

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

TECVAYLI 10 mg/ml otopina za injekciju

TECVAYLI 90 mg/ml otopina za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

TECVAYLI 10 mg/ml otopina za injekciju

Jedna bočica od 3 ml sadrži 30 mg teklistamaba (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml otopina za injekciju

Jedna bočica od 1,7 ml sadrži 153 mg teklistamaba (90 mg/ml).

Teklistamab je humanizirano bispecifično IgG4-PAA (imunoglobulin G4-prolin, alanin, alanin) protutijelo koje ciljano djeluje na antigen za sazrijevanje B-stanica (engl. *B-cell maturation antigen*, BCMA) i receptore CD3, a proizvodi se u staničnoj liniji sisavaca (stanice jajnika kineskog hrčka) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina je bezbojna do svijetlo žuta, pH vrijednosti 5,2 i osmolarnosti od približno 296 mOsm/l (10 mg/ml otopina za injekciju) odnosno približno 357 mOsm/l (90 mg/ml otopina za injekciju).

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

TECVAYLI je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su primili najmanje tri prethodne terapije, uključujući imunomodulacijski lijek, inhibitor proteasoma i protutijelo na CD38, a kod kojih je došlo do progresije bolesti tijekom posljednje terapije.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom TECVAYLI moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju multiplog mijeloma.

TECVAYLI mora primjenjivati zdravstveni radnik koji raspolaže odgovarajuće obučanim medicinskim osobljem i odgovarajućom medicinskom opremom za liječenje teških reakcija, uključujući sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) (vidjeti dio 4.4).

#### Doziranje

Prije svake doze lijeka TECVAYLI tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze treba primijeniti premedikaciju (vidjeti u nastavku).

Postupak postupnog povećavanja doze lijeka TECVAYLI ne smije se provoditi u bolesnika s aktivnom infekcijom (vidjeti Tablicu 3 i dio 4.4).

#### *Preporučeni raspored primjene*

Preporučeni raspored primjene lijeka TECVAYLI prikazan je u Tablici 1. Preporučena doza lijeka TECVAYLI iznosi 1,5 mg/kg putem supkutane (s.c.) injekcije jedanput tjedno, a prije nje se primjenjuju titracijske doze od 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg. U bolesnika koji imaju potpuni ili bolji odgovor tijekom najmanje 6 mjeseci, može se razmotriti smanjenje učestalosti doziranja na 1,5 mg/kg s.c. svaka dva tjedna (vidjeti dio 5.1).

Liječenje lijekom TECVAYLI treba započeti prema rasporedu postupnog povećavanja doze navedenog u Tablici 1 da bi se smanjile incidencija i težina sindroma otpuštanja citokina. S obzirom na rizik od sindroma otpuštanja citokina, bolesnike je potrebno uputiti da ostanu u blizini zdravstvene ustanove te ih svakodnevno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma tijekom 48 sati nakon primjene svake doze u sklopu rasporeda postupnog povećavanja doze lijeka TECVAYLI (vidjeti dio 4.4).

Nepriдрžavanje preporučenih doza ili rasporeda primjene na početku liječenja ili pri ponovnom uvođenju terapije nakon odgode doze može povećati učestalost i težinu nuspojava povezanih s mehanizmom djelovanja ovog lijeka, a naročito sindroma otpuštanja citokina (vidjeti dio 4.4).

**Tablica 1: Raspored primjene lijeka TECVAYLI**

<b>Raspored primjene</b>	<b>Dan</b>	<b>Doza<sup>a</sup></b>	
<b>Svi bolesnici</b>			
<b>Raspored postupnog povećavanja doze<sup>b</sup></b>	1. dan	1. titracijska doza	Jedna doza od 0,06 mg/kg s.c.
	3. dan <sup>c</sup>	2. titracijska doza	Jedna doza od 0,3 mg/kg s.c.
	5. dan <sup>d</sup>	Prva doza održavanja	Jedna doza od 1,5 mg/kg s.c.
<b>Raspored primjene jedanput tjedno<sup>b</sup></b>	Tjedan dana nakon prve doze održavanja, a zatim jedanput tjedno <sup>e</sup>	Sljedeće doze održavanja	1,5 mg/kg s.c. jedanput tjedno
<b>Bolesnici koji imaju potpuni ili bolji odgovor tijekom najmanje 6 mjeseci</b>			
<b>Raspored primjene jedanput svaka dva tjedna (dvo-tjedni interval)<sup>b</sup></b>	Razmotriti smanjenje učestalosti doziranja na 1,5 mg/kg s.c. svaka dva tjedna		

<sup>a</sup> Doza se određuje na temelju stvarne tjelesne težine i primjenjuje se supkutano.

<sup>b</sup> Za preporuke za ponovno uvođenje lijeka TECVAYLI nakon odgode doze vidjeti Tablicu 2.

<sup>c</sup> 2. titracijska doza može se primijeniti dva do sedam dana nakon 1. titracijske doze.

<sup>d</sup> Prva doza održavanja može se primijeniti dva do sedam dana nakon 2. titracijske doze. To je prva puna doza održavanja (1,5 mg/kg).

<sup>e</sup> Treba održavati razmak od najmanje pet dana između primjene dviju doza održavanja koje se primjenjuju jednom tjedno.

#### *Trajanje liječenja*

Bolesnike treba liječiti lijekom TECVAYLI do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

#### Lijekovi za premedikaciju

Da bi se smanjio rizik od sindroma otpuštanja citokina, 1 - 3 sata prije svake doze lijeka TECVAYLI tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze (vidjeti Tablicu 1) mora se primijeniti sljedeća premedikacija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8):

- kortikosteroid (oralna ili intravenska formulacija deksametazona u dozi od 16 mg)
- antihistaminik (oralna ili intravenska formulacija difenhidramina u dozi od 50 mg ili ekvivalentni lijek)
- antipiretici (oralna ili intravenska formulacija paracetamola u dozi od 650 do 1000 mg ili ekvivalentni lijek)

Premedikaciju će možda trebati primijeniti i prije sljedećih doza lijeka TECVAYLI, i to u bolesnika:

- koji ponovno primaju titracijske doze lijeka TECVAYLI zbog odgode doze (Tablica 2) ili
- u kojih se razvio CRS nakon primjene prethodne doze (Tablica 3)

#### *Sprječavanje reaktivacije herpesa zostera*

Prije početka liječenja lijekom TECVAYLI treba razmotriti antivirusnu profilaksu radi sprječavanja reaktivacije virusa herpesa zostera u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove.

#### Ponovno uvođenje lijeka TECVAYLI nakon odgode doze

U slučaju odgode doze lijeka TECVAYLI potrebno je ponovno uvesti liječenje prema preporukama navedenima u Tablici 2 i nastaviti slijediti odgovarajući raspored doziranja lijeka TECVAYLI (vidjeti Tablicu 1). Potrebno je primijeniti premedikaciju u skladu s uputama u Tablici 2. Treba provoditi odgovarajuće praćenje bolesnika (vidjeti dio 4.2).

**Tablica 2: Preporuke za ponovno uvođenje lijeka TECVAYLI nakon odgode doze**

Posljednja primijenjena doza	Trajanje odgode nakon posljednje primijenjene doze	Mjera
1. titracijska doza	Više od 7 dana	Ponovno započeti postupak postupnog povećavanja doze lijeka TECVAYLI primjenom 1. titracijske doze (0,06 mg/kg) <sup>a</sup> .
2. titracijska doza	8 - 28 dana	Ponovno primijeniti 2. titracijsku dozu (0,3 mg/kg) <sup>a</sup> , a zatim nastaviti s rasporedom postupnog povećavanja doze lijeka TECVAYLI.
	Više od 28 dana	Ponovno započeti postupak postupnog povećavanja doze lijeka TECVAYLI primjenom 1. titracijske doze (0,06 mg/kg) <sup>a</sup> .
Bilo koja doza održavanja	8 - 28 dana	Nastaviti primjenjivati lijek TECVAYLI prema posljednjoj dozi održavanja i rasporedu.
	Više od 28 dana	Ponovno započeti postupak postupnog povećavanja doze lijeka TECVAYLI primjenom 1. titracijske doze (0,06 mg/kg) <sup>a</sup> .

<sup>a</sup> Treba primijeniti premedikaciju prije primjene lijeka TECVAYLI i provoditi odgovarajuće praćenje bolesnika.

#### Prilagodbe doze

Liječenje lijekom TECVAYLI treba započeti sukladno rasporedu postupnog povećavanja doze navedenom u Tablici 1.

Ne preporučuje se smanjivati dozu lijeka TECVAYLI.

