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).

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 monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně tři předchozí terapie zahrnující imunomodulační látku, inhibitor proteazomu a protilátku proti CD38, a při poslední terapii vykázali progresi onemocnění.

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 zdravotníky 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 3 a bod 4.4).

Doporučené dávkovací schéma

Doporučené dávkovací schéma přípravku TECVAYLI je uvedeno v tabulce 1. Doporučené dávky přípravku TECVAYLI jsou 1,5 mg/kg subkutánní injekcí (s.c.) každý týden, jimž předcházejí step-up dávky 0,06 mg/kg a 0,3 mg/kg. U pacientů, kteří dosáhli úplné nebo lepší léčebné odpovědi po dobu nejméně 6 měsíců, lze zvážit sníženou frekvenci dávkování 1,5 mg/kg subkutánně každé dva týdny (viz bod 5.1).

Léčbu přípravkem TECVAYLI je nutno zahajovat podle step-up dávkovacího schématu uvedeného v tabulce 1, 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 aby denně po dobu 48 hodin po podání všech dávek v rámci step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI sledovali 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 četnosti a závažnosti nežádoucích účinků souvisejících s mechanismem účinku, zejména syndromu z uvolnění cytokinů (viz bod 4.4).

Tabulka 1: Dávkovací schéma přípravku TECVAYLI

Dávkovací schéma	**Den**	**Dávka[a]**	
Všichni pacienti			
Step-up dávkovací schéma[b]	1. den	1. step-up dávka	0,06 mg/kg jedna dávka subkutánně
	3. den[c]	2. step-up dávka	0,3 mg/kg jedna dávka subkutánně
	5. den[d]	První udržovací dávka	1,5 mg/kg jedna dávka subkutánně
Týdenní dávkovací schéma[b]	Týden po první udržovací dávce a poté každý týden[e]	Následující udržovací dávky	1,5 mg/kg jednou týdně subkutánně
Pacienti, kteří dosáhli úplné nebo lepší léčebné odpovědi po dobu nejméně 6 měsíců			
Dvoutýdenní (každé dva týdny) dávkovací schéma[b]	Zvažte snížení frekvence dávkování na 1,5 mg/kg subkutánně jednou za dva týdny		

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

[b] Doporučení týkající se opětovného zahájení léčby přípravkem TECVAYLI po zpožděních dávky - viz tabulka 2.

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

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

[e] Mezi udržovacími dávkami podávanými jednou týdně dodržujte minimálně pětidenní interval.

K určení dávkování na základě předem stanovených rozmezí tělesné hmotnosti viz tabulky 9, 10 a 11 (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 tabulka 1) 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 mg)
- antihistaminikum (perorální nebo intravenózní difenhydramin v dávce 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 2) nebo
- pacienti, kteří po předchozí dávce měli syndrom z uvolnění cytokinů (tabulka 3).

Prevence reaktivace herpes zoster

Před zahájením léčby přípravkem TECVAYLI se má zvážit antivirová profylaxe s cílem zabránit reaktivaci viru herpes zoster, a to podle pokynů zdravotnického zařízení.

Opětovné nasazení přípravku TECVAYLI po zpoždění dávky

Pokud dojde ke zpoždění dávky přípravku TECVAYLI, je třeba léčbu opětovně zahájit podle doporučení uvedených v tabulce 2 a přípravek TECVAYLI znovu nasadit podle dávkovacího schématu (viz tabulka 1). Premedikační léčivé přípravky se mají podávat podle údajů v tabulce 2. Pacienty je třeba odpovídajícím způsobem sledovat (viz bod 4.2).

Tabulka 2: 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 7 dní	Obnovte step-up dávkovací schéma přípravku TECVAYLI na 1. step-up dávce (0,06 mg/kg)[a].
2. step-up dávka	8 až 28 dní	Opakujte 2. step-up dávku (0,3 mg/kg)[a] a pokračujte v step-up dávkovacím schématu přípravku TECVAYLI.
	Více než 28 dní	Obnovte step-up dávkovací schéma přípravku TECVAYLI na 1. step-up dávce (0,06 mg/kg)[a].

