialisty.	
Stupeň 3	Skóre ICE 0-2[b] nebo snížená úroveň vědomí[c]: probouzí se pouze po taktilním stimulu nebo epileptické záchvaty[c], buď: • jakékoli klinické epileptické záchvaty, fokální nebo generalizované, které rychle vymizí, nebo • nekonvulzivní epileptické záchvaty na elektroencefalogramu (EEG), které vymizí po intervenci, nebo zvýšený nitrolební tlak: fokální/lokální edém při neurozobrazovacích metodách vyšetření[c].	K léčbě CRS podávejte tocilizumab podle tabulky 5. Navíc s první dávkou tocilizumabu intravenózně podávejte dexamethason[d] v dávce 10 mg a dávku opakujte každých 6 hodin. V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, pak vysazujte.	Každých 6 hodin podávejte intravenózně dexamethason[d] v dávce 10 mg. V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, pak vysazujte.
		K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam). Podle potřeby k dalšímu vyhodnocení stavu zvažte neurologické konzilium a další specialisty.	

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

nebo snížená úroveň vědomí[c] buď:
• pacienta nelze probudit nebo k probuzení potřebuje silné nebo opakované taktilní stimuly, nebo
• stupor nebo kóma,
nebo epileptické záchvaty[c], buď:
• život ohrožující dlouhotrvající epileptický záchvat (> 5 min) nebo
• repetitivní klinické nebo elektrické epileptické záchvaty bez návratu k normálu mezi nimi,

nebo motorické nálezy[c]:
• hluboká fokální motorická slabost, jako je hemiparéza nebo paraparéza,

nebo zvýšený nitrolební tlak/otok mozku[c] se známkami/příznaky jako je:
• difuzní otok mozku při zobrazovacích metodách vyšetření mozku nebo
• decerebrační nebo dekortikační poloha nebo
• obrna VI. hlavového nervu nebo
• otok papily zrakového nervu nebo
• Cushingova triáda.</td><td>K léčbě CRS podávejte tocilizumab podle tabulky 5.

Jako výše, případně zvažte, že se s první dávkou tocilizumabu intravenózně podá methylprednisolon v dávce 1 000 mg za den, a v intravenózním podávání methylprednisolonu v dávce 1 000 mg za den pokračujte 2 nebo více dní.</td><td>Jako výše, případně zvažte intravenózní podávání methylprednisolonu v dávce 1 000 mg za den po dobu 3 dní; pokud dojde ke zlepšení, postupujte podle pokynů výše.</td></tr>
<tr><td colspan="2">K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam). Podle potřeby k dalšímu vyhodnocení stavu zvažte neurologické konzilium a další specialisty. Při zvýšeném nitrolebním tlaku/otoku mozku postupujte podle pokynů pro léčbu.</td></tr>
</table>

[a] Léčba je determinována nejzávažnější příhodou, která se nedá přisoudit žádné jiné příčině.

[b] Pokud pacienta lze probudit a je možno u něj provést hodnocení encefalopatie související s imunitními efektorovými buňkami (ICE), vyhodnoťte: **orientovanost** (orientovanost ohledně roku, měsíce, města, nemocnice = 4 body); **pojmenovávání** (pojmenujte 3 předměty (např. ukažte hodiny, pero, knoflík = 3 body); **sledování pokynů** (např. „Ukažte mi 2 prsty“ nebo „Zavřete oči a vyplázněte jazyk“ = 1 bod); **psaní** (schopnost napsat standardní větu = 1 bod) a **pozornost** (odečítejte pozpátku po desíti ze 100 = 1 bod). Pokud pacienta nelze probudit a není možno u něj provést hodnocení ICE (ICANS stupně 4) = 0 bodů.

[c] Nelze přisoudit žádné jiné příčině.

[d] Všechny odkazy na podání dexamethasonu znamenají dexamethason nebo jeho ekvivalent.

Infekce

U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI byly hlášeny závažné, život ohrožující nebo fatální infekce (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem TECVAYLI se objevily nové virové infekce nebo došlo k reaktivaci virových infekcí.

Před léčbou a během léčby přípravkem TECVAYLI je nutno pacienty sledovat s ohledem na známky a příznaky infekce a příslušně je léčit. Podle pokynů pracoviště je nutno přijmout preventivní opatření proti vzniku infekce (včetně očkování) a podávat antimikrobiální látky (např. prevence pneumonie vyvolané Pneumocystis jirovecii), včetně antibiotické nebo antivirové (např. prevence reaktivace herpes zoster) profylaxe. Míra výskytu infekcí je vyšší během prvních měsíců léčby přípravkem TECVAYLI a v průběhu času se snižuje.

Přípravek TECVAYLI v step-up dávkovacím schématu se nesmí podávat pacientům s aktivní infekcí. Pokud jde o následné dávky, musí být přípravek TECVAYLI vysazen podle pokynů v tabulce 4 (viz bod 4.2).

U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI byla také hlášena progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), která může být fatální. Pacienty je třeba sledovat kvůli jakémukoli novému výskytu nebo změnám již existujících neurologických známek nebo příznaků. Pokud je podezření na PML, je nutno léčbu přípravkem TECVAYLI vysadit a zahájit příslušné diagnostické testy. Pokud se PML potvrdí, léčba přípravkem TECVAYLI musí být ukončena.

Reaktivace viru hepatitidy B

U pacientů léčených přípravky zaměřenými proti B lymfocytům může dojít k reaktivaci viru hepatitidy B, což v některých případech může vést k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí.

Pacienti s prokázanou pozitivní sérologií HBV musí být během léčby přípravkem TECVAYLI a přinejmenším šest měsíců po jejím ukončení sledováni s ohledem na klinické a laboratorní známky reaktivace HBV.

U pacientů, u kterých během léčby přípravkem TECVAYLI dojde k reaktivaci HBV, je nutno léčbu přípravkem TECVAYLI vysadit podle pokynů v tabulce 4 a nasadit léčbu podle pokynů platných na daném pracovišti (viz bod 4.2).

Hypogamaglobulinemie

U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI byla hlášena hypogamaglobulinemie (viz bod 4.8).

Před léčbou přípravkem TECVAYLI a během ní je nutno sledovat hladiny imunoglobulinů. Intravenózní nebo subkutánní terapie imunoglobulinem má být použita k udržení hladiny IgG v séru ≥ 400 mg/dl. Podle pokynů pracoviště je nutno přijmout preventivní opatření proti vzniku infekce a podávat antimikrobiální látky, včetně antibiotické nebo antivirové profylaxe.

Vakcíny

Imunitní odpověď na vakcíny může být během podávání přípravku TECVAYLI snížena.

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem TECVAYLI nebo po ní nebyla hodnocena. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje nejméně 4 týdny před zahájením léčby, během léčby a nejméně 4 týdny po skončení léčby.

Neutropenie

U pacientů, kteří dostávali přípravek TECVAYLI, byla hlášena neutropenie a febrilní neutropenie (viz bod 4.8).

Při zahájení léčby je nutno vyšetřit kompletní krevní obraz a je nutno tak činit pravidelně během ní. V souladu s pokyny daného pracoviště je nutno poskytovat podpůrnou péči.

Pacienty s neutropenií je nutno sledovat s ohledem na známky infekce.

Léčbu přípravkem TECVAYLI je nutno vysadit podle pokynů uvedených v tabulce 4 (viz bod 4.2).

Vzplanutí nádoru (tumor flare)

U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI bylo hlášeno vzplanutí nádoru (viz bod 4.8). Projevy zahrnovaly lokalizovanou bolest a příznaky komprese nervů a míchy v důsledku přechodného zvětšení nádoru. Nádorové vzplanutí neznamená selhání léčby ani nepředstavuje progresi nádoru. U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI se doporučuje sledovat a hodnotit vzplanutí nádoru a mají se léčit podle klinické indikace.

Pomocné látky

Sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Polysorbát
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,4 mg polysorbátu 20 v jednom ml, což odpovídá 1,2 mg ve 3ml injekční lahvičce nebo 0,68 mg v 1,7ml injekční lahvičce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem TECVAYLI nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Počáteční uvolnění cytokinů spojené se začátkem léčby přípravkem TECVAYLI může suprimovat enzymy CYP450. Nejvyšší riziko interakcí se očekává na období od zahájení step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI do 7 dní po první terapeutické dávce nebo během příhody CRS. U pacientů, kteří jsou současně léčeni substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem, se má v tomto období sledovat toxicita nebo koncentrace léčivého přípravku (např. cyklosporinu). Dávka současně podávaného léčivého přípravku se má podle potřeby upravit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Před zahájením léčby přípravkem TECVAYLI je nutno u žen ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné.

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a pět měsíců po poslední dávce přípravku TECVAYLI používat účinnou antikoncepci. V klinických studiích pacienti (muži) s partnerkou ve fertilním věku používali během léčby a tři měsíce po poslední dávce teklistamabu účinnou antikoncepci.