Možda će biti potrebno odgoditi dozu radi zbrinjavanja toksičnosti povezanih s lijekom TECVAYLI (vidjeti dio 4.4). Preporuke za ponovno uvođenje lijeka TECVAYLI nakon odgode doze navedene su u Tablici 2.

Preporučene mjere koje treba poduzeti u slučaju nuspojava nakon primjene lijeka TECVAYLI navedene su u Tablici 3.

**Tablica 3: Preporučene mjere koje treba poduzeti u slučaju nuspojava nakon primjene lijeka TECVAYLI**

Nuspojave	Stupanj	Mjere
Sindrom otpuštanja citokina <sup>a</sup> (vidjeti dio 4.4)	1. stupanj <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odgoditi primjenu lijeka TECVAYLI dok se nuspojava ne povuče.</li> <li>• Vidjeti Tablicu 4 za liječenje sindroma otpuštanja citokina.</li> <li>• Primijeniti premedikaciju prije sljedeće doze lijeka TECVAYLI.</li> </ul>
	2. stupanj <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}</math> i jedno od sljedećih stanja:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotenzija koja odgovara na tekućine i ne zahtijeva primjenu vazopresora, ili</li> <li>• potreba za primjenom kisika putem niskoprotočne nosne kanile<sup>c</sup> ili sustava za isporuku kisika ispred bolesnikova lica</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odgoditi primjenu lijeka TECVAYLI dok se nuspojava ne povuče.</li> <li>• Vidjeti Tablicu 4 za liječenje sindroma otpuštanja citokina.</li> <li>• Primijeniti premedikaciju prije sljedeće doze lijeka TECVAYLI.</li> <li>• Svakodnevno pratiti bolesnika tijekom 48 sati nakon sljedeće doze lijeka TECVAYLI.</li> </ul>
	3. stupanj (trajanje kraće od 48 sati) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}</math> i jedno od sljedećih stanja:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotenzija koja zahtijeva primjenu jednog vazopresora uz vazopresin ili bez njega, ili</li> <li>• potreba za primjenom kisika putem visokoprotočne nosne kanile<sup>c</sup>, maske za kisik, maske sa spremnikom i nepovratnim ventilima ili Venturijeve maske</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uputiti bolesnike da tijekom svakodnevnog praćenja ostanu u blizini zdravstvene ustanove.</li> </ul>

	<p>3. stupanj (rekurentan događaj ili trajanje dulje od 48 sati)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}</math> i jedno od sljedećih stanja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotenzija koja zahtijeva primjenu jednog vazopresora uz vazopresin ili bez njega, ili</li> <li>• potreba za primjenom kisika putem visokoprotodne nosne kanile<sup>c</sup>, maske za kisik, maske sa spremnikom i nepovratnim ventilima ili Venturijeve maske.</li> </ul> </li> </ul> <p>4. stupanj</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}</math> i jedno od sljedećih stanja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotenzija koja zahtijeva primjenu više vazopresora (izuzevši vazopresin), ili</li> <li>• potreba za primjenom kisika putem uređaja za održavanje pozitivnog tlaka (npr. ventilacijska potpora s kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putovima [engl. <i>continuous positive airway pressure</i>, CPAP], ventilacijska potpora s dvofaznim pozitivnim tlakom u dišnim putovima [engl. <i>bilevel positive airway pressure</i>, BiPAP], intubacija i mehanička ventilacija)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trajno obustaviti liječenje lijekom TECVAYLI.</li> <li>• Vidjeti Tablicu 4 za liječenje sindroma otpuštanja citokina.</li> </ul>
--	---	---

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (engl. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS</i> ) <sup>d</sup> (vidjeti dio 4.4)	1. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odgoditi primjenu lijeka TECVAYLI dok se nuspojava ne povuče.</li> <li>• Vidjeti Tablicu 5 za liječenje sindroma neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava.</li> </ul>
	2. stupanj 3. stupanj (prvi nastup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odgoditi primjenu lijeka TECVAYLI dok se nuspojava ne povuče.</li> <li>• Vidjeti Tablicu 5 za liječenje sindroma neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava.</li> <li>• Svakodnevno pratiti bolesnika tijekom 48 sati nakon sljedeće doze lijeka TECVAYLI. Uputiti bolesnike da tijekom svakodnevnog praćenja ostanu u blizini zdravstvene ustanove.</li> </ul>
	3. stupanj (rekurentan događaj) 4. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trajno obustaviti liječenje lijekom TECVAYLI.</li> <li>• Vidjeti Tablicu 5 za liječenje sindroma neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava.</li> </ul>
Infekcije (vidjeti dio 4.4).	Svi stupnjevi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postupak postupnog povećavanja doze lijeka TECVAYLI ne smije se provoditi u bolesnika s aktivnom infekcijom. Taj se postupak može nastaviti nakon povlačenja aktivne infekcije.</li> </ul>
	3. stupanj 4. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odgoditi sljedeće doze održavanja lijeka TECVAYLI (tj. doze koje se primjenjuju nakon dovršetka postupnog povećavanja doze lijeka TECVAYLI) dok se infekcija ne ublaži do 2. ili nižeg stupnja.</li> </ul>
Hematološke toksičnosti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	Apsolutni broj neutrofila < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odgoditi primjenu lijeka TECVAYLI dok apsolutni broj neutrofila ne dosegne <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>.</li> </ul>
	Febrilna neutropenija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odgoditi primjenu lijeka TECVAYLI dok apsolutni broj neutrofila ne dosegne <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> i dok se vrućica ne povuče.</li> </ul>
	Vrijednost hemoglobina < 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odgoditi primjenu lijeka TECVAYLI dok hemoglobin ne dosegne vrijednost od <math>\geq 8 \text{ g/dl}</math>.</li> </ul>

	Broj trombocita < 25 000/ $\mu$ l  Broj trombocita između 25 000/ $\mu$ l i 50 000/ $\mu$ l uz krvarenje	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odgoditi primjenu lijeka TECVAYLI dok broj trombocita ne dosegne <math>\geq</math> 25 000/<math>\mu</math>l bez znakova krvarenja.</li> </ul>
Druge nuspojave (vidjeti dio 4.8) <sup>e</sup>	3. stupanj 4. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odgoditi primjenu lijeka TECVAYLI dok se nuspojava ne ublaži do 2. ili nižeg stupnja.</li> </ul>

<sup>a</sup> Na temelju kriterija za određivanje stupnja težine CRS-a Američkog društva za presađivanje i staničnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT*) (Lee *et al*, 2019.).

<sup>b</sup> Pripisano CRS-u. Vrućica ne mora uvijek biti prisutna istovremeno s hipotenzijom ili hipoksijom jer može biti maskirana intervencijama poput terapije antipireticima ili anticitokinima (npr. tocilizumab ili kortikosteroidi).

<sup>c</sup> Niskoprotokna nosna kanila je  $\leq$ 6 l/min, a visokoprotokna nosna kanila je  $>$ 6 l/min.

<sup>d</sup> Na temelju ASTCT kriterija za određivanje stupnja težine ICANS-a.

<sup>e</sup> Na temelju verzije 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE*).

## Posebne populacije

### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka TECVAYLI u pedijatrijskoj populaciji za liječenje multiplog mijeloma.

### *Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje jetrene funkcije*

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

## Način primjene

TECVAYLI je samo za supkutanu injekciju.

Za upute o rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.



## Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

U bolesnika koji primaju TECVAYLI može se javiti sindrom otpuštanja citokina, uključujući po život opasne ili smrtonosne reakcije.

Klinički znakovi i simptomi CRS-a mogu, između ostaloga, uključivati vrućicu, hipoksiju, zimicu, hipotenziju, tahikardiju, glavobolju i povišene vrijednosti jetrenih enzima. Potencijalno po život opasne komplikacije CRS-a mogu uključivati srčanu disfunkciju, sindrom respiratornog distresa u odraslih, neurološku toksičnost, zatajivanje bubrega i/ili jetre i diseminiranu intravaskularnu koagulaciju.

Da bi se smanjio rizik od CRS-a, liječenje lijekom TECVAYLI treba započeti prema rasporedu postupnog povećavanja doze. Radi smanjenja rizika od CRS-a prije svake doze lijeka TECVAYLI tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze treba primijeniti premedikaciju (kortikosteroide, antihistaminik i antipiretike) (vidjeti dio 4.2).

Sljedeće bolesnike treba uputiti da ostanu u blizini zdravstvene ustanove te ih svakodnevno pratiti tijekom 48 sati:

- Ako je bolesnik primio bilo koju titracijsku dozu lijeka TECVAYLI (za CRS).
- Ako je bolesnik primio TECVAYLI nakon što je doživio CRS 2. ili višeg stupnja.