Jakákoli udržovací dávka	8 až 62 dní	Pokračujte v podávání přípravku TECVAYLI poslední udržovací dávkou a podle schématu (1,5 mg/kg jednou týdně nebo 1,5 mg/kg každé dva týdny).
	63 až 111 dní	Obnovte step-up dávkovací schéma přípravku TECVAYLI na 2. step-up dávce (0,03 mg/kg)[a].
	Více než 111 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 a pacienty odpovídajícím způsobem sledovat.

Úpravy dávky

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

Snížení dávky přípravku TECVAYLI se nedoporučuje.

Zpoždění dávek mohou být vyžadována s cílem zvládnout toxicity související s přípravkem TECVAYLI (viz bod 4.4). Doporučení ohledně opětovného nasazení přípravku TECVAYLI po zpoždění dávky jsou uvedena v tabulce 2.

Doporučené kroky po nežádoucích účincích po podání přípravku TECVAYLI jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: 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 4. • Před další dávkou přípravku TECVAYLI podejte premedikační léčivé přípravky.

	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 4.
		• 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 4.

Syndrom neurotoxicity asociovaný 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 asociované s imunitními efektorovými buňkami viz tabulka 5.
	Stupeň 2 Stupeň 3 (první výskyt)	• Přerušte podávání přípravku TECVAYLI, dokud nežádoucí účinek nevymizí. • Léčba syndromu neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami viz tabulka 5. • 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 asociované s imunitními efektorovými buňkami viz tabulka 5.
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 udržovací dávky přípravku TECVAYLI (tj. dávky podávané po step-up dávkovacím schématu přípravku) vysaďte, dokud se infekce nezlepší na stupeň 2 nebo nižší.
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.
	Počty trombocytů nižší než 25 000/µl Počty trombocytů mezi 25 000/µl a 50 000/µl s krvácením	• Přerušte podávání přípravku TECVAYLI, dokud počty trombocytů nebudou 25 000/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 (65 let a starší)

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 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 4, 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 3 (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 3). CRS je třeba léčit podle doporučení v tabulce 4. 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 4: 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	Nelze použít
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).

Neurologické toxicity včetně ICANS

Po léčbě přípravkem TECVAYLI se vyskytly závažné nebo život ohrožující neurologické toxicity včetně syndromu neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami (ICANS).

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

Pacienty je nutno poučit, aby v případě výskytu známek nebo příznaků neurologické toxicity vyhledali lékařskou pomoc. Při prvních známkách neurologické toxicity, včetně 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 a dalších neurologických toxicitách se má léčba přípravkem TECVAYLI vysadit podle pokynů v tabulce 3 (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 neurologických toxicit

Při prvních známkách neurologické toxicity, včetně ICANS, je třeba zvážit neurologické vyšetření. Je třeba vyloučit jiné příčiny neurologických příznaků. Přípravek TECVAYLI se má vysadit, dokud nežádoucí účinek nevymizí (viz tabulka 3). V případě závažných nebo život ohrožujících neurologických toxicit musí být poskytnuta intenzivní péče a podpůrná léčba. Obecná léčba neurologické toxicity (např. ICANS se souběžným CRS nebo bez něj) je shrnuta v tabulce 5.

Tabulka 5: Pokyny k léčbě syndromu neurotoxicity asociované 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 4. 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).	

<table>
<tr><td rowspan="2">Stupeň 2</td><td rowspan="2">Skóre ICE 3-6[b]

nebo snížená úroveň vědomí[c]: probouzí se po oslovení.</td><td>K léčbě CRS podávejte tocilizumab podle tabulky 4. 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.</td><td>Každých 6 hodin podávejte intravenózně dexamethason[d] 10 mg.