Těhotenství

O použití teklistamabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje ani údaje získané na zvířatech, aby bylo možno vyhodnotit riziko teklistamabu v těhotenství. Je známo, že lidský IgG prostupuje po prvním trimestru těhotenství placentou. Proto má teklistamab, což je humanizovaná protilátka založená na IgG4, potenciál být přenášen z matky do vyvíjejícího se plodu. Přípravek TECVAYLI se u těhotných žen nedoporučuje. Přípravek TECVAYLI je spojen s hypogamaglobulinemií, proto je

nutno u novorozenců matek léčených přípravkem TECVAYLI zvážit vyšetření hladin imunoglobulinů.

Kojení

Není známo, zda se teklistamab vylučuje do lidského mléka nebo mléka zvířat, zda ovlivňuje kojence nebo tvorbu mléka. Kvůli potenciálu k závažným nežádoucím účinkům přípravku TECVAYLI u kojenců je nutno pacientky poučit, aby během léčby přípravkem TECVAYLI a nejméně pět měsíců po poslední dávce nekojily.

Fertilita

O účinku teklistamabu na fertilitu nejsou žádné údaje. Účinky teklistamabu na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek TECVAYLI má na schopnost řídit a obsluhovat stroje velký vliv.

V důsledku potenciálu k ICANS jsou pacienti léčení přípravkem TECVAYLI ohroženi sníženou úrovní vědomí (viz bod 4.8). Pacienty je nutno poučit, aby se během step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI a 48 hodin po jeho dokončení a v případě nového nástupu jakýchkoli neurologických příznaků vyhýbali řízení dopravních prostředků a obsluze těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů (tabulky 1 a 2) (viz bod 4.2 a bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně byly hypogamaglobulinemie, neutropenie, syndrom z uvolnění cytokinů, infekce horních cest dýchacích, muskuloskeletální bolest, průjem, anemie, kašel, únava, reakce v místě injekce, trombocytopenie, pneumonie, covid-19, lymfopenie, pyrexie, bolest, nauzea, bolest hlavy a hypokalemie.

Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 65 % pacientů, kteří dostávali přípravek TECVAYLI, včetně pneumonie (22 %), covid-19 (14 %), syndromu z uvolnění cytokinů (11 %), infekce horních cest dýchacích (7 %) sepse (6 %), pyrexie (3,5 %), febrilní neutropenie (3,1 %), průjmu (2,3 %) a muskuloskeletální bolesti (2,3 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na frekvencích nežádoucích příhod ze všech příčin zjištěných u pacientů s mnohočetným myelomem vystavených teklistamabu, kdy je po důkladném posouzení příčinná souvislost mezi léčivým přípravkem a nežádoucí příhodou přinejmenším přiměřeně možná.

Bezpečnostní údaje o přípravku TECVAYLI byly hodnoceny u 739 dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem zahrnujících 456 pacientů ve studiích MajesTEC-1 a MajesTEC-9, kteří dostávali přípravek TECVAYLI subkutánně (s.c.) v monoterapii s mediánem trvání léčby 9 měsíců (rozmezí 0,20 až 41), respektive 13 měsíců (rozmezí 0,10 až 28), a 283 pacientů ze studie MajesTEC-3, kteří dostávali přípravek TECVAYLI s.c. v kombinaci s daratumumabem s.c. s mediánem trvání léčby 32 měsíců (rozmezí 0,03 až 43).

Tabulka 7 shrnuje nežádoucí účinky hlášené u pacientů ze studií MajesTEC-1, MajesTEC-9 a MajesTEC-3 a po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky jsou v tabulce 7 uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 to <1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených přípravkem TECVAYLI v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh

			n = 739	
Třída orgánových systémů	**Nežádoucí účinek**	**Frekvence (všechny stupně)**	**Jakýkoli stupeň (%)**	**Stupeň 3 nebo 4 (%)**
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích[1]	Velmi časté	60	9
	Pneumonie[2]		34	24
	Covid-19[3]		31	13
	Infekce močových cest[4]		15	4,1
	Sepse[5]	Časté	9	6
	Flegmóna		2	1,1
	Progresivní multifokální leukoencefalopatie	Méně časté	0,1	0,1
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Vzplanutí nádoru*	Není známo		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie	Velmi časté	71	65
	Anemie[6]		44	23
	Trombocytopenie		34	17
	Lymfopenie		26	24
	Leukopenie		19	10
	Febrilní neutropenie	Časté	4,9	4,6
Poruchy imunitního systému	Hypogamaglobulinemie[7]	Velmi časté	76	3,8
	Syndrom z uvolnění cytokinů		65	0,4
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie	Velmi časté	20	7
	Snížení chuti k jídlu		14	0,7
	Hypofosfatemie	Časté	9	2,4
	Hyponatremie		7	2
	Hyperkalemie		3,5	0,8
	Hyperamylasemie		3,2	0,9
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté	21	0,9
	Periferní neuropatie[8]		15	0,4
	Encefalopatie[9]	Časté	6	0,5
	Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami		2,7	0,3
Cévní poruchy	Hemoragie[10]	Velmi časté	10	1,8
	Hypertenze[11]		10	4,9
	Hypotenze	Časté	7	1,1
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel[12]	Velmi časté	40	0,5
	Dušnost[13]		11	2,4
	Hypoxie	Časté	3,9	1,8
Gastrointestinální poruchy	Průjem[14]	Velmi časté	45	4,2
	Nauzea		22	0,4
	Zácpa		16	0,1
	Zvracení		16	0,5
	Bolest břicha[15]		12	0,5
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolest[16]	Velmi časté	45	3,4
	Svalové spasmy	Časté	6	0

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce[17]	Velmi časté	37	0,1
	Únava[18]		37	3,2
	Pyrexie		25	0,7
	Bolest[19]		24	0,9
	Edém[20]		12	0,3
Vyšetření	Zvýšení aminotransferázy[21]	Velmi časté	16	2,8
	Pokles tělesné hmotnosti		13	2
	Zvýšení gamaglutamyltransferázy	Časté	10	2,3
	Zvýšení lipázy		8	1,1

Poznámka: Stupně nežádoucích příhod jsou stanoveny podle NCI-CTCAE verze 5.0, kromě ICANS a CRS, kde byly stanoveny pomocí konsenzuálního stupňovacího systému ASTCT (Lee et al 2019).

1 Infekce horních cest dýchacích zahrnuje akutní sinusitidu, adenovirovou infekci horních cest dýchacích, bakteriální rhinitidu, bronchiolitidu, bronchitidu, bakteriální bronchitidu, chronickou bronchitidu, hemofilovou bronchitidu, virovou bronchitidu, chronickou sinusitidu, bronchitidu vyvolanou Herpes simplex, nasofaryngitidu, faryngitidu, streptokokovou faryngitidu, infekci respiračním syncytiálním virem, infekci dýchacích cest, bakteriální infekci dýchacích cest, mykotickou infekci dýchacích cest, virovou infekci dýchacích cest, rhinitidu, rhinovirovou infekci, sinobronchitidu, sinusitidu, bakteriální sinusitidu, tracheitidu, tracheobronchitidu, mykotickou infekci horních cest dýchacích, infekci horních cest dýchacích, bakteriální infekci horních cest dýchacích, virovou rhinitidu, virovou sinusitidu a virovou infekci horních cest dýchacích.

2 Pneumonie zahrnuje atypickou pneumonii, kandidovou pneumonii, koronavirovou pneumonii, enterobakteriální pneumonii, infekci dolních cest dýchacích, bakteriální infekci dolních cest dýchacích, virovou infekci dolních cest dýchacích, metapneumovirovou pneumonii, pneumonii vyvolanou Pneumocystis jirovecii, pneumonii, adenovirovou pneumonii, bakteriální pneumonii, chlamydiovou pneumonii, kryptokokovou pneumonii, cytomegalovirovou pneumonii, pneumonii vyvolanou escherichií, mykotickou pneumonii, hemofilovou pneumonii, chřipkovou pneumonii, klebsiellovou pneumonii, legionellovou pneumonii, moraxellovou pneumonii, mykoplazmatickou pneumonii, pneumonii vyvolanou virem parainfluenzy, pneumokokovou pneumonii, pseudomonádovou pneumonii, pneumonii vyvolanou respiračním syncytiálním virem, stafylokokovou pneumonii, streptokokovou pneumonii, virovou pneumonii a pneumonii vyvolanou Stenotrophomonas maltophilia.