Bolesnicima koji dožive CRS nakon prethodne doze, prije iduće doze lijeka TECVAYLI potrebno je primijeniti premedikaciju.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah zatraže liječničku pomoć ako primijete znakove ili simptome CRS-a. Na prvi znak CRS-a treba odmah ocijeniti potrebu za hospitalizacijom bolesnika. Ovisno o težini događaja, potrebno je uvesti potporno liječenje, tocilizumab i/ili kortikosteroide, kako je opisano u Tablici 4 u nastavku. Tijekom CRS-a treba izbjegavati primjenu mijeloidnih faktora rasta, naročito faktora stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (engl. *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF), jer oni mogu pogoršati simptome CRS-a. Liječenje lijekom TECVAYLI treba odgoditi dok se CRS ne povuče, u skladu s uputama u Tablici 3 (vidjeti dio 4.2).

### *Liječenje sindroma otpuštanja citokina*

CRS se utvrđuje na temelju kliničke slike. Bolesnike treba ocijeniti i liječiti druge uzroke vrućice, hipoksije i hipotenzije.

U slučaju sumnje na CRS primjenu lijeka TECVAYLI treba odgoditi sve dok se nuspojava ne povuče (vidjeti Tablicu 3). CRS treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u Tablici 4. Po potrebi treba primijeniti potporno liječenje za CRS (koje, između ostaloga, uključuje antipiretike, intravensku nadoknadu tekućina, vazopresore, nadomještanje kisika itd.). Treba razmotriti i provođenje laboratorijskih pretraga radi utvrđivanja diseminirane intravaskularne koagulacije i praćenja hematoloških parametara, kao i plućne, srčane, bubrežne i jetrene funkcije.

**Tablica 4: Preporuke za liječenje sindroma otpuštanja citokina tocilizumabom i kortikosteroidima**

<b>Stupanj<sup>c</sup></b>	<b>Simptomi</b>	<b>Tocilizumab<sup>a</sup></b>	<b>Kortikosteroidi<sup>b</sup></b>
1. stupanj	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\circ}$	Može se razmotriti.	Nije primjenjivo.
2. stupanj	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\circ}$ i jedno od sljedećih stanja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotenzija koja odgovara na tekućine i ne zahtijeva primjenu vazopresora, ili</li> <li>• potreba za primjenom kisika putem niskoprotočne nosne kanile<sup>d</sup> ili sustava za isporuku kisika ispred bolesnikova lica</li> </ul>	<p>Primijeniti tocilizumab<sup>b</sup> u intravenskoj dozi od 8 mg/kg tijekom 1 sata (doza ne smije premašiti 800 mg).</p> <p>Po potrebi ponoviti primjenu tocilizumaba svakih 8 sati ako bolesnik ne odgovara na intravenske tekućine ili pojačano nadomještanje kisika.</p> <p>Primjenu ograničiti na maksimalno 3 doze u razdoblju od 24 sata; ukupno najviše 4 doze.</p>	<p>Ako unutar 24 sata od uvođenja tocilizumaba ne nastupi poboljšanje, primijeniti metilprednizolon u intravenskoj dozi od 1 mg/kg dvaput na dan ili deksametazon u intravenskoj dozi od 10 mg svakih 6 sati.</p> <p>Nastaviti primjenu kortikosteroida dok se događaj ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njihovu primjenu tijekom 3 dana.</p>
3. stupanj	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\circ}$ i jedno od sljedećih stanja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotenzija koja zahtijeva primjenu jednog vazopresora uz vazopresin ili bez njega, ili</li> <li>• potreba za primjenom kisika putem visokoprotočne nosne kanile<sup>d</sup>, maske za kisik, maske sa spremnikom i nepovratnim ventilima ili Venturijeve maske</li> </ul>	<p>Primijeniti tocilizumab u intravenskoj dozi od 8 mg/kg tijekom 1 sata (doza ne smije premašiti 800 mg).</p> <p>Po potrebi ponoviti primjenu tocilizumaba svakih 8 sati ako bolesnik ne odgovara na intravenske tekućine ili pojačano nadomještanje kisika.</p> <p>Primjenu ograničiti na maksimalno 3 doze u razdoblju od 24 sata; ukupno najviše 4 doze.</p>	<p>Ako nema poboljšanja, primijeniti metilprednizolon u intravenskoj dozi od 1 mg/kg dvaput na dan ili deksametazon u intravenskoj dozi od 10 mg svakih 6 sati.</p> <p>Nastaviti primjenu kortikosteroida dok se događaj ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njihovu primjenu tijekom 3 dana.</p>

4. stupanj	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i jedno od sljedećih stanja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotenzija koja zahtijeva primjenu više vazopresora (izuzevši vazopresin), ili</li> <li>• potreba za primjenom kisika putem uređaja za održavanje pozitivnog tlaka (npr. ventilacijska potpora s kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putovima [CPAP], ventilacijska potpora s dvofaznim pozitivnim tlakom u dišnim putovima [BiPAP], intubacija i mehanička ventilacija)</li> </ul>	Primijeniti tocilizumab u intravenskoj dozi od 8 mg/kg tijekom 1 sata (doza ne smije premašiti 800 mg).  Po potrebi ponoviti primjenu tocilizumaba svakih 8 sati ako bolesnik ne odgovara na intravenske tekućine ili pojačano nadomještanje kisika.  Primjenu ograničiti na maksimalno 3 doze u razdoblju od 24 sata; ukupno najviše 4 doze.	Liječiti kako je gore opisano ili primijeniti metilprednizolon u intravenskoj dozi od 1000 mg na dan tijekom 3 dana prema odluci liječnika.  Ako nema poboljšanja ili ako se bolesnikovo stanje pogorša, razmotriti primjenu nekih drugih imunosupresiva <sup>b</sup> .
------------	---	---	---

<sup>a</sup> Za pojedinosti vidjeti informacije o lijeku za tocilizumab.

<sup>b</sup> CRS koji je ne odgovara na liječenje treba liječiti u skladu sa smjernicama pojedine zdravstvene ustanove.

<sup>c</sup> Vrućica pripisana CRS-u. Vrućica ne mora uvijek biti praćena hipotenzijom ili hipoksijom jer ona može biti prikriivena intervencijama poput antipiretika ili protucitokinske terapije (npr. tocilizumaba ili kortikosteroida).

<sup>d</sup> Niskoprotokna nosna kanila ima protok  $\leq 6$  l/min, a visokoprotokna nosna kanila protok  $> 6$  l/min.

<sup>e</sup> Na temelju ASTCT kriterija za određivanje stupnja težine CRS-a (Lee *et al*, 2019.).

### Neurološke toksičnosti, uključujući ICANS

Nakon liječenja lijekom TECVAYLI javile su se ozbiljne ili po život opasne neurološke toksičnosti, uključujući sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS).

Bolesnike treba nadzirati tijekom liječenja zbog mogućih znakova ili simptoma neuroloških toksičnosti, koje treba odmah liječiti.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah zatraže liječničku pomoć ako primijete znakove ili simptome neurološke toksičnosti. Na prvi znak neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, bolesnike treba odmah ocijeniti i liječiti ovisno o težini događaja. Bolesnike koji su doživjeli ICANS 2. ili višeg stupnja težine ili prvu pojavu ICANS-a 3. stupnja težine s prethodnom dozom lijeka TECVAYLI potrebno je uputiti da ostanu u blizini zdravstvene ustanove i svakodnevno ih nadzirati za znakove i simptome tijekom 48 sati.

U slučaju razvoja ICANS-a i drugih neuroloških toksičnosti, liječenje lijekom TECVAYLI treba odgoditi kako je opisano u Tablici 3 (vidjeti dio 4.2).

Zbog mogućeg razvoja ICANS-a bolesnicima treba napomenuti da ne upravljaju vozilima ni teškim strojevima tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze lijeka TECVAYLI i još 48 sati po završetku tog razdoblja, kao i u slučaju pojave novih neuroloških simptoma (vidjeti dio 4.7).

#### *Liječenje neuroloških toksičnosti*

Na prvi znak neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, treba razmotriti neurološku obradu. Potrebno je isključiti druge moguće uzroke neuroloških simptoma. Primjenu lijeka TECVAYLI treba odgoditi sve dok se nuspojava ne povuče (vidjeti Tablicu 3). U slučaju teških ili po život opasnih neuroloških toksičnosti treba primijeniti intenzivno liječenje i potpurnu terapiju. Opće smjernice za liječenje neuroloških toksičnosti (npr. ICANS u kombinaciji s CRS-om ili bez njega) sažeto su prikazane u Tablici 5.