V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, pak vysazujte.</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.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Stupeň 3</td><td rowspan="2">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].</td><td>K léčbě CRS podávejte tocilizumab podle tabulky 4. 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.</td><td>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.</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.</td></tr>
</table>

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

nebo snížená úroveň vědomí 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 4.

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 asociované 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. Během léčby přípravkem TECVAYLI se rovněž objevila progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

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 podávat profylaktické antimikrobiální látky.

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 3 (viz bod 4.2).

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 3 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).

Během léčby přípravkem TECVAYLI je nutno sledovat hladiny imunoglobulinů. U 39 % pacientů byly k léčbě hypogamaglobulinemie intravenózně nebo subkutánně podávány imunoglobuliny. Pacienty je nutno léčit podle pokynů platných na daném pracovišti, včetně opatření proti vzniku infekce, antibiotické nebo antivirové profylaxe a podávání náhrad imunoglobulinů.

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 3 (viz bod 4.2).

Pomocné látky

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

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 udržovací 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 (tabulka 1) (viz bod 4.2 a bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

U pacientů byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně hypogamaglobulinemie (75 %), syndrom z uvolnění cytokinů (72 %), neutropenie (71 %), anemie (55 %), muskuloskeletální bolest (52 %), únava (41 %), trombocytopenie (40 %), reakce v místě injekce (38 %), infekce horních cest dýchacích (37 %), lymfopenie (35 %), průjem (28 %), pneumonie (28 %), nauzea (27 %), pyrexie (27 %), bolest hlavy (24 %), kašel (24 %), zácpa (21 %) a bolest (21 %).

Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 65 % pacientů, kteří dostávali přípravek TECVAYLI, včetně pneumonie (16 %), COVID-19 (15 %), syndromu z uvolnění cytokinů (8 %), sepse (7 %), pyrexie (5 %), muskuloskeletální bolesti (5 %), akutního poškození ledvin (4,8 %), průjmu (3,0 %), celulitidy (2,4 %), hypoxie (2,4 %), febrilní neutropenie (2,4 %) a encefalopatie (2,4 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Údaje o bezpečnosti přípravku TECVAYLI byly hodnoceny ve studii MajesTEC-1, která zahrnovala 165 dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří dostávali doporučený dávkovací režim přípravku TECVAYLI v monoterapii. Medián trvání léčby přípravkem TECVAYLI byl 8,5 měsíce (rozmezí: 0,2 až 24,4).

Tabulka 6 shrnuje nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem TECVAYLI. Údaje o bezpečnosti přípravku TECVAYLI byly také hodnoceny u všech léčených pacientů (n = 302), u kterých nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky.

Dále jsou podle kategorie četnosti uvedeny nežádoucí účinky pozorované během klinických studií. Kategorie četnosti 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 (četnost nelze z dostupných údajů určit).

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

Tabulka 6: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených přípravkem TECVAYLI ve studii MajesTEC-1 v dávce doporučené při monoterapii

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost (všechny stupně)	n = 165	
			n (%)	
			Jakýkoli stupeň	Stupeň 3 nebo 4
Infekce a infestace	Pneumonie[1]	Velmi časté	46 (28 %)	32 (19 %)
	Sepse[2]	Časté	13 (7,9 %)	11 (6,7 %)
	COVID-19[3]	Velmi časté	30 (18 %)	20 (12 %)
	Infekce horních cest dýchacích[4]	Velmi časté	61 (37 %)	4 (2,4 %)
	Celulitida	Časté	7 (4,2 %)	5 (3,0 %)
	Infekce močových cest[5, 21]	Velmi časté	23 (14 %)	10 (6,1 %)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie	Velmi časté	117 (71 %)	106 (64 %)
	Febrilní neutropenie	Časté	6 (3,6 %)	5 (3,0 %)
	Trombocytopenie	Velmi časté	66 (40 %)	35 (21 %)
	Lymfopenie	Velmi časté	57 (35 %)	54 (33 %)
	Anemie[6]	Velmi časté	90 (55 %)	61 (37 %)
	Leukopenie	Velmi časté	29 (18 %)	12 (7,3 %)
	Hypofibrinogenemie	Časté	16 (9,7 %)	2 (1,2 %)
Poruchy imunitního systému	Syndrom z uvolnění cytokinů	Velmi časté	119 (72 %)	1 (0,6 %)
	Hypogamaglobulinemie[7]	Velmi časté	123 (75 %)	3 (1,8 %)