3 Covid-19 zahrnuje covid-19 a pneumonii vyvolanou covid-19.

4 Infekce močových cest zahrnuje cystitidu, cystitidu vyvolanou escherichií, hemoragickou cystitidu, klebsiellovou cystitidu, infekci močových cest vyvolanou escherichií, infekci genitourinárního traktu, klebsiellovou infekci močových cest, pyelonefritidu, akutní pyelonefritidu, pyurii, kandidózu močových cest, infekci močových cest, bakteriální infekci močových cest, enterokokovou infekci močových cest, mykotickou infekci močových cest a stafylokokovou infekci močových cest.

5 Sepse zahrnuje abdominální sepsi, acinetobakterovou bakteremii, bacillovou bakteremii, bakteremii, bakteriální sepsi, kampylobakterovou bakteremii, kampylobakterovou sepsi, citrobakterovou bakteremii, korynebakteriální bakteremii, bakteremii související se zdravotnickým prostředkem, enterokokovou bakteremii, enterokokovou sepsi, escherichiovou bakteremii, escherichiovou sepsi, hemofilovou sepsi, klebsiellovou sepsi, meningokokovou sepsi, neutropenickou sepsi, pseudomonádovou bakteremii, pseudomonádovou sepsi, plicní sepsi, sepsi, septický šok, stafylokokovou bakteremii, stafylokokovou sepsi, streptokokovou sepsi a urosepsi.

6 Anemie zahrnuje anemii, anemii z nedostatku železa, leukoerytroblastickou anemii a mikrocytární anemii.

7 Hypogamaglobulinemie zahrnuje pacienty s nežádoucími příhodami hypogamaglobulinemie, hypoglobulinemie, pokles imunoglobulinů a/nebo pacienty s laboratorními hladinami IgG pod 400 mg/dl po léčbě přípravkem TECVAYLI.

8 Periferní neuropatie zahrnuje dysestezii, hypestezii, orální hypestezii, neuralgii, periferní neuropatii, parestezii, orální parestezii, periferní motorickou neuropatii, periferní senzorickou neuropatii a ischias.

9 Encefalopatie zahrnuje amnézii, mozkovou mlhu, kognitivní poruchu, stav zmatenosti, sníženou úroveň vědomí, letargii, poruchy paměti a somnolenci.

10 Hemoragie zahrnuje anální krvácení, krvácení spojivky, epistaxi, krvácení z oka, krvácení z očních víček, hematom očního víčka, krvácení do gastrointestinálního traktu, krvácení z dásní, hematochezii, hematom, hematurii, hemoperitoneum, hemoptýzu, krvácení z hemoroidů, hemoroidy, krvácení do jater, krvácení do dolní části gastrointestinálního traktu, melénu, krvácení v ústech, krvácení po zákroku, krvácení po menopauze, plicní alveolární krvácení, rektální krvácení, subdurální hematom, krvácení do horní části gastrointestinálního traktu a krvácení do sklivce.

11 Hypertenze zahrnuje zvýšení krevního tlaku, esenciální hypertenzi, hypertenzi, hypertenzní krizi, zvýšení středního arteriálního tlaku a systolickou hypertenzi.

12 Kašel zahrnuje alergický kašel, kašel, produktivní kašel a syndrom kašle z horních dýchacích cest.

13 Dušnost zahrnuje akutní respirační selhání, dušnost, námahovou dušnost a respirační selhání.

14 Průjem zahrnuje bakteriální průjem, průjem a virový průjem.

15 Bolest břicha zahrnuje abdominální diskomfort, bolest břicha, bolest v dolní části břicha, bolest v horní části břicha, diskomfort v epigastriu a gastrointestinální bolest.

16 Muskuloskeletální bolest zahrnuje artralgii, bolest zad, bolest kostí, muskuloskeletální bolest na hrudi, muskuloskeletální bolest, myalgii, bolest šíje, bolest v končetinách a bolest v sakrální oblasti.

17 Reakce v místě injekce zahrnují svědění v místě podání, reakci v místě podání, erytém v místě aplikace, modřiny v místě injekce, flegmónu v místě injekce, změnu barvy v místě injekce, diskomfort v místě injekce, ekzém v místě injekce, erytém v místě injekce, hematom v místě injekce, hyperestezii v místě injekce, induraci v místě injekce, zánět

v místě injekce, podráždění v místě injekce, edém v místě injekce, bolest v místě injekce, parestezii v místě injekce, svědění v místě injekce, vyrážku v místě injekce, reakci v místě injekce, otok v místě injekce, vezikuly v místě injekce a pocit tepla v místě injekce.

[18] Únava zahrnuje astenii, únavu a celkový pocit nemoci.

[19] Bolest zahrnuje axilární bolest, bolest v prsech, nádorová bolest, bolest na hrudi, bolest ucha, bolest oka, bolest obličeje, bolest v boku, bolest dásní, bolest v tříslech, laryngeální bolest, nekardiální bolest na hrudi, bolest jícnu, bolest úst, orofaryngeální bolest, bolest, bolest čelisti, bolest kůže, bolest pánve, perineální bolest, periorbitální bolest, bolest dutin, bolest páteře, bolest varlat, bolest zubů a nádorová bolest.

[20] Edém zahrnuje edém víček, edém obličeje, lokalizovaný edém, edém, periferní edém, periorbitální edém, periferní otok, otok kůže, otok obličeje a otok varlat.

[21] Zvýšení aminotransferáz zahrnuje zvýšení alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, hypertransaminasemii a zvýšení aminotransferázy.

[*] Na základě poregistračních zkušeností.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů

V klinických hodnoceních (monoterapie a kombinovaná terapie; n = 739) bylo u 65 % pacientů po léčbě přípravkem TECVAYLI hlášeno CRS. Dvacet sedm procent pacientů postihla více než jedna příhoda CRS. Většina pacientů měla CRS během počátečního step-up dávkovacího schématu (po 1. step-up dávce (37 %), 2. step-up dávce (33 %) nebo první terapeutické dávce (21 %). Příhody CRS byly stupně 1 (47 %) a stupně 2 (17 %) nebo stupně 3 (0,4 %). Medián doby do nástupu CRS byl 2 dny (rozmezí: 1 až 9) po poslední dávce a medián trvání CRS byl 2 dny (rozmezí: 1 až 22).

Nejčastějšími známkami a příznaky spojenými s CRS byla horečka (65 %), hypotenze (13 %), hypoxie (8 %), zimnice (6 %) a bolest hlavy (4 %).

V klinických hodnoceních byly k léčbě CRS použity tocilizumab, kortikosteroidy a tocilizumab v kombinaci s kortikosteroidy u 33 %, 6 %, respektive u 3 % příhod CRS.

ICANS

V klinických hodnoceních (monoterapie a kombinovaná terapie; n = 739) byl u 2,7 % pacientů léčených přípravkem TECVAYLI hlášen ICANS. ICANS stupně 3 nebo stupně 4 se objevil u 0,2 % pacientů. Nejčastějšími klinickými projevy ICANS byly stav zmatenosti (1,2 %) a dysgrafie (0,8 %). K nástupu ICANS může dojít současně s CRS, po vymizení CRS nebo za nepřítomnosti CRS. Medián doby do nástupu ICANS byl 3 dny (rozmezí 1 až 11) po poslední dávce.

Infekce

V klinických hodnoceních (monoterapie a kombinovaná terapie; n = 739) se u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem TECVAYLI, vyskytly u 46 % pacientů závažné infekce, s infekcemi stupně 3 nebo stupně 4 u 49 % pacientů a fatálními infekcemi u 7 %.

Starší osoby

V klinických hodnoceních monoterapie (MajesTEC-1 a MajesTEC-9) bylo 186 pacientů mladších 65 let, 165 pacientů bylo ve věku 65 až méně než 75 let a 105 pacientů bylo ve věku 75 let nebo starší. Závažné nežádoucí příhody se objevily u 65 % pacientů mladších než 65 let v porovnání se 63 % u pacientů ve věku 65 až méně než 75 let a 52 % u pacientů ve věku 75 let nebo starších.

V klinickém hodnocení kombinované terapie (MajesTEC-3) bylo 141 pacientů mladších než 65 let, 112 pacientů bylo ve věku 65 až méně než 75 let a 30 pacientů bylo ve věku 75 let nebo starší. Závažné nežádoucí příhody se objevily u 63 % pacientů mladších než 65 let v porovnání se 77 % u pacientů ve věku 65 až méně než 75 let a 83 % u pacientů ve věku 75 let nebo starších.

V klinických hodnoceních monoterapie a kombinované terapie (MajesTEC-1, MajesTEC-9 a MajesTEC-3) se infekce (stupně 3 nebo 4) objevily u 42 % pacientů mladších než 65 let v porovnání

se 47 % u pacientů ve věku 65 až méně než 75 let a 38 % u pacientů ve věku 75 let nebo starších. Fatální infekce se objevily u 7 % pacientů mladších než 65 let v porovnání se 6 % u pacientů ve věku 65 až méně než 75 let a 8 % u pacientů ve věku 75 let nebo starších.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky
případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky a známky

Maximální tolerovaná dávka teklistamabu nebyla stanovena. V klinických studiích byly podávány dávky až 6 mg/kg.