**Tablica 5: Smjernice za liječenje sindroma neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS)**

Stupanj	Simptomi <sup>a</sup>	Istodoban CRS	Bez istodobnog CRS-a
1. stupanj	ICE indeks 7 - 9 <sup>b</sup>  ili smanjena razina svijesti <sup>c</sup> : bolesnik se spontano budi	Liječiti CRS u skladu s uputama navedenima u Tablici 4.  Pratiti neurološke simptome i razmotriti neurološki pregled i obradu prema odluci liječnika.	Pratiti neurološke simptome i razmotriti neurološki pregled i obradu prema odluci liječnika.
		Razmotriti primjenu nesedacijskih antiepileptika (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja.	
2. stupanj	ICE indeks 3 - 6 <sup>b</sup>  ili smanjena razina svijesti <sup>c</sup> : bolesnik se budi na poziv	Primijeniti tocilizumab u skladu s uputama za liječenje CRS-a navedenima u Tablici 4. Ako nakon uvođenja tocilizumaba ne nastupi poboljšanje, primijeniti 10 mg deksametazona <sup>d</sup> intravenski svakih 6 sati ako bolesnik već ne prima druge kortikosteroide. Nastaviti liječenje deksametazonom dok se nuspojava ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njegovu primjenu.	Primijeniti deksametazon <sup>d</sup> u intravenskoj dozi od 10 mg svakih 6 sati.  Nastaviti liječenje deksametazonom dok se nuspojava ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njegovu primjenu.
		Razmotriti primjenu nesedacijskih antiepileptika (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja. Po potrebi razmotriti savjetovanje s neurologom i drugim specijalistima radi daljnje obrade.	
3. stupanj	ICE indeks 0 - 2 <sup>b</sup>  ili smanjena razina svijesti <sup>c</sup> : bolesnik se budi samo na taktilni podražaj  ili napadaji <sup>c</sup> , uključujući: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bilo kakav klinički napadaj (žarišni ili generalizirani) koji se brzo povlači ili</li> <li>• nekonvulzivne napadaje na elektroencefalogramu (EEG) koji se povlače uz intervenciju</li> </ul> ili povišen intrakranijalni tlak: žarišni/lokalni edem na snimkama živčanog sustava <sup>c</sup>	Primijeniti tocilizumab u skladu s uputama za liječenje CRS-a navedenima u Tablici 4. Uz to primijeniti 10 mg deksametazona <sup>d</sup> intravenski zajedno s prvom dozom tocilizumaba, a zatim svakih 6 sati. Nastaviti liječenje deksametazonom dok se nuspojava ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njegovu primjenu.	Primijeniti deksametazon <sup>d</sup> u intravenskoj dozi od 10 mg svakih 6 sati.  Nastaviti liječenje deksametazonom dok se nuspojava ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njegovu primjenu.
		Razmotriti primjenu nesedacijskih antiepileptika (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja. Po potrebi razmotriti savjetovanje s neurologom i drugim specijalistima radi daljnje obrade.	
4. stupanj	ICE indeks 0 <sup>b</sup>  ili smanjena razina svijesti <sup>c</sup> , koja uključuje jedno od sljedećih stanja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bolesnik se ne budi ili se budi samo na grube ili opetovane taktilne podražaje ili</li> <li>• stupor ili koma</li> </ul> ili napadaji <sup>c</sup> , uključujući:	Primijeniti tocilizumab u skladu s uputama za liječenje CRS-a navedenima u Tablici 4.  Liječiti kako je gore opisano ili razmotriti primjenu metilprednizolona u intravenskoj dozi od 1000 mg na dan uz prvu dozu tocilizumaba, a zatim nastaviti liječenje metilprednizolonom u intravenskoj dozi od 1000 mg na dan još 2 ili više dana.	Liječiti kako je gore opisano ili razmotriti primjenu metilprednizolona u intravenskoj dozi od 1000 mg na dan tijekom 3 dana; ako nastupi poboljšanje, liječiti kako je gore opisano.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• dugotrajan, po život opasan napadaj (&gt; 5 minuta) ili</li> <li>• opetovane kliničke napadaje ili električna izbijanja između kojih nema povrata u početno stanje</li> </ul> <p>ili motorički nalazi<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• duboka žarišna motorička slabost, kao što su hemipareza ili parapareza</li> </ul> <p>ili povišen intrakranijski tlak/edem mozga<sup>c</sup>, uz znakove/simptome kao što su:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• difuzni edem mozga na snimkama živčanog sustava ili</li> <li>• položaj decerebracije ili dekortikacije ili</li> <li>• pareza šestog moždanog živca ili</li> <li>• edem papile ili</li> <li>• Cushingova trijada.</li> </ul>	<p>Razmotriti primjenu nesedacijskih antiepileptika (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja. Po potrebi razmotriti savjetovanje s neurologom i drugim specijalistima radi daljnje obrade. U slučaju povišenog intrakranijskog tlaka/edema mozga liječiti u skladu sa smjernicama pojedine zdravstvene ustanove.</p>
--	--

<sup>a</sup> Liječenje se određuje na temelju najtežeg događaja koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku.

<sup>b</sup> Ako se bolesnik može probuditi i podvrgnuti ocjeni encefalopatije povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (engl. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE), treba ocijeniti: **orijentiranost** (bolesnik zna koja je godina i mjesec te u kojem se gradu i bolnici nalazi = 4 boda); **imenovanje predmeta** (bolesnik može imenovati 3 predmeta, npr. pokazati sat, olovku, gumb = 3 boda); **praćenje uputa** (npr. „pokažite mi 2 prsta“ ili „zatvorite oči i isplazite jezik“ = 1 bod); **pisanje** (bolesnik može napisati standardnu rečenicu = 1 bod) i **pozornost** (bolesnik može brojiti unatrag od 100 po 10 brojeva = 1 bod). Ako se bolesnik ne može probuditi i podvrgnuti ocjeni ICE-a (ICANS 4. stupnja) = 0 bodova.

<sup>c</sup> Ne može se pripisati nijednom drugom uzroku.

<sup>d</sup> Svi navodi za deksametazon odnose se na primjenu deksametazona ili ekvivalentnog lijeka.

## Infekcije

U bolesnika koji su primali TECVAYLI prijavljene su teške, po život opasne ili smrtonosne infekcije (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja lijekom TECVAYLI došlo je do razvoja novih ili reaktivacije postojećih virusnih infekcija. Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) se također javila tijekom liječenja lijekom TECVAYLI.

Prije i tijekom liječenja lijekom TECVAYLI bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije te ih na odgovarajući način liječiti. Potrebno je primijeniti profilaktičke antimikrobne lijekove u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove.

U bolesnika s aktivnom infekcijom ne smije se provoditi postupak postupnog povećavanja doze lijeka TECVAYLI. Kod sljedećih doza primjenu lijeka TECVAYLI treba odgoditi kako je opisano u Tablici 3 (vidjeti dio 4.2).

## Reaktivacija virusa hepatitisa B

U bolesnika liječenih lijekovima s ciljanom djelovanjem na B-stanice može doći do reaktivacije virusa hepatitisa B, koja u nekim slučajevima može uzrokovati fulminantni hepatitis, zatajenje jetre i smrt.

Bolesnike s pozitivnim nalazom serološkog testiranja na HBV treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih i laboratorijskih znakova reaktivacije HBV-a tijekom liječenja lijekom TECVAYLI i još najmanje šest mjeseci po njegovu završetku.

U bolesnika kod kojih dođe do reaktivacije HBV-a tijekom liječenja lijekom TECVAYLI, primjenu lijeka potrebno je odgoditi kako je opisano u Tablici 3, a bolesnika liječiti u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove (vidjeti dio 4.2).

#### Hipogamaglobulinemija

U bolesnika koji su primali TECVAYLI prijavljena je hipogamaglobulinemija (vidjeti dio 4.8).

Tijekom liječenja lijekom TECVAYLI treba pratiti razine imunoglobulina. U 39% bolesnika hipogamaglobulinemija se liječila intravenskom ili supkutanom primjenom imunoglobulina. Bolesnike treba liječiti u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove, uključujući primjenu mjera opreza za sprječavanje infekcija, antibiotsku ili antivirusnu profilaksu i nadomještanje imunoglobulina.

#### Cjepiva

Tijekom liječenja lijekom TECVAYLI imunosni odgovor na cjepiva može biti smanjen.