Poruchy metabolismu a výživy	Hyperamylasemie	Časté	6 (3,6 %)	4 (2,4 %)
	Hyperkalemie	Časté	8 (4,8 %)	2 (1,2 %)
	Hyperkalcemie	Velmi časté	19 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hyponatremie	Časté	13 (7,9 %)	8 (4,8 %)
	Hypokalemie	Velmi časté	23 (14 %)	8 (4,8 %)
	Hypokalcemie	Časté	12 (7,3 %)	0
	Hypofosfatemie	Velmi časté	20 (12 %)	10 (6,1 %)
	Hypalbuminemie	Časté	4 (2,4 %)	1 (0,6 %)
	Hypomagnesemie	Velmi časté	22 (13 %)	0
	Snížení chuti k jídlu	Velmi časté	20 (12 %)	1 (0,6 %)
	Hypoglykemie[21]	Časté	4 (2,4 %)	0
Poruchy nervového systému	Syndrom neurotoxicity asociovaný s imunitními efektorovými buňkami	Časté	5 (3,0 %)	0
	Encefalopatie[8]	Časté	16 (9,7 %)	0
	Periferní neuropatie[9]	Velmi časté	26 (16 %)	1 (0,6 %)
	Bolest hlavy	Velmi časté	39 (24 %)	1 (0,6 %)
Cévní poruchy	Krvácení[10]	Velmi časté	20 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hypertenze[11]	Velmi časté	21 (13 %)	9 (5,5 %)
	Hypotenze[21]	Velmi časté	18 (11 %)	4 (2,4 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Hypoxie	Časté	16 (9,7 %)	6 (3,6 %)
	Dušnost[12]	Velmi časté	22 (13 %)	3 (1,8 %)
	Kašel[13]	Velmi časté	39 (24 %)	0
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté	47 (28 %)	6 (3,6 %)
	Bolest břicha[14, 21]	Velmi časté	20 (12 %)	2 (1,2 %)
	Zvracení	Velmi časté	21 (13 %)	1 (0,6 %)
	Nauzea	Velmi časté	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Zácpa	Velmi časté	34 (21 %)	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolest[15]	Velmi časté	85 (52 %)	14 (8,5 %)
	Svalové spasmy[21]	Velmi časté	17 (10 %)	0
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Velmi časté	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Reakce v místě injekce[16]	Velmi časté	62 (38 %)	1 (0,6 %)
	Bolest[17]	Velmi časté	34 (21 %)	3 (1,8 %)
	Otok[18]	Velmi časté	23 (14 %)	0
	Únava[19]	Velmi časté	67 (41 %)	5 (3,0 %)
Vyšetření	Zvýšení kreatininu v krvi	Časté	9 (5,5 %)	0
	Zvýšení aminotransferáz[20]	Časté	16 (9,7 %)	4 (2,4 %)
	Zvýšení lipázy	Časté	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)
	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	Velmi časté	18 (11 %)	3 (1,8 %)
	Zvýšení gamaglutamyltransferázy	Časté	16 (9,7 %)	5 (3,0 %)
	Prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času	Časté	13 (7,9 %)	2 (1,2 %)

	Zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru	Časté	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)

Nežádoucí účinky jsou kódovány pomocí MedDRA verze 24.0.

Poznámka: výstup zahrnuje diagnózu CRS a ICANS; příznaky CRS nebo ICANS jsou vyloučeny.