Léčba

Při předávkování je nutno pacienta sledovat s ohledem na známky a příznaky nežádoucích účinků, přičemž ihned musí být zahájena příslušná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka-léčivo, ATC kód: L01FX24

Mechanismus účinku

Teklistamab je bispecifická protilátka založená na nezkráceném IgG4-PAA, která je zaměřena proti receptoru CD3 exprimovaném na povrchu T-lymfocytů a proti antigenu zrání B-lymfocytů (BCMA), který se exprimuje na povrchu maligních buněk B-lymfocytů mnohočetného myelomu i na povrchu B-lymfocytů pozdního stadia a na povrchu plazmatických buněk. Vzhledem dvojici vazebných míst je teklistamab schopen přitáhnout T-lymfocyty $CD3^+$ do blízkosti buněk $BCMA^+$, což vede k aktivaci T-lymfocytů a následné lýze a smrti buněk $BCMA^+$, což je zprostředkováno secernovaným perforinem a různými granzymy uchovávanými v sekrečních vezikulech cytotoxických T-lymfocytů. K tomuto účinku dochází bez ohledu na specificitu receptoru T-lymfocytů nebo na podporu molekul třídy 1 hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) na povrchu antigen prezentujících buněk.

Farmakodynamické účinky

Během prvního měsíce léčby byla pozorována aktivace T-lymfocytů, redistribuce T-lymfocytů, redukce B-lymfocytů a indukce cytokinů v séru.

Během jednoho měsíce léčby teklistamabem došlo u většiny respondérů ke snížení rozpustného BCMA, přičemž větší snížení rozpustného BCMA bylo pozorováno u subjektů s výraznějšími odpověďmi na teklistamab.

Imunogenita

Protilátky proti léčivu (*Anti-drug antibodies*, ADA) byly detekovány velmi vzácně. Nebyly pozorovány žádné důkazy o vlivu ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost.

Klinická účinnost

Terapie kombinovaná s daratumumabem - MajesTEC-3

Účinnost přípravku TECVAYLI v kombinaci s daratumumabem (Tec-Dara) versus kontrolní rameno buď daratumumab, pomalidomid a dexamethason (DPd), nebo daratumumab, bortezomib a dexamethason (DVd) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, byla hodnocena v randomizované otevřené multicentrické studii (MajesTEC-3). Do studie byli zařazeni pacienti, kteří předtím dostali jednu až tři předchozí terapie zahrnující inhibitor proteasomu (PI) a lenalidomid. Pacienti, kteří dostali pouze jednu předchozí terapii, museli být refrakterní na lenalidomid. Do studie nebyli zařazováni pacienti, kteří měli onemocnění refrakterní na předchozí terapii monoklonálními protilátkami proti CD38 nebo kteří předtím dostávali jakoukoli terapii zaměřenou na BCMA a pacienti, u kterých mnohočetný myelom postihl centrální nervový systém/meningy, nebo měli jiné závažné neurologické stavy. Pacienti s nízkou srdeční ejekční frakcí nebo pacienti se vzácnějšími formami nádorových onemocnění plazmatických buněk, jako je leukemie z plazmatických buněk, primární systémová amyloidóza z lehkých řetězců, Waldenströmova makroglobulinemie nebo syndrom POEMS (polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální porucha plazmatických buněk, kožní změny) nebyli také zařazováni.

Pacienti dostávali přípravek TECVAYLI podávaný subkutánně sestávající z počátečních step-up dávek 0,06 mg/kg a 0,3 mg/kg, následovaných schématem terapeutických dávek 1,5 mg/kg týdně do 8. týdne, poté 3 mg/kg jednou za každé dva týdny do 24. týdne a poté 3 mg/kg jednou za každé 4 týdny do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Daratumumab se podával subkutánně v dávce 1 800 mg týdně od 1. do 8. týdne a poté 1 800 mg jednou za každé dva týdny do 24. týdne a poté jednou za každé 4 týdny do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity (viz bod 4.2).

Randomizováno bylo celkem 587 pacientů: 291 do ramene Tec-Dara a 296 do kontrolního ramene (269 do DPd a 27 do DVd). Randomizace byla stratifikována podle toho, zda zkoušející zvolil DPd nebo DVd, stádia onemocnění při screeningu podle *International Staging System* (ISS) (I vs. II vs. III), předchozí expozice monoklonální protilátce proti CD38 (ano vs. ne) a počtu předchozích linií léčby (1 vs. 2 nebo 3). Výchozí charakteristiky onemocnění byly mezi ramenem Tec-Dara a kontrolním ramenem podobné. Medián věku byl 64 let (rozmezí: 25 až 88), přičemž 10 % bylo ve věku ≥ 75 let; 55 % byli muži, 65 % byli běloši, 6 % byli černoši nebo Afroameričané a 22 % byli Asijci. ISS bylo 62,5 % ve stádiu I, 29,5 % ve stádiu II a 8,0 % ve stádiu III. Vysoce riziková cytogenetika (přítomnost del(17p). t(4;14) nebo t(14;16)) byla přítomna u 35,9 % pacientů. Navíc 14 % pacientů mělo plazmocytomy měkkých tkání.

Medián počtu předchozích linií léčby byl 2 (rozmezí: 1 až 3), přičemž 37,8 % pacientů dostalo jednu předchozí linii léčby. Všichni pacienti předtím dostávali lenalidomid a 99,8 % předtím dostávalo inhibitor proteasomu; 83,6 % bylo refrakterních na lenalidomid. Navíc 5,3 % pacientů předtím dostávalo monoklonální protilátku proti CD38.

Studie MajesTEC3 prokázala statisticky významné zlepšení v rameni Tec-Dara ve srovnání s kontrolním ramenem v přežití bez progrese onemocnění (PFS) a celkovém přežití (OS). Výsledky účinnosti byly stanoveny nezávislou posudkovou komisí (*Independent Review Committee* - IRC) za využití kritérií *International Myeloma Working Group* (IMWG) z roku 2016 (viz tabulka 8 a obrázky 1 a 2).

Tabulka 8: Výsledky účinnosti ve studii MajesTEC-3

	Rameno Tec-Dara (n = 291)	**Kontrolní rameno (n = 296)**
Přežití bez progrese onemocnění (PFS)[a]		
Počet příhod, n (%)	44 (15,1)	187 (63,2)
Medián, měsíce (95% CI)	NR (NE, NE)	18,10 (14,6; 22,8)
Poměr rizik (95% CI)[b]; p-hodnota[c]	0,17 (0,12; 0,23); < 0,0001	
Míra PFS po 24 měsících, % (95% CI)	85,2 (80,4; 88,9)	42,2 (36,3; 48,0)
Míra PFS po 36 měsících, % (95% CI)	83,4 (78,2; 87,4)	29,7 (23,6; 36,0)
Kompletní odpověď nebo lepší (sCR+CR)[a], n (%)	238 (81,8)	95 (32,1)
95% CI (%)	(76,9; 86,0)	(26,8; 37,7)
Poměr šancí (95% CI)[d]; p-hodnota[e]	9,56 (6,47; 14,14); < 0,0001	
Celková odpověď (sCR+CR+VGPR+PR)[a], n (%)	259 (89,0)	223 (75,3)
95% CI (%)	(84,8; 92,4)	(70,0; 80,1)
Poměr šancí (95% CI)[d]; p-hodnota[e]	2,65 (1,68; 4,18); < 0,0001	
Negativita MRD[f,g], n/N (%)	153/262 (58,4)	46/269 (17,1)
95% CI (%)	(52,2; 64,4)	(12,8; 22,1)
Poměr šancí (95% CI)[d]; p-hodnota[h]	6,78 (4,53; 10,15); < 0,0001	
Celkové přežití (OS)[a]		
Počet příhod, n (%)	46 (15,8)	98 (33,1)
Medián, měsíce (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (41,40; NE)
Poměr rizik (95% CI)[b]; p-hodnota[c]	0,46 (0,32; 0,65); < 0,0001	
Míra přežití po 24 měsících, % (95% CI)	86,5 (81,9; 90,0)	76,4 (71,1; 80,9)
Míra přežití po 36 měsících, % (95% CI)	83,3 (78,3; 87,2)	65,0 (58,8; 70,5)

CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout; NR = nebylo dosaženo; sCR = striktní kompletní odpověď; CR = kompletní odpověď; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; PR = částečná odpověď; MRD = minimální reziduální onemocnění; kontrolní rameno = DPd nebo DVd

Medián trvání sledování = 34,5 měsíce

[a] Na základě analýzy souboru všech zařazených pacientů (*intent-to-treat analysis set*)

[b] Stratifikovaný Coxův model proporčních rizik. Ve všech stratifikovaných analýzách byla stratifikace založena na stádu ISS (I vs. II nebo III) a počtu předchozích linií (1 vs. 2 nebo 3), jak bylo randomizováno

[c] Stratifikovaný log-rank test

[d] Použil se Mantelův-Haenszelův odhad obecného poměru šancí pro stratifikované tabulky

[e] Cochranův Mantelův-Haenszelův chí-kvadrát test

[f] Na základě primárního analytického souboru sekvenování nové generace (NGS) minimálního reziduálního onemocnění, definovaného jako všichni randomizovaní pacienti ve studii kromě pacientů z náboru v Číně.