Nije se ispitivala sigurnost cijepljenja živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom TECVAYLI. Cijepljenje živim virusnim cjepivima ne preporučuje se najmanje 4 tjedna prije početka liječenja, za njegova trajanja i još najmanje 4 tjedna po završetku liječenja.

#### Neutropenija

U bolesnika koji su primali TECVAYLI prijavljene su neutropenija i febrilna neutropenija (vidjeti dio 4.8).

Kompletnu krvnu sliku treba učiniti na početku liječenja i periodički tijekom liječenja. Treba osigurati potpurnu skrb u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove.

Bolesnike s neutropenijom treba pratiti zbog moguće pojave znakova infekcije.

Liječenje lijekom TECVAYLI treba odgoditi u skladu s uputama u Tablici 3 (vidjeti dio 4.2).

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka TECVAYLI s drugim lijekovima.

Početno otpuštanje citokina povezano s uvođenjem lijeka TECVAYLI moglo bi uzrokovati supresiju enzima CYP450. Očekuje se da je rizik od interakcije najveći od početka postupnog povećavanja doze lijeka TECVAYLI do 7 dana nakon primjene prve doze održavanja ili tijekom događaja CRS-a. Tijekom tog razdoblja potrebno je pratiti znakove toksičnosti ili koncentracije lijekova (npr. ciklosporina) u bolesnika koji istodobno primaju supstrate CYP450 s uskim terapijskim indeksom. Po potrebi treba prilagoditi dozu istodobno primijenjenog lijeka.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

U žena reproduktivne dobi treba utvrditi status trudnoće prije početka liječenja lijekom TECVAYLI.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još pet mjeseci nakon posljednje doze lijeka TECVAYLI. U kliničkim su ispitivanjima bolesnici koji su imali partnerice reproduktivne dobi koristili učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon posljednje doze teklistamaba.

### Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni teklistamaba u trudnica, kao ni podataka iz ispitivanja na životinjama da bi se ocijenio rizik primjene teklistamaba tijekom trudnoće. Poznato je da ljudski IgG prolazi kroz posteljicu nakon prvog tromjesečja trudnoće. Stoga, budući da je teklistamab humanizirano protutijelo utemeljeno na IgG4, može doći do njegova prijenosa s majke na plod u razvoju. Ne preporučuje se primjena lijeka TECVAYLI u trudnica. Budući da se TECVAYLI vezuje uz hipogamaglobulinemiju, u novorođenčadi čije su se majke liječile lijekom TECVAYLI treba razmotriti procjenu razina imunoglobulina.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se teklistamab u majčino mlijeko ljudi ili životinja te utječe li na dojenčad i proizvodnju mlijeka. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava lijeka TECVAYLI u dojenčadi, bolesnicama je potrebno savjetovati da ne doje tijekom liječenja lijekom TECVAYLI i još najmanje pet mjeseci nakon posljednje doze tog lijeka.

### Plodnost

Nema podataka o učinku teklistamaba na plodnost. U ispitivanjima na životinjama nisu se ocjenjivali učinci teklistamaba na plodnost mužjaka i ženki.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

TECVAYLI značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog mogućeg razvoja ICANS-a, bolesnici koji primaju TECVAYLI izloženi su riziku od smanjene razine svijesti (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno uputiti da izbjegavaju vožnju i upravljanje teškim ili potencijalno opasnim strojevima tijekom i 48 sati po završetku razdoblja postupnog povećavanja doze lijeka TECVAYLI, kao i u slučaju pojave bilo kojih novih neuroloških simptoma (Tablica 1) (vidjeti dio 4.2 i dio 4.4).

## 4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja težine opažene u bolesnika bile su hipogamaglobulinemija (75%), sindrom otpuštanja citokina (72%), neutropenija (71%), anemija (55%), bol u mišićima i kostima (52%), umor (41%), trombocitopenija (40%), reakcija na mjestu injiciranja (38%), infekcija gornjih dišnih putova (37%), limfopenija (35%), proljev (28%), pneumonija (28%), mučnina (27%), pireksija (27%), glavobolja (24%), kašalj (24%), konstipacija (21%) i bol (21%).

U 65% bolesnika koji su primali TECVAYLI prijavljene su ozbiljne nuspojave, koje su uključivale pneumoniju (16%), COVID-19 (15%), sindrom otpuštanja citokina (8%), sepsu (7%), pireksiju (5%), bol u mišićima i kostima (5%), akutno oštećenje bubrega (4,8%), proljev (3,0%), celulitis (2,4%), hipoksiju (2,4%), febrilnu neutropeniju (2,4%) i encefalopatiju (2,4%).

## Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost lijeka TECVAYLI ocjenjivala se u ispitivanju MajesTEC-1, koje je uključivalo 165 odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primali monoterapiju lijekom TECVAYLI u preporučenoj dozi. Medijan trajanja liječenja lijekom TECVAYLI iznosio je 8,5 mjeseci (raspon: 0,2 - 24,4 mjeseca).

U Tablici 6 sažeto su prikazane nuspojave prijavljene u bolesnika koji su primali TECVAYLI. Sigurnost lijeka TECVAYLI također se ocjenjivala u cijeloj liječenoj populaciji (N=302), bez utvrđenih dodatnih nuspojava.

U nastavku su navedene nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja, prikazane prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definiraju se kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 6: Nuspojave u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lijekom TECVAYLI u ispitivanju MajesTEC-1 u preporučenoj dozi za monoterapiju**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost (svi stupnjevi)	N=165	
			n (%)	
			Bilo koji stupanj	3. ili 4. stupanj
Infekcije i infestacije	pneumonija <sup>1</sup>	vrlo često	46 (28%)	32 (19%)
	sepsa <sup>2</sup>	često	13 (7,9%)	11 (6,7%)
	COVID-19 <sup>3</sup>	vrlo često	30 (18%)	20 (12%)
	infekcija gornjih dišnih putova <sup>4</sup>	vrlo često	61 (37%)	4 (2,4%)
	celulitis	često	7 (4,2%)	5 (3,0%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija	vrlo često	117 (71%)	106 (64%)
	febrilna neutropenija	često	6 (3,6%)	5 (3,0%)
	trombocitopenija	vrlo često	66 (40%)	35 (21%)
	limfopenija	vrlo često	57 (35%)	54 (33%)
	anemija <sup>5</sup>	vrlo često	90 (55%)	61 (37%)
	leukopenija	vrlo često	29 (18%)	12 (7,3%)
	hipofibrinogenemija	često	16 (9,7%)	2 (1,2%)
Poremećaji imunološkog sustava	sindrom otpuštanja citokina	vrlo često	119 (72%)	1 (0,6%)
	hipogamaglobulinemija <sup>6</sup>	vrlo često	123 (75%)	3 (1,8%)
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperamilazemija	često	6 (3,6%)	4 (2,4%)
	hiperkalijemija	često	8 (4,8%)	2 (1,2%)
	hiperkalcijemija	vrlo često	19 (12%)	5 (3,0%)
	hiponatrijemija	često	13 (7,9%)	8 (4,8%)
	hipokalijemija	vrlo često	23 (14%)	8 (4,8%)
	hipokalcijemija	često	12 (7,3%)	0
	hipofosfatemija	vrlo često	20 (12%)	10 (6,1%)
	hipoalbuminemija	često	4 (2,4%)	1 (0,6%)
	hipomagnezijemija	vrlo često	22 (13%)	0
	smanjen tek	vrlo često	20 (12%)	1 (0,6%)



<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava	često	5 (3,0%)	0
	encefalopatija <sup>7</sup>	često	16 (9,7%)	0
	periferna neuropatija <sup>8</sup>	vrlo često	26 (16%)	1 (0,6%)
	glavobolja	vrlo često	39 (24%)	1 (0,6%)
<b>Krvožilni poremećaji</b>	krvarenje <sup>9</sup>	vrlo često	20 (12%)	5 (3,0%)
	hipertenzija <sup>10</sup>	vrlo često	21 (13%)	9 (5,5%)
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>	hipoksija	često	16 (9,7%)	6 (3,6%)
	dispneja <sup>11</sup>	vrlo često	22 (13%)	3 (1,8%)
	kašalj <sup>12</sup>	vrlo često	39 (24%)	0
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	proljev	vrlo često	47 (28%)	6 (3,6%)
	povraćanje	vrlo često	21 (13%)	1 (0,6%)
	mučnina	vrlo često	45 (27%)	1 (0,6%)
	konstipacija	vrlo često	34 (21%)	0
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	bol u mišićima i kostima <sup>13</sup>	vrlo često	85 (52%)	14 (8,5%)
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	pireksija	vrlo često	45 (27%)	1 (0,6%)
	reakcija na mjestu injiciranja <sup>14</sup>	vrlo često	62 (38%)	1 (0,6%)
	bol <sup>15</sup>	vrlo često	34 (21%)	3 (1,8%)
	edem <sup>16</sup>	vrlo često	23 (14%)	0
	umor <sup>17</sup>	vrlo često	67 (41%)	5 (3,0%)
<b>Pretrage</b>	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	često	9 (5,5%)	0
	povišene vrijednosti transaminaza <sup>18</sup>	često	16 (9,7%)	4 (2,4%)
	povišene vrijednosti lipaze	često	10 (6,1%)	2 (1,2%)
	povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	vrlo često	18 (11%)	3 (1,8%)
	povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze	često	16 (9,7%)	5 (3,0%)
	produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme	često	13 (7,9%)	2 (1,2%)
	Internacionalni normalizirani omjer povećan	često	10 (6,1%)	2 (1,2%)

Napomena: Prikazani podaci uključuju dijagnozu CRS-a i ICANS-a, ali ne uključuju simptome CRS-a ili ICANS-a.