[1] Pneumonie zahrnuje enterobakteriální pneumonii, infekci dolních dýchacích cest, virovou infekci dolních dýchacích cest, metapneumovirovou pneumonii, pneumonii vyvolanou Pneumocystis jirovecii, pneumonii, adenovirovou pneumonii, bakteriální pneumonii, klebsiellovou pneumonii, moraxellovou pneumonii, pneumokokovou pneumonii, pseudomonádovou pneumonii, pneumonii vyvolanou respiračním syncyciálním virem, stafylokokovou pneumonii a virovou pneumonii.

[2] Sepse zahrnuje bakterémii, meningokokovou sepsi, neutropenickou sepsi, pseudomonádovou bakterémii, pseudomonádovou sepsi, sepsi a stafylokokovou bakterémii.

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

[4] Infekce horních dýchacích cest zahrnuje bronchitidu, nasofaryngitidu, faryngitidu, infekci dýchacích cest, bakteriální infekci dýchacích cest, rinitidu, rinovirovou infekci, sinusitidu, tracheitidu, infekci horních cest dýchacích a virovou infekci horních cest dýchacích.

[5] Infekce močového ústrojí zahrnuje cystitidu, cystitidu způsobenou bakterií Escherichia, cystitidu způsobenou bakterií Klebsiella, infekce močových cest způsobenou bakterií Escherichia, infekce močových cest a bakteriální infekce močových cest.

[6] Anemie zahrnuje anemii, nedostatek železa a anemii z nedostatku železa.

[7] Hypogamaglobulinemie zahrnuje pacienty s nežádoucími účinky hypogamaglobulinemie, hypoglobulinemie, poklesu imunoglobulinů a/nebo pacienty s laboratorními hladinami IgG pod 500 mg/dl po léčbě teklistamabem.

[8] Encefalopatie zahrnuje stav zmatenosti, sníženou úroveň vědomí, letargii, zhoršení paměti a somnolenci.

[9] Periferní neuropatie zahrnuje dysestezii, hypestezii, orální hypestezii, neuralgii, parestezii, orální parestezii, periferní senzorickou neuropatii a ischias.

[10] Krvácení zahrnuje krvácení do spojivek, epistaxi, hematom, hematurii, hemoperitoneum, krvácení z hemoroidů, krvácení z dolní části trávicího traktu, melénu, krvácení z úst a subdurální hematom.

[11] Hypertenze zahrnuje esenciální hypertenzi a hypertenzi.

[12] Dušnost zahrnuje akutní respirační selhání, dušnost a námahovou dušnost.

[13] Kašel zahrnuje alergický kašel, kašel, produktivní kašel a syndrom kašle z horních dýchacích cest.

[14] Bolest břicha zahrnuje abdominální diskomfort, bolest břicha a bolest v horní části břicha.

[15] Muskuloskeletální bolest zahrnuje artralgii, bolest zad, bolest kostí, muskuloskeletální bolest na hrudi, muskuloskeletální bolest, myalgii, bolest krku a bolest v končetinách.

[16] Reakce v místě injekce zahrnují tvorbu modřin v místě injekce, celulitidu v místě injekce, diskomfort v místě injekce, erytém v místě injekce, hematom v místě injekce, induraci v místě injekce, zánět v místě injekce, edém v místě injekce, svědění v místě injekce, vyrážku v místě injekce, reakci v místě injekce a otok v místě injekce.

[17] Bolest zahrnuje bolest ucha, bolest v boku, bolest v tříslech, nekardiální bolest na hrudi, orofaryngeální bolest, bolest, bolest v čelisti, bolest zubů a bolest nádoru.

[18] Otok zahrnuje otok obličeje, přetížení tekutinami, periferní edém a periferní otok.

[19] Únava zahrnuje astenii, únavu a malátnost.

[20] Zvýšení aminotransferáz zahrnuje zvýšení alaninaminotransferázy a zvýšení aspartátaminotransferázy.