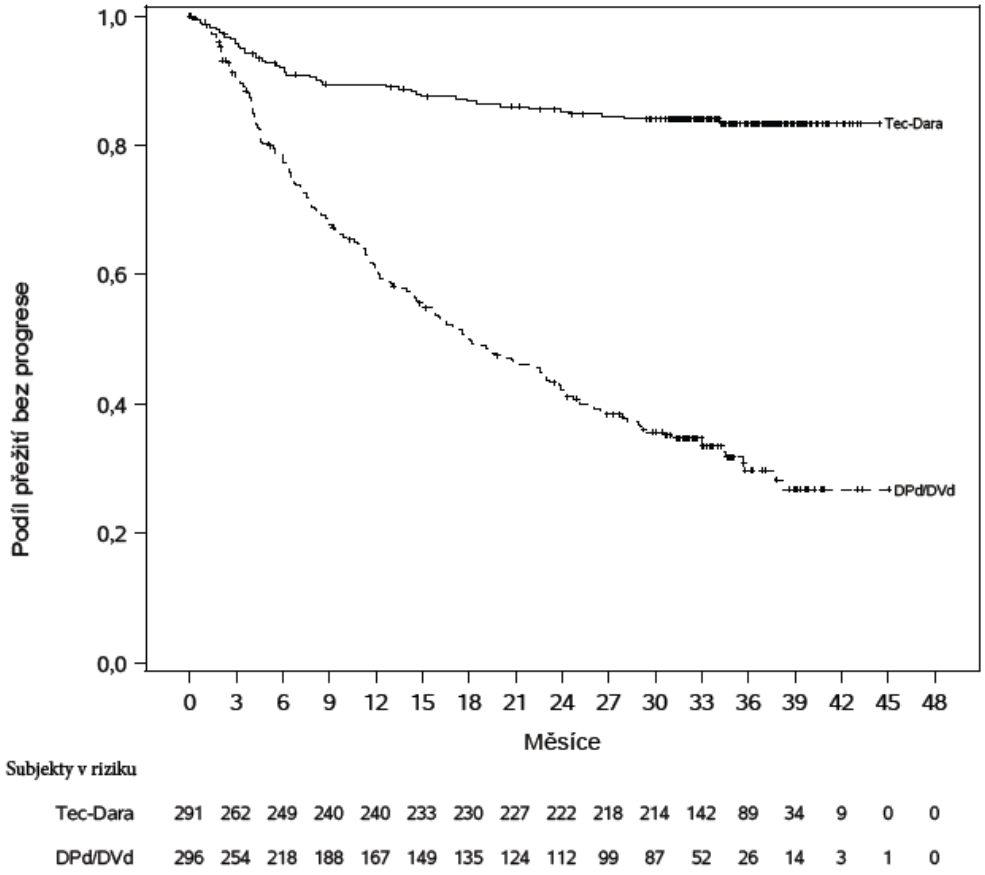
[g] Na základě prahu 10^{-5} při využití sekvenování nové generace (clonoSEQ)

[h] Fisherův exaktní test

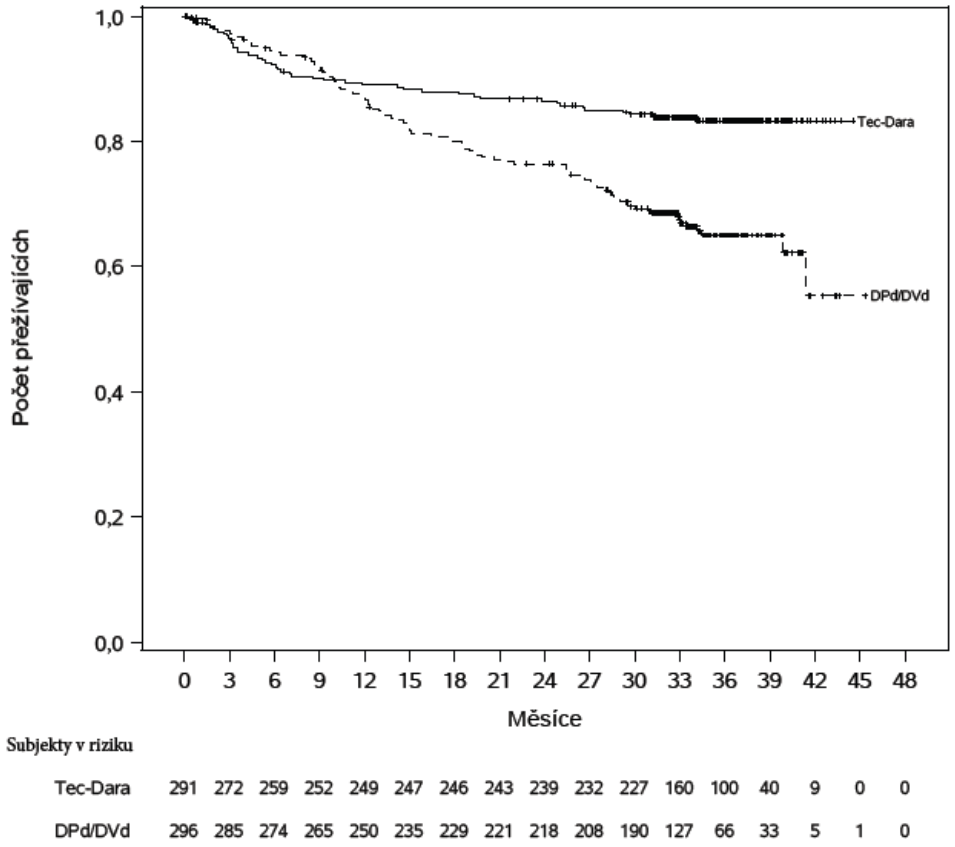
Ve studii MajesTEC-3 bylo u pacientů, kteří předtím dostávali monoklonální protilátku (n = 15) proti CD38, ORR 93,3 % (95% CI: 68,1; 99,8).

U respondérů byl medián času do odpovědi 1,2 měsíce (rozmezí: 0,9 až 25,0 měsíce) v rameni Tec-Dara a 1,2 měsíce (rozmezí: 0,7 až 6,3 měsíce) v kontrolním rameni.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MajesTEC-3



Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka OS ve studii MajesTEC-3



Monoterapie - MajesTEC-9

Účinnost přípravku TECVAYLI v monoterapii versus kontrolní rameno léčené buď pomalidomidem, bortezomibem a dexamethasonem (PVd), nebo karfilzomibem a dexamethasonem (Kd) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem byla hodnocena v randomizované, otevřené, multicentrické studii (MajesTEC-9). Tato studie zahrnovala pacienty, kteří předtím dostali jednu až tři předchozí terapie zahrnující monoklonální protilátku proti CD38 a lenalidomid. Ze studie byli vyloučeni pacienti, kteří předtím dostávali jakoukoli terapii zaměřenou na BCMA, a pacienti s mnohočetným myelomem postihujícím centrální nervový systém/meningy nebo s jinými závažnými neurologickými stavy. Také byli vyloučeni pacienti s nízkou ejekční frakcí nebo pacienti se vzácnějšími formami neoplazmat z plazmatických buněk, jako je plazmocelulární leukemie, primární systémová amyloidóza lehkých řetězců, Waldenströmova makroglobulinemie nebo syndrom POEMS (polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální porucha plazmatických buněk, kožní změny).

Pacienti dostávali přípravek TECVAYLI podávaný subkutánně. Léčba zahrnovala počáteční step-up dávky 0,06 mg/kg a 0,3 mg/kg následované schématem terapeutických dávek 1,5 mg/kg týdně do 8. týdne, poté 3 mg/kg jednou každé dva týdny do 24. týdne a poté 3 mg/kg jednou každé 4 týdny do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti s velmi dobrou částečnou odpovědí nebo lepší měli možnost před 25. týdnem přejít na dávkování každé 4 týdny (viz bod 4.2).

Randomizováno bylo celkem 593 pacientů: 296 do ramene léčeného přípravkem TECVAYLI a 297 do kontrolního ramene. Randomizace byla stratifikována podle volby zkoušejícího mezi PVd nebo Kd, podle stádia onemocnění při screeningu stanoveného pomocí International Staging System (ISS) (I vs. II/III), stavu refrakternosti na monoklonální protilátku proti CD38 (ano vs. ne) a počtu předchozích linií léčby (1 vs. 2 nebo 3).