- 1 Pnevmonija uključuje pneumoniju uzrokovanu enterobakterijama, infekciju donjih dišnih putova, virusnu infekciju donjih dišnih putova, pneumoniju uzrokovanu metapneumovirusom, pneumoniju uzrokovanu bakterijom *Pneumocystis jirovecii*, pneumoniju, adenovirusnu pneumoniju, bakterijsku pneumoniju, pneumoniju koju uzrokuje *Klebsiella*, pneumoniju koju uzrokuje *Moraxella*, pneumokoknu pneumoniju, pseudomonasnu pneumoniju, pneumoniju uzrokovanu respiratornim sincicijskim virusom, stafilokoknu pneumoniju i virusnu pneumoniju.
- 2 Sepsa uključuje bakterijemiju, meningokoknu sepsu, neutropenijsku sepsu, pseudomonasnu bakterijemiju, pseudomonasnu sepsu, sepsu i stafilokoknu bakterijemiju.
- 3 COVID-19 uključuje asimptomatski COVID-19 i COVID-19.
- 4 Infekcija gornjih dišnih putova uključuje bronhitis, nazofaringitis, faringitis, infekciju dišnih putova, bakterijsku infekciju dišnih putova, rinitis, infekciju rinovirusom, sinusitis, traheitis, infekciju gornjih dišnih putova i virusnu infekciju gornjih dišnih putova.
- 5 Anemija uključuje anemiju, nedostatak željeza i anemiju uzrokovanu nedostatkom željeza.
- 6 Hipogamaglobulinemija uključuje hipogamaglobulinemiju, hipoglobulinemiju, snižene vrijednosti imunoglobulina i/ili laboratorijski utvrđene razine IgG-a ispod 500 mg/dl nakon liječenja teklistamabom.
- 7 Encefalopatija uključuje konfuziju, sniženu razinu svijesti, letargiju, poremećaj pamćenja i somnolenciju.
- 8 Periferna neuropatija uključuje dizesteziiju, hipoesteziiju, oralnu hipoesteziiju, neuralgiju, paresteziiju, oralnu paresteziiju, perifernu senzornu neuropatiju i išijas.
- 9 Krvarenje uključuje krvarenje u očnu spojnicu, epistaksu, hematoma, hematuriju, krvarenje u peritoneum, krvarenje hemoroida, krvarenje u donjem dijelu probavnog sustava, melenu, krvarenje u ustima i subduralni hematoma.
- 10 Hipertenzija uključuje esencijalnu hipertenziju i hipertenziju.
- 11 Dispneja uključuje akutno zatajenje dišnog sustava, dispneju i dispneju pri naporu.
- 12 Kašalj uključuje alergijski kašalj, kašalj, produktivni kašalj i sindrom kašlja povezanog s gornjim dišnim putovima.
- 13 Bol u mišićima i kostima uključuje artralgiiju, bol u leđima, bol u kostima, bol u mišićima i kostima prsnog koša, bol u mišićima i kostima, mialgiiju, bol u vratu i bol u ekstremitetu.
- 14 Reakcija na mjestu injiciranja uključuje modrice na mjestu injiciranja, celulitis na mjestu injiciranja, nelagodu na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, hematoma na mjestu injiciranja, induraciju na mjestu injiciranja, upalu na mjestu injiciranja, edem na mjestu injiciranja, pruritus na mjestu injiciranja, osip na mjestu injiciranja, reakciju na mjestu injiciranja i oticanje na mjestu injiciranja.
- 15 Bol uključuje bol u uhu, bol u slabinama, bol u preponama, bol u prsnom košu koja nije povezana sa srcem, orofaringealnu bol, bol, bol u čeljusti, zubobolju i tumorsku bol.
- 16 Edem uključuje edem lica, hipervolemiju, periferni edem i periferno oticanje.
- 17 Umor uključuje asteniju, umor i malaksalost.
- 18 Povišene vrijednosti transaminaza uključuju povišene vrijednosti alanin aminotransferaze i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze.

## Opis odabranih nuspojava

### *Sindrom otpuštanja citokina*

U ispitivanju MajesTEC-1 (N=165) kod 72% bolesnika prijavljen je CRS nakon liječenja lijekom TECVAYLI. U trećine bolesnika (33%) zabilježeno je više od jednog slučaja CRS-a. U većine bolesnika CRS se javio nakon primjene 1. titracijske doze (44%), 2. titracijske doze (35%) ili prve doze održavanja (24%). U manje od 3% bolesnika CRS se prvi put javio nakon kasnijih doza lijeka TECVAYLI. Slučajevi CRS-a bili su 1. stupnja (50%), 2. stupnja (21%) ili 3. stupnja (0,6%). Medijan vremena do nastupa CRS-a iznosio je 2 dana (raspon: 1 - 6 dana) nakon posljednje primijenjene doze, a medijan njegova trajanja 2 dana (raspon: 1 - 9 dana).

Najčešći znakovi i simptomi povezani s CRS-om bili su vrućica (72%), hipoksija (13%), zimica (12%), hipotenzija (12%), sinusna tahikardija (7%), glavobolja (7%) i povišene vrijednosti jetrenih enzima (povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze i povišene vrijednosti alanin aminotransferaze) (po 3,6%).

Za liječenje CRS-a u ispitivanju MajesTEC-1 koristili su se tocilizumab u 32% slučajeva, kortikosteroidi u 11% slučajeva i kombinacija tocilizumaba i kortikosteroida u 3% slučajeva.

## *Neurološke toksičnosti, uključujući ICANS*

U ispitivanju MajesTEC-1 (N=165) slučajevi neurološke toksičnosti prijavljeni su u 15% bolesnika koji su primali TECVAYLI. Slučajevi neurološke toksičnosti bili su 1. stupnja (8,5%), 2. stupnja (5,5%) ili 4. stupnja (< 1%). Najčešće prijavljena neurološka toksičnost bila je glavobolja (8%).

ICANS, uključujući i 3. i viši stupanj, bio je prijavljen u kliničkim ispitivanjima i tijekom postmarketinškog iskustva. Najčešće kliničke manifestacije ICANS-a bile su stanje konfuzije, smanjena razina svijesti, dezorijentiranost, disgrafija, afazija, apraksija i somnolencija. Neurološke toksičnosti mogu nastupiti istodobno s CRS-om, nakon povlačenja CRS-a ili u odsutnosti CRS-a. Zabilježeno vrijeme do nastupa ICANS-a bilo je u rasponu od 0 do 21 dan nakon posljednje doze.

### Imunogenost

Bolesnici koji su u ispitivanju MajesTEC-1 primali monoterapiju supkutanom formulacijom teklistamaba (N=238) testirani su na protutijela na teklistamab koristeći elektrokemiluminiscencijski imunotest. U jednog su se ispitanika (0,4%) razvila neutralizirajuća protutijela na teklistamab niskog titra.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi i znakovi

Nije utvrđena maksimalna podnošljiva doza teklistamaba. U kliničkim ispitivanjima primjenjivale su se doze do 6 mg/kg.