[21] Nové nežádoucí účinky identifikované při dlouhodobém sledování ve studii MajesTEC-1.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů

Ve studii MajesTEC-1 (n=165) bylo u 72 % pacientů po léčbě přípravkem TECVAYLI hlášeno CRS. Jednu třetinu (33 %) pacientů postihla více než jedna příhoda CRS. Většina pacientů měla CRS po 1. step-up dávce (44 %), 2. step-up dávce (35 %) nebo první udržovací dávce (24 %). K prvnímu výskytu CRS po následujících dávkách přípravku TECVAYLI došlo u méně než 3 % pacientů. Příhody CRS byly stupně 1 (50 %) a stupně 2 (21 %) nebo stupně 3 (0,6 %). Medián doby do nástupu CRS byl 2 dny (rozmezí: 1 až 6) po poslední dávce s mediánem trvání 2 dny (rozmezí: 1 až 9).

Nejčastějšími známkami a příznaky spojenými s CRS byla horečka (72 %), hypoxie (13 %), zimnice (12 %), hypotenze (12 %), sinusová tachykardie (7 %), bolest hlavy (7 %) a zvýšené jaterní enzymy (zvýšená aspartátaminotransferáza a alaninaminotransferáza) (vždy u 3,6 %).

Ve studii MajesTEC-1 byly k léčbě CRS použity tocilizumab, kortikosteroidy a tocilizumab v kombinaci s kortikosteroidy u 32 %, 11 %, respektive u 3 % příhod CRS.

Neurologické toxicity včetně ICANS

Ve studii MajesTEC-1 (n=165) byly příhody neurologické toxicity hlášeny u 15 % pacientů léčených přípravkem TECVAYLI. Příhody neurologické toxicity byly stupně 1 (8,5 %), stupně 2 (5,5 %) nebo stupně 4 (<1 %). Nejčastěji hlášenou příhodou neurologické toxicity byla bolest hlavy (8 %).

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly hlášeny ICANS včetně stupně 3 a vyššího. Nejčastěji hlášeným klinickým projevem ICANS byl stav zmatenosti, snížená úroveň vědomí, dezorientace, dysgrafie, afázie, apraxie a somnolence. Nástup neurologické toxicity může být souběžný s CRS, po odeznění CRS nebo za nepřítomnosti CRS. Pozorovaná doba do nástupu ICANS se pohybovala od 0 do 21 dnů po poslední dávce.

Imunogenita

Pacienti léčení subkutánním teklistamabem v monoterapii (n=238) ve studii MajesTEC-1 byli pomocí elektrochemiluminescenčního stanovení vyšetřeni na protilátky proti teklistamabu. U jednoho subjektu (0,4 %) se v nízkém titru vyvinuly neutralizační protilátky proti teklistamabu.

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 na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 plasmatických 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.

Klinická účinnost a bezpečnost

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, plasmocelulární leukémii, 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 udržovací 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 zahajovací udržovací 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 plasmacytomy.

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 7).

Tabulka 7: 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 DOR (měsíce): medián (95% interval spolehlivosti)	104 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: 10,0 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 dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmínečného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.
Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Teklistamab po subkutánním podání v dávkovém rozmezí 0,08 mg/kg až 3 mg/kg (0,05 až 2,0násobek doporučené dávky) vykazoval přibližně na dávce závislou farmakokinetiku. Devadesáti procent expozice rovnovážného stavu bylo dosaženo po 12 týdenních udržovacích dávkách. Průměrná hodnota poměru akumulace mezi první a 13. týdenní udržovací dávkou teklistamabu 1,5 mg/kg byla 4,2násobkem ohledně C_{max}, 4,1násobkem ohledně C_{trough} a 5,3násobkem ohledně AUC_{tau}.