Výchozí charakteristiky onemocnění byly u ramene léčeného přípravkem TECVAYLI a kontrolního ramene podobné. Medián věku byl 70 (rozmezí: 34 až 86) let, přičemž 29 % bylo ve věku ≥75 let;

51 % byli muži; 65 % byli běloši, 3,4 % byli černoši nebo Afroameričané a 20 % byli Asijci. Čtyřicet devět procent mělo skóre výkonnostního stavu dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0, 44 % mělo skóre výkonnostního stavu dle ECOG 1 a 7 % mělo skóre výkonnostního stavu dle ECOG 2. Podle ISS bylo 57 % ve stádiu I, 28 % ve stádiu II a 15 % ve stádiu III. Vysoce rizikové cytogenetické abnormality (přítomnost del(17p), t(4;14) nebo t(14; 16)) byla přítomna u 35 % pacientů. Dvacet procent pacientů mělo navíc plazmocytomy měkkých tkání.

Medián počtu předchozích linií léčby byl 2 (rozmezí: 1 až 3), přičemž 22 % pacientů dostalo 1 předchozí linii léčby. Všichni pacienti byli předtím vystaveni lenalidomidu a monoklonální protilátce proti CD38. Navíc bylo 92 % pacientů refrakterních na poslední linii léčby, 85 % pacientů bylo refrakterních na monoklonální protilátky proti CD38 a 80 % bylo refrakterních na lenalidomid.

Medián doby sledování u populace všech zařazených pacientů (ITT) byl 17,3 měsíce. Celkový medián relativní intenzity dávky přípravku TECVAYLI byl 98,3 %.

Studie MajesTEC-9 prokázala statisticky významné zlepšení v rameni léčeném přípravkem TECVAYLI v porovnání s kontrolním ramenem ohledně přežití bez progrese onemocnění (PFS) a celkového přežití (OS). Výsledky účinnosti byly stanoveny nezávislou posudkovou komisí za využití kritérií International Myeloma Working Group (IMWG) z roku 2016 (viz tabulka 9 a obrázky 3 a 4).

Tabulka 9: Výsledky účinnosti ve studii MajesTEC-9

	Rameno léčené přípravkem TECVAYLI (n = 296)	**Kontrolní rameno (n = 297)**
Přežití bez progrese onemocnění (PFS)[a]		
Počet příhod, n (%)	88 (29,7)	191 (64,3)
Medián, měsíce (95% CI)	NR (26,35; NE)	8,21 (7,03; 9,36)
Poměr rizik (95% CI)[b] ; p-hodnota[c]	0,29 (0,23; 0,38); <0,0001	
Míra PFS po 12 měsících, % (95% CI)	75,4 (70,0; 80,1)	36,7 (30,8; 42,6)
Míra PFS po 18 měsících, % (95% CI)	69,8 (63,7; 75,1)	26,9 (21,1; 33,0)
Kompletní odpověď nebo lepší (sCR+CR)[a], n (%)	195 (65,9)	50 (16,8)
95% CI (%)	(60,2; 71,3)	(12,8; 21,6)
Poměr šancí (95% CI)[d]; p-hodnota[e]	10,42 (6,89; 15,76); < 0,0001	
Velmi dobrá částečná odpověď nebo lepší (sCR +CR+VGPR)[a], n (%)	237 (80,1)	108 (36,4)
95% CI (%)	(75,1; 84,5)	(30,9; 42,1)
Poměr šancí (95% CI)[d]	6,98 (4,80; 10,16)	
Celkové přežití (OS)[a]		
Počet příhod, n (%)	60 (20,3)	88 (29,6)
Medián, měsíce (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Poměr rizik (95% CI)[b]; p-hodnota[c]	0,60 (0,43; 0,83); 0,0020	
Míra přežití po 12 měsících, % (95% CI)	85,3 (80,6; 88,9)	74,6 (69,1; 79,4)
Míra přežití po 18 měsících, % (95% CI)	79,2 (73,5; 83,8)	68,6 (62,4; 74,0)

CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout; NR = nebylo dosaženo; sCR= striktní kompletní odpověď; CR = kompletní odpověď; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; PR = částečná odpověď; kontrolní rameno = PVd nebo Kd

Medián doby sledování = 17,3 měsíce

[a] Na základě analýzy souboru všech zařazených pacientů

[b] Stratifikovaný Coxův model proporčních rizik. Ve všech stratifikovaných analýzách byla stratifikace založena na volbě zkoušejícího (PVd vs. Kd), stádiu dle ISS (I vs. II/III), počtu předchozích linií (1 vs. 2/3) a stavu refrakternosti na monoklonální protilátku proti CD38 (ano vs. ne), jak bylo randomizováno

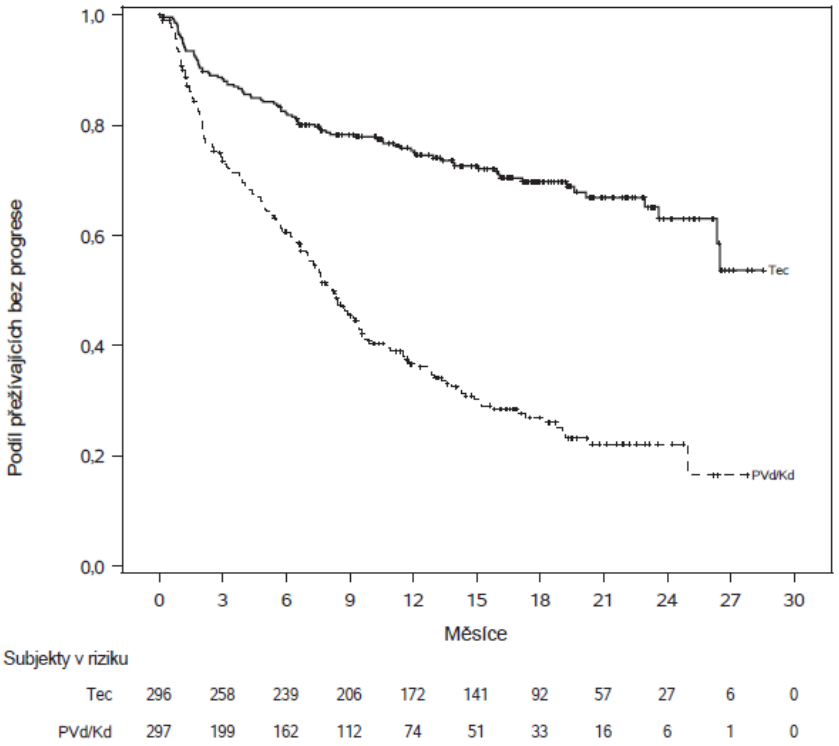
[c] Stratifikovaný log-rank test

[d] Použil se Mantelův-Haenszelův odhad obecného poměru šancí pro stratifikované tabulky

[e] Cochranův Mantelův-Haenszelův chí-kvadrát test

U respondérů byl medián doby do odpovědi 1,2 měsíce (rozmezí: 0,9 až 7,9 měsíce) v rameni léčeném přípravkem TECVAYLI a 1,15 měsíce (rozmezí: 0,7 až 11,1 měsíce) v kontrolním rameni. Mediánu trvání odpovědi nebylo v rameni léčeném přípravkem TECVAYLI dosaženo a v kontrolním rameni byl 13,4 měsíce (95% CI: 10,4; 17,3). Medián doby do VGPR nebo lepší byl v rameni léčeném přípravkem TECVAYLI 2,96 měsíce (rozmezí: 1,0 až 17,7 měsíce) a v kontrolním rameni 2,46 měsíce (rozmezí: 0,7 až 20,9 měsíce).