### Liječenje

U slučaju predoziranja bolesnika treba nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava i odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Ostala monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK  
oznaka: L01FX24

### Mehanizam djelovanja

Teklistamab je bispecifično IgG4-PAA protutijelo pune veličine koje ciljano djeluje na receptor CD3, koji se eksprimira na površini T-stanica, te na antigen za sazrijevanje B-stanica (BCMA), koji se eksprimira na površini zloćudnih B-stanica multiplog mijeloma, kao i B-stanica u kasnoj fazi diferencijacije i plazma stanica. Zahvaljujući dvojnog veznom mjestu teklistamab može privući CD3<sup>+</sup> T-stanice u neposrednu blizinu BCMA<sup>+</sup> stanica, što dovodi do aktivacije T-stanica i posljedične lize i smrti BCMA<sup>+</sup> stanica u procesu posredovanom izlučenim perforinom i raznim granzimima pohranjenima u sekrecijskim mjehurićima citotoksičnih T-stanica. Taj se učinak ostvaruje neovisno o specifičnosti T-staničnih receptora i bez oslanjanja na molekule iz skupine 1 glavnog sustava tkivne

podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*, MHC) na površini antigen-prezentirajućih stanica.

### Farmakodinamički učinci

Unutar prvog mjeseca liječenja opaženi su aktivacija T-stanica, preraspodjela T-stanica, smanjenje broja B-stanica i indukcija citokina u serumu.

Unutar mjesec dana liječenja teklistamabom većina bolesnika s odgovorom postigla je smanjenje razine topljivog oblika BCMA, pri čemu je veće smanjenje opaženo u ispitanika s dubljim odgovorom na teklistamab.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka TECVAYLI u monoterapiji ocjenjivala se u bolesnika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 1/2 s jednom skupinom (MajesTEC-1). U to su ispitivanje bili uključeni bolesnici koji su prethodno primili najmanje tri terapije, uključujući inhibitor proteasoma i imunomodulacijski lijek te monoklonsko protutijelo na CD38. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su imali moždani udar ili napadaj u proteklih 6 mjeseci, bolesnici s funkcionalnim ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) statusom  $\geq 2$ , leukemijom plazma stanica, utvrđenom aktivnom zahvaćenošću SŽS-a ili kliničkim znakovima zahvaćenosti moždanih ovojnica multiplim mijelomom ili aktivnom ili dokumentiranom prethodnom autoimunom bolešću, uz izuzetak vitiliga, šećerne bolesti tipa 1 i prethodnog autoimunog tireoiditisa.

Bolesnici su primili početne titracijske doze lijeka TECVAYLI od 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg supkutano, a zatim su primali doze održavanja lijeka TECVAYLI od 1,5 mg/kg, koje su se primjenjivale supkutano jedanput tjedno do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici koji su imali potpuni odgovor (CR) ili bolji odgovor tijekom najmanje 6 mjeseci bili su prikladni za smanjenje učestalosti doziranja na 1,5 mg/kg supkutano svaka dva tjedna do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 4.2). Medijan trajanja razdoblja između 1. i 2. titracijske doze iznosio je 2,9 dana (raspon: 2 - 7 dana). Medijan trajanja razdoblja između 2. titracijske doze i prve doze održavanja iznosio je 3,1 dan (raspon: 2 - 9 dana). Bolesnici su bili hospitalizirani radi praćenja najmanje 48 sati nakon primjene svake doze lijeka TECVAYLI tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze.

Populacija za ocjenu djelotvornosti uključivala je 165 bolesnika. Medijan dobi iznosio je 64 godine (raspon: 33 - 84 godine), pri čemu je 15% ispitanika imalo  $\geq 75$  godina; 58% ispitanika činili su muškarci, 81% bijelci, 13% crnci, a 2% Azijci. Pri uključivanju u ispitivanje 52% bolesnika imalo je bolest stadija I, njih 35% bolest stadija II, a njih 12% bolest stadija III prema Međunarodnoj klasifikaciji za stupnjevanje bolesti (engl. *International Staging System*, ISS). U 26% bolesnika zabilježen je visok citogenetski rizik (prisutnost del(17p), t(4;14) ili t(14;16)). Sedamnaest posto (17%) bolesnika imalo je ekstramedularne plazmocitome.

Medijan vremena od prvobitne dijagnoze multiplog mijeloma do uključivanja u ispitivanje iznosio je 6 godina (raspon: 0,8 - 22,7 godina). Medijan broja prethodnih terapija iznosio je 5 (raspon: 2 - 14), pri čemu je 23% bolesnika primilo 3 prethodne terapije. Osamdeset i dva posto (82%) bolesnika prethodno je podvrgnuto autolognom presađivanju matičnih stanica, a njih 4,8% alogenom presađivanju. Sedamdeset i osam posto (78%) bolesnika bilo je refraktorno na 3 skupine lijekova (inhibitor proteasoma, imunomodulator i monoklonsko protutijelo na CD38).

Rezultati za djelotvornost temeljili su se na stopi ukupnog odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju kriterija Međunarodne radne skupine za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*, IMWG) iz 2016. (vidjeti Tablicu 7).

**Tablica 7: Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja MajesTEC-1**

	<b>Svi liječeni bolesnici (N=165)</b>
<b>Stopa ukupnog odgovora (ORR: sCR, CR, VGPR, PR), n (%)</b>	104 (63,0%)
95% CI (%)	(55,2%; 70,4%)
Strog potpuni odgovor (sCR)	54 (32,7%)
Potpun odgovor (CR)	11 (6,7%)
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR)	32 (19,4%)
Djelomičan odgovor (PR)	7 (4,2%)
<b>Trajanje odgovora (mjeseci)</b>	
Broj bolesnika s odgovorom	104
Trajanje odgovora (mjeseci): medijan (95% CI)	18,4 (14,9; NP) <sup>1</sup>
<b>Vrijeme do prvog odgovora (mjeseci)</b>	
Broj bolesnika s odgovorom	104
Medijan	1,2
Raspon	(0,2; 5,5)
<b>Stopa negativnog nalaza na MRD<sup>2</sup> u svih liječenih bolesnika, n (%) [N=165]</b>	44 (26,7%)
95% CI (%)	(20,1%; 34,1%)
<b>Stopa negativnog nalaza na MRD<sup>2,3</sup> u bolesnika koji su postigli CR ili sCR, n (%) [N=65]</b>	30 (46,2%)
95% CI (%)	(33,7%; 59,0%)

<sup>1</sup> NP=ne može se procijeniti

<sup>2</sup> Stopa negativnog nalaza na minimalnu rezidualnu bolest (engl. *minimal residual disease*, MRD) definira se kao udio sudionika koji su postigli negativan status MRD-a (pri graničnoj vrijednosti od  $10^{-5}$ ) u bilo kojoj vremenskoj točki nakon primjene početne doze, a prije progresije bolesti ili uvođenja sljedeće terapije za mijelom.

<sup>3</sup> U obzir su se uzimale samo ocjene MRD-a (granična vrijednost za testiranje:  $10^{-5}$ ) provedene unutar 3 mjeseca od postizanja potpunog odgovora/strogog potpunog odgovora do smrti/progresije bolesti/sljedeće terapije (isključive).

Medijan praćenja nakon promjene rasporeda bio je 12,6 (raspon: 1,0 do 24,7) mjeseci u bolesnika koji su prešli na primjenu 1,5 mg/kg supkutano svaka dva tjedna.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka TECVAyli u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje multiplog mijeloma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nakon supkutane primjene doza u rasponu od 0,08 mg/kg do 3 mg/kg (0,05 - 2,0 puta preporučena doza) farmakokinetika teklistamaba bila je približno proporcionalna dozi. Devedeset posto izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže bilo je postignuto nakon 12 doza održavanja koje se primjenjuju jednom tjedno. Srednja vrijednost omjera akumulacije između prve i 13. doze održavanja koja se primjenjuje jednom tjedno teklistamaba od 1,5 mg/kg iznosila je 4,2 puta za  $C_{max}$ , 4,1 puta za  $C_{trough}$  i 5,3 puta za  $AUC_{tau}$ .

U Tablici 8 prikazani su  $C_{max}$ ,  $C_{trough}$  i  $AUC_{tau}$  teklistamaba.

**Tablica 8: Farmakokinetički parametri teklistamaba za 13. preporučenu tjednu dozu održavanja (1,5 mg/kg) u bolesnika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom u ispitivanju MajesTEC-1**

<b>Farmakokinetički parametri</b>	<b>Teklistamab Geometrijska srednja vrijednost (CV%)</b>
$C_{max}$ (µg/ml)	23,8 (55%)
$C_{trough}$ (µg/ml)	21,1 (63%)
$AUC_{tau}$ (µg·h/ml)	3838 (57%)
$C_{max}$ = maksimalna serumska koncentracija teklistamaba; $C_{trough}$ = serumska koncentracija teklistamaba prije primjene sljedeće doze; CV = geometrijski koeficijent varijacije; $AUC_{tau}$ = površina ispod krivulje koncentracije lijeka kroz vrijeme tijekom 1-tjednog intervala primjene.	