$C_{max,}$ $C_{trough,}$ AUC_{tau} teklistamabu jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Farmakokinetické parametry teklistamabu po 13. doporučené udržovací dávce (1,5 mg/kg) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem ve studii MajesTEC-1

Farmakokinetický parametr	Teklistamab Geometrický průměr (CV%)
C_{max} (µg/ml)	23,8 (55 %)
C_{trough} (µg/ml)	21,1 (63 %)
AUC_{tau} (µg·h/ml)	3 838 (57 %)
C_{max} = maximální sérové koncentrace teklistamabu; C_{trough} = sérové koncentrace teklistamabu před další dávkou; CV = geometrický koeficient variace; AUC_{tau} = plocha pod křivkou koncentrace v čase během dávkovacího intervalu jednou týdně.	

Absorpce

Průměrná biologická dostupnost teklistamabu byla při subkutánním podání 72 %. Medián (rozmezí) T_{max} teklistamabu po první a 13. týdenní udržovací dávce byl 139 (19 až 168) hodin a 72 (24 až 168) hodin, v uvedeném pořadí.

Distribuce

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

Eliminace

Clearance teklistamabu v průběhu času klesá, přičemž průměrné (% CV) maximální snížení z výchozích hodnot do 13. týdenní udržovací dávky je 40,8 % (56 %). Geometrický průměr (% CV) clearance při 13. týdenní udržovací dávce je 0,472 l/den (64 %). U pacientů, kteří přeruší léčbu teklistamabem po 13.

týdenní udržovací dávce, se předpokládá 50% snížení C_{max} koncentrace teklistamabu s mediánem (5. až 95. percentil) doby 15 (7 až 33) dní po T_{max} a 97% snížení C_{max} koncentrace teklistamabu s mediánem doby 69 (32 až 163) dní po T_{max}.

Populační farmakokinetická analýza (na základě studie MajesTEC-1) 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/1,73 m^2 ≤ odhadované glomerulární filtrace (eGFR) <90 ml/min/1,73 m^2) nebo středně těžká porucha funkce ledvin (30 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) 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. Ohledně pacientů se středně těžkou a 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

Připravená injekční stříkačka

Připravené injekční stříkačky se mají podat ihned. Pokud není možné okamžité podání, doba uchovávání připravené injekční stříkačky nesmí přesáhnout 20 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo při okolní teplotě (15 °C až 30 °C). Pokud se nepoužije, po 20 hodinách zlikvidujte.

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 proškoleným zdravotníky 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 udržovací 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 pacientovy tělesné hmotnosti pro 1. step-up dávku za využití injekční lahvičky přípravku TECVAYLI 10 mg/ml použijte tabulku 9.

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

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

Tabulka 10: 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	11	1,1	1
	40-44	13	1,3	1
	45-49	14	1,4	1
	50-59	16	1,6	1
	60-69	19	1,9	1
	70-79	22	2,2	1
	80-89	25	2,5	1
	90-99	28	2,8	1
	100-109	31	3,1	2
	110-119	34	3,4	2
	120-129	37	3,7	2
	130-139	40	4,0	2
	140-149	43	4,3	2
	150-160	47	4,7	2

- Ke stanovení celkové dávky, objemu injekce a potřebného počtu injekčních lahviček na základě skutečné pacientovy tělesné hmotnosti pro udržovací dávku za využití injekční lahvičky přípravku TECVAYLI 90 mg/ml použijte tabulku 11.

Tabulka 11: Injekční objemy přípravku TECVAYLI (90 mg/ml) pro udržovací dávku (1,5 mg/kg)

	Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg)	Objem injekce (ml)	Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 1,7 ml)
Udržovací dávka (1,5 mg/kg)	35-39	56	0,62	1
	40-44	63	0,70	1
	45-49	70	0,78	1
	50-59	82	0,91	1
	60-69	99	1,1	1
	70-79	108	1,2	1
	80-89	126	1,4	1
	90-99	144	1,6	1
	100-109	153	1,7	1
	110-119	171	1,9	2
	120-129	189	2,1	2
	130-139	198	2,2	2
	140-149	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

- 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, 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

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2024

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