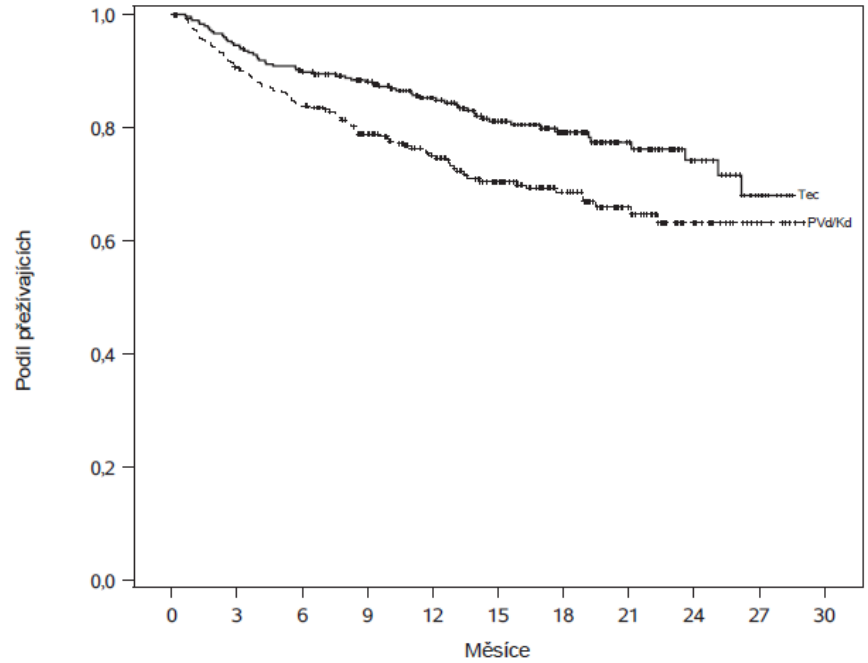
Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MajesTEC-9



Subjekty v riziku

Tec	296	258	239	206	172	141	92	57	27	6	0
PVd/Kd	297	199	162	112	74	51	33	16	6	1	0

Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka OS ve studii MajesTEC-9



Subjekty v riziku

Tec	296	280	263	237	195	159	107	66	33	11	0
PVd/Kd	297	264	243	210	172	137	91	54	25	8	0

Monoterapie - MajesTEC-1

Účinnost přípravku TECVAYLI v monoterapii byla hodnocena u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem v jednoramenné, otevřené multicentrické studii fáze 1/2 (MajesTEC-1). Tato studie zahrnula pacienty, kteří předtím dostali nejméně 3 předchozí terapie, včetně inhibitoru proteazomu, imunomodulancia a monoklonální protilátky proti CD38. Do studie nebyli zařazeni pacienti, kteří měli během posledních 6 měsíců cévní mozkovou příhodu nebo epileptický záchvat a pacienti s výkonnostním skóre dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2, plazmocelulární leukemii, primární amyloidózu, prokázané aktivní postižení CNS nebo pacienti, kteří vykazovali klinické známky postižení meningů v důsledku mnohočetného myelomu, nebo s aktivní nebo doloženou anamnézou autoimunitního onemocnění, kromě vitiliga, diabetu typu 1 a předchozího autoimunitního zánětu štítné žlázy.

Pacienti dostávali zahajovací step-up dávky 0,06 mg/kg a 0,3 mg/kg přípravku TECVAYLI, které se podávaly subkutánně, následované terapeutickou dávkou přípravku TECVAYLI 1,5 mg/kg, která se poté podávala subkutánně jednou týdně do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacientům, kteří dosáhli kompletní remise (CR) nebo lepší léčebné odpovědi po dobu nejméně 6 měsíců, bylo možné snížit frekvenci dávkování na 1,5 mg/kg subkutánně jednou za dva týdny až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity (viz bod 4.2). Medián doby mezi 1. step-up dávkou a 2. step-up dávkou byl 2,9 dne (rozmezí: 2 - 7). Medián doby mezi 2. step-up dávkou a počáteční terapeutickou dávkou byl 3,1 dne (rozmezí: 2 - 9). Pacienti byli po podání každé dávky v rámci step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI hospitalizováni kvůli sledování po dobu nejméně 48 hodin.

Populaci ke studiu účinnosti tvořilo 165 pacientů. Medián věku byl 64 let (rozmezí: 33 - 84), přičemž 15 % subjektů bylo ve věku ≥75 let; 58 % byli muži; 81 % byli běloši, 13 % byli černoši, 2 % byli Asijci. Při zahájení studie mělo 52 % pacientů International Staging System (ISS) na stupni I, 35 % na stupni II a 12 % na stupni III. Cytogenetika s vysokým rizikem (přítomnost del(17p), t(4;14) nebo t(14; 16)) byla přítomna u 26 % pacientů. Sedmnáct procent pacientů mělo extramedulární plazmocytomy.

Medián doby od počáteční diagnózy mnohočetného myelomu do zařazení byl 6 let (rozmezí: 0,8-22,7). Medián počtu předchozích terapií byl 5 (rozmezí: 2 - 14), přičemž 23 % pacientů dostalo 3 předchozí terapie. Osmdesát dvě procenta pacientů předtím podstoupila autologní transplantaci kmenových buněk a 4,8 % pacientů předtím podstoupila alogenní transplantaci. Sedmdesát osm procent pacientů bylo refrakterních na tři třídy léčiv (refrakterní na inhibitor proteazomu, imunomodulans a monoklonální protilátku proti CD38).

Výsledky účinnosti byly založeny na celkovém výskytu odpovědi, který stanovila nezávislá posudková komise (Independent Review Committee, IRC) za pomoci kritérií International Myeloma Working Group (IMWG) z roku 2016 (viz tabulka 10).

Tabulka 10: Výsledky účinnosti ve studii MajesTEC-1

	Všichni léčení (n = 165)
Celkový výskyt odpovědi (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n (%)	104 (63,0 %)
95% interval spolehlivosti (%)	(55,2 %; 70,4 %)
Striktní kompletní odpověď (sCR)	54 (32,7 %)
Kompletní odpověď (CR)	11 (6,7 %)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	32 (19,4 %)
Částečná odpověď (PR)	7 (4,2 %)
Trvání odpovědi (DOR) (měsíce)	
Počet respondérů	104
DOR (měsíce): medián (95% interval spolehlivosti)	18,4 (14,9; NE) [1]

Doba do první odpovědi (měsíce)	
Počet respondérů Medián Rozmezí	104 1,2 (0,2; 5,5)
Výskyt negativity MRD[2] u všech léčených pacientů, n (%) [n = 165]	44 (26,7 %)
95% interval spolehlivosti (%)	(20,1 %; 34,1 %)
Výskyt negativity MRD[3] u pacientů, kteří dosáhli CR nebo sCR, n (%) [n = 65]	30 (46,2 %)
95% interval spolehlivosti (%)	(33,7 %; 59,0 %)

[1] NE=nelze odhadnout

[2] Výskyt negativity MRD je definován jako podíl účastníků, kteří dosáhli stavu negativity MRD (při 10^{-5}) v kterémkoli okamžiku po zahajovací dávce a před progresí onemocnění (PD) nebo následnou antimyelomovou terapií.

[3] Uvažuje se pouze hodnocení MRD (testovací práh 10^{-5}) během 3 měsíců po dosažení CR/sCR do úmrtí/progrese/následné terapie (exkluzivně).

Výsledky aktualizované analýzy účinnosti po uplynutí mediánu doby sledování 30,6 měsíce u respondérů (n = 104) vykazovaly vyšší podíl pacientů s CR (7,3 %) a sCR (38,8 %) v porovnání s primární analýzou. Výskyt negativity MRD se také zvýšil u všech léčených pacientů (29,1 %) a u pacientů, kteří dosáhli CR nebo sCR (51,3 %). Medián DOR byl 24,0 (17,0; NE) měsíce.

Medián sledování po změně schématu byl 12,6 (rozmezí: 1,0 až 24,7) měsíce u pacientů, kteří byli převedeni na dávku 1,5 mg/kg subkutánně každé dva týdny.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem TECVAYLI u všech podskupin pediatrické populace s mnohočetným myelomem (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Teklistamab po subkutánním podání v dávkovém rozmezí 0,08 mg/kg až 3 mg/kg v monoterapii vykazoval přibližně na dávce závislou farmakokinetiku.

Farmakokinetické charakteristiky teklistamabu byly konzistentní, ať už se použil v monoterapii nebo v kombinaci s daratumumabem.

C_{max}, C_{trough}, a C_{avg} teklistamabu jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11: Farmakokinetické parametry teklistamabu při doporučené dávce u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem

	C_{max} (µg/ml)	C_{min} (µg/ml)	C_{avg} (µg/ml)
První dávka 1,5 mg/kg	5,84 (58,9 %)	5,21 (66,5 %)	4,51 (59,4 %)
Konec dávkování 1,5 mg/kg každý týden[a]	17,2 (56,7 %)	15,0 (66,6 %)	16,2 (59,2 %)
Konec dávkování 3,0 mg/kg Q2W[b]	27,0 (56,6 %)	17,3 (90,3 %)	23,3 (64,1 %)
Rovnovážný stav při dávkování 3,0 mg/kg Q4W[c]	18,3 (53,4 %)	4,89 (164 %)	12,2 (68,3 %)

C_{avg} = průměná sérová koncentrace teklistamabu během dávkovacího intervalu; C_{max} = maximální sérová koncentrace teklistamabu; C_{trough} = sérová koncentrace teklistamabu před další dávkou; Q2W = každé 2 týdny; Q4W = každé 4 týdny

[a] expozice při 7. týdenní dávce.

[b] expozice při 8. dávce Q2W.

[c] expozice v rovnovážném stavu při 5. dávce Q4W.

Poznámka: údaje jsou uváděny jako geometrická průměrná hodnota (CV %).