### *Apsorpcija*

Srednja vrijednost bioraspoloživosti teklistamaba pri supkutanoj primjeni iznosila je 72%. Medijan (raspon)  $T_{max}$  teklistamaba nakon prve i 13. tjedne doze održavanja iznosio je 139 (19 do 168) sati odnosno 72 (24 do 168) sata.

### *Distribucija*

Srednja vrijednost volumena distribucije iznosila je 5,63 l (29% koeficijenta varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV]).

### *Eliminacija*

Klirens teklistamaba se smanjuje tijekom vremena, sa srednjom vrijednosti (CV%) maksimalnog smanjenja od početne vrijednosti do 13. tjedne doze održavanja za 40,8% (56%). Geometrijska srednja vrijednost (CV%) klirensa je 0,472 l/dan (64%) pri 13. tjednoj dozi održavanja. Za bolesnike kojima se prestane davati teklistamab nakon 13. tjedne doze održavanja se očekuje da će imati 50%-tno smanjenje  $C_{max}$  koncentracije teklistamaba u medijanu (od 5. do 95. percentila) vremena od 15 (7 do 33) dana nakon  $T_{max}$  i 97% smanjenje  $C_{max}$  koncentracije teklistamaba u medijanu vremena od 69 (32 do 163) dana nakon  $T_{max}$ .

Populacijska farmakokinetička analiza (utemeljena na podacima iz ispitivanja MajesTEC-1) pokazala je da topljiv oblik BCMA nije utjecao na serumske koncentracije teklistamaba.

### Posebne populacije

Farmakokinetika lijeka TECVAYLI nije se ispitivala u pedijatrijskih bolesnika u dobi od  $\leq 17$  godina.

Rezultati populacijskih farmakokinetičkih analiza ukazuju na to da dob (24 - 84 godine) i spol nisu utjecali na farmakokinetiku teklistamaba.

### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nisu provedena formalna ispitivanja lijeka TECVAYLI u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Rezultati populacijskih farmakokinetičkih analiza ukazuju na to da blago oštećenje bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR]  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili umjereno oštećenje bubrežne funkcije (eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nisu u značajnoj mjeri utjecali na farmakokinetiku teklistamaba. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nisu provedena formalna ispitivanja lijeka TECVAYLI u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Rezultati populacijskih farmakokinetičkih analiza ukazuju na to da blago oštećenje jetrene funkcije (ukupan bilirubin od  $> 1$  do 1,5 puta iznad gornje granice normale [GGN] i bilo koja vrijednost aspartat aminotrasferaze [AST] ili ukupan bilirubin  $\leq$  GGN i  $AST > GGN$ ) nije u značajnoj mjeri utjecalo na farmakokinetiku teklistamaba. Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Kancerogenost i mutagenost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se utvrdio kancerogeni ili genotoksični potencijal teklistamaba.

#### Reproduktivna toksičnost i plodnost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenili učinci teklistamaba na reprodukciju i razvoj ploda. U 5-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza provedenom na makaki majmunima nije bilo vidljivih učinaka na reproduktivne organe mužjaka ni ženki pri dozama do 30 mg/kg tjedno (izloženost približno 22 puta veća od one koja se postiže maksimalnom preporučenom dozom u ljudi na temelju AUC-a), koje su se primjenjivale intravenski tijekom 5 tjedana.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

dinatrijev edetat dihidrat  
ledena acetatna kiselina  
polisorbat 20 (E432)  
natrijev acetat trihidrat  
saharoza  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

#### Neotvorena bočica

2 godine

#### Pripremljena štrcaljka

Pripremljenu štrcaljku treba odmah upotrijebiti. Ako je nije moguće odmah upotrijebiti, pripremljena štrcaljka smije se čuvati najviše 20 sati na temperaturi od 2 °C - 8 °C ili na sobnoj temperaturi (15 °C – 30 °C). Ako se ne upotrijebi nakon 20 sati, štrcaljku treba baciti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

3 ml otopine za injekciju u staklenoj bočici (staklo tipa 1) zatvorenoj elastomernim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s *flip-off* kapicom, koja sadrži 30 mg teklistamaba (10 mg/ml). Veličina pakiranja: 1 bočica.

1,7 ml otopine za injekciju u staklenoj bočici (staklo tipa 1) zatvorenoj elastomernim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s *flip-off* kapicom, koja sadrži 153 mg teklistamaba (90 mg/ml). Veličina pakiranja: 1 bočica.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Iznimno je važno strogo se pridržavati uputa za pripremu i primjenu lijeka koje su navedene u ovom dijelu kako bi se minimizirale potencijalne pogreške u doziranju kod uporabe bočica s lijekom TECVAYLI 10 mg/ml odnosno TECVAYLI 90 mg/ml.

TECVAYLI se primjenjuje isključivo supkutanom injekcijom. TECVAYLI se ne smije primijeniti intravenski.

TECVAYLI mora primjenjivati zdravstveni radnik koji raspolaže odgovarajuće obučanim medicinskim osobljem i odgovarajućom medicinskom opremom za liječenje teških reakcija, uključujući sindrom otpuštanja citokina (vidjeti dio 4.4).

Bočice s lijekom TECVAYLI 10 mg/ml i TECVAYLI 90 mg/ml namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.

Bočice s različitim koncentracijama lijeka TECVAYLI ne smiju se kombinirati da bi se dobila doza održavanja.

Pri pripremi i primjeni lijeka TECVAYLI treba koristiti aseptičnu tehniku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### *Priprema lijeka TECVAYLI*

- Kod svake injekcije lijeka TECVAYLI provjerite propisanu dozu. Da biste minimizirali pogreške, pri pripremi injekcije lijeka TECVAYLI koristite sljedeće tablice.
  - Koristite Tablicu 9 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine za primjenu 1. titracijske doze lijeka iz bočice TECVAYLI 10 mg/ml.



**Tablica 9: Volumen injekcije lijeka TECVAYLI (10 mg/ml) za primjenu 1. titracijske doze (0,06 mg/kg)**

	<b>Tjelesna težina (kg)</b>	<b>Ukupna doza (mg)</b>	<b>Volumen injekcije (ml)</b>	<b>Broj bočica (1 bočica = 3 ml)</b>
<b>1. titracijska doza (0,06 mg/kg)</b>	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

- Koristite Tablicu 10 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine za primjenu 2. titracijske doze lijeka iz bočice TECVAYLI 10 mg/ml.

**Tablica 10: Volumen injekcije lijeka TECVAYLI (10 mg/ml) za primjenu 2. titracijske doze (0,3 mg/kg)**

	<b>Tjelesna težina (kg)</b>	<b>Ukupna doza (mg)</b>	<b>Volumen injekcije (ml)</b>	<b>Broj bočica (1 bočica = 3 ml)</b>
<b>2. titracijska doza (0,3 mg/kg)</b>	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

- Koristite Tablicu 11 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine za primjenu doze održavanja lijeka iz bočice TECVAYLI 90 mg/ml.

**Tablica 11: Volumen injekcije lijeka TECVAYLI (90 mg/ml) za primjenu doze održavanja (1,5 mg/kg)**

<b>Doza održavanja (1,5 mg/kg)</b>	<b>Tjelesna težina (kg)</b>	<b>Ukupna doza (mg)</b>	<b>Volumen injekcije (ml)</b>	<b>Broj bočica (1 bočica = 1,7 ml)</b>
	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	

- Izvadite bočicu lijeka TECVAYLI odgovarajuće jačine iz hladnjaka (2°C - 8°C) i pričekajte onoliko vremena koliko je potrebno (najmanje 15 minuta) da se lijek ugrije na sobnu temperaturu (15°C - 30°C). Nemojte zagrijavati TECVAYLI ni na koji drugi način.
- Nakon što se ugrije na sobnu temperaturu, nježno okrećite bočicu približno 10 sekundi da biste promiješali njezin sadržaj. Nemojte je testiti.
- Koristeći iglu za prijenos lijeka uvucite potreban volumen lijeka TECVAYLI iz bočice(a) u štrcaljku odgovarajuće veličine.
  - Volumen jedne injekcije ne smije biti veći od 2,0 ml. Doze koje zahtijevaju primjenu volumena većeg od 2,0 ml podjednako podijelite u više štrcaljki.
- TECVAYLI je kompatibilan s iglama za injekciju od nehrđajućeg čelika i štrcaljkama načinjenima od polipropilena i polikarbonata.
- Iglu za prijenos lijeka zamijenite iglom za injekciju odgovarajuće veličine