Absorpce

Průměrná biologická dostupnost teklistamabu byla při subkutánním podání 72 %. Medián (rozmezí) T_{max} teklistamabu po první terapeutické dávce teklistamabu 1,5 mg/kg v monoterapii byl 139 (19 až 168) hodin.

Distribuce

Průměrná hodnota distribučního objemu byla 5,63 l (29 % CV (koeficient variace)).

Eliminace

Clearance teklistamabu se časem snižuje. Geometrická průměrná hodnota (CV%) clearance při zahájení a v rovnovážném stavu byla 0,898 l/den (86 %), resp. 0,434 l/den (67 %). Průměrná hodnota (±SD) terminálního poločasu teklistamabu v rovnovážném stavu byla 26,7 ± 8,8 dne.

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že rozpustný BCMA neměl vliv na koncentrace teklistamabu v séru.

Zvláštní populace

Farmakokinetika přípravku TECVAYLI u pediatrických pacientů ve věku 17 let a mladších nebyla zkoumána.

Výsledky populačních farmakokinetických analýz naznačují, že věk (24 až 84 let) a pohlaví nemají na farmakokinetiku teklistamabu vliv.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly s přípravkem TECVAYLI provedeny žádné formální studie.

Výsledky analýz populační farmakokinetiky ukazují, že lehká porucha funkce ledvin (60 ml/min ≤ odhadované glomerulární filtrace (eGFR) < 90 ml/min) nebo středně těžká porucha funkce ledvin (30 ml/min ≤ eGFR < 60 ml/min) farmakokinetiku teklistamabu významně neovlivňovaly. Ohledně pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici jen omezené údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly s přípravkem TECVAYLI provedeny žádné formální studie.

Výsledky analýz populační farmakokinetiky ukazují, že lehká porucha funkce jater (celkový bilirubin > 1 až 1,5násobek horní hranice normálu (ULN) a jakákoli hodnota aspartátaminotransferázy (AST), nebo celkový bilirubin ≤ ULN a AST > ULN) farmakokinetiku teklistamabu významně neovlivňovala. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita a mutagenita

Žádné studie na zvířatech k vyhodnocení kancerogenního nebo genotoxického potenciálu teklistamabu nebyly provedeny.

Reprodukční toxikologie a fertilita

Žádné studie na zvířatech k vyhodnocení vlivu teklistamabu na reprodukci a fetální vývoj nebyly provedeny. V 5 týdnů trvající studii toxicity opakovaných dávek u makaků jávských nebyly při dávkách až 30 mg/kg/týden (přibližně 22násobek maximální doporučené dávky u člověka, na základě expozice dle AUC) podávaných intravenózně po dobu 5 týdnů pozorovány žádné pozoruhodné účinky na samčí a samičí reprodukční orgány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu
Ledová kyselina octová
Polysorbát 20 (E 432)
Trihydrát natrium-acetátu
Sacharosa
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky

Po otevření

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím injekční lahvičky, včetně uchovávání připravených injekčních stříkaček, byla prokázána na dobu 8 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a 24 hodin při okolní teplotě (15 °C až 30 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele, a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud příprava neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

3 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhovacím krytem obsahující 30 mg teklistamabu (10 mg/ml).
Velikost balení je 1 injekční lahvička.

1,7 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhovacím krytem obsahující 153 mg teklistamabu (90 mg/ml).
Velikost balení je 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Je velmi důležité striktně dodržovat pokyny k přípravě a podání uvedené v tomto bodu, aby se minimalizovaly potenciální chyby v dávkování injekčních lahviček přípravku TECVAYLI 10 mg/ml a TECVAYLI 90 mg/ml.

Přípravek TECVAYLI se musí podávat pouze subkutánní injekcí. Přípravek TECVAYLI nepodávejte intravenózně.

Přípravek TECVAYLI se má podávat ve zdravotnickém zařízení s odpovídajícím způsobem proškolenými zdravotnickými pracovníky a příslušným lékařským vybavením, aby bylo možno zvládnout závažné reakce, včetně syndromu z uvolnění cytokinů (viz bod 4.4).

Injekční lahvičky přípravku TECVAYLI 10 mg/ml a TECVAYLI 90 mg/ml jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

K dosažení terapeutické dávky se nesmějí kombinovat injekční lahvičky přípravku TECVAYLI s různými koncentracemi.

Příprava a podání přípravku TECVAYLI se musí provádět asepticky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příprava přípravku TECVAYLI

- U každé injekce přípravku TECVAYLI ověřte předepsanou dávku. K minimalizaci chyb použijte při přípravě injekce přípravku TECVAYLI následující tabulky.
    - Ke stanovení celkové dávky, objemu injekce a potřebného počtu injekčních lahviček na základě skutečné tělesné hmotnosti pacienta pro 1. step-up dávku s použitím injekční lahvičky přípravku TECVAYLI 10 mg/ml použijte tabulku 12.

Tabulka 12: Injekční objemy přípravku TECVAYLI (10 mg/ml) pro 1. step-up dávku (0,06 mg/kg)

	Tělesná hmotnost (kg)	**Celková dávka (mg)**	**Objem injekce (ml)**	**Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 3 ml)**
1. step-up dávka (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

- Ke stanovení celkové dávky, objemu injekce a potřebného počtu injekčních lahviček na základě skutečné tělesné hmotnosti pacienta pro 2. step-up dávku s použitím injekční lahvičky přípravku TECVAYLI 10 mg/ml použijte tabulku 13.

Tabulka 13: Injekční objemy přípravku TECVAYLI (10 mg/ml) pro 2. step-up dávku (0,3 mg/kg)

	Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg)	Objem injekce (ml)	Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 3 ml)
2. step-up dávka (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

- Ke stanovení celkové dávky, objemu injekce a potřebného počtu injekčních lahviček na základě skutečné tělesné hmotnosti pacienta pro terapeutickou dávku 1,5 mg/kg s použitím injekční lahvičky přípravku TECVAYLI 90 mg/ml použijte tabulku 14.

Tabulka 14: Injekční objemy přípravku TECVAYLI (90 mg/ml) pro terapeutickou dávku (1,5 mg/kg)

	Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg)	Objem injekce (ml)	Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 1,7 ml)
Terapeutická dávka (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

- Ke stanovení celkové dávky, objemu injekce a potřebného počtu injekčních lahviček na základě skutečné tělesné hmotnosti pacienta pro terapeutickou dávku 3,0 mg/kg s použitím injekční lahvičky přípravku TECVAYLI 90 mg/ml použijte tabulku 15.

Tabulka 15: Injekční objemy přípravku TECVAYLI (90 mg/ml) pro terapeutickou dávku (3 mg/kg)

	Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg)	Objem injekce (ml)	Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 1,7 ml)
Terapeutická dávka (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

- Příslušnou injekční lahvičku přípravku TECVAYLI vyjměte z chladničky (2 °C až 8 °C) a nechejte ji podle potřeby nejméně 15 minut dosáhnout okolní teploty (15 °C až 30 °C). Přípravek TECVAYLI neohřívejte žádným jiným způsobem.
- Po ohřátí injekční lahvičkou jemně otáčejte po dobu přibližně 10 sekund, aby se obsah promísil. Neprotřepávejte.
- Pomocí přenosové jehly natáhněte z injekční lahvičky/injekčních lahviček do injekční stříkačky vhodné velikosti požadovaný objem přípravku TECVAYLI.
    - Injekční objem nemá přesáhnout 2,0 ml. Dávky vyžadující větší objem než 2,0 ml rozdělte do několika injekčních stříkaček.
- Přípravek TECVAYLI je kompatibilní s nerezovými injekčními jehlami a polypropylenovým a polykarbonátovým materiálem injekčních stříkaček.
- Přenosovou jehlu nahraďte injekční jehlou o příslušné velikosti.
- Před podáním přípravku TECVAYLI vizuálně zkontrolujte přítomnost pevných částic a změnu barvy. Nepoužívejte přípravek, pokud je roztok zabarvený nebo je zakalený nebo pokud jsou přítomny cizí částice.
    - Přípravek TECVAYLI injekční roztok je bezbarvý až nažloutlý.

Podávání přípravku TECVAYLI

- Požadovaný objem přípravku TECVAYLI podejte injekcí do podkožní tkáně na břiše (preferované místo podání injekce). Alternativně lze přípravek TECVAYLI podat injekcí do podkožní tkáně na jiných místech (např. stehno).
- Pokud je potřeba více injekcí (buď při monoterapii, nebo při kombinované terapii), mají být injekce přípravku TECVAYLI podány nejméně 2 cm od sebe.
- Nepodávejte injekci do tetování nebo jizev nebo do oblastí, kde je kůže červená, zhmožděná, citlivá, zatvrdlá nebo kde není intaktní.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. srpna 2022
Datum posledního prodloužení registrace: 12. června 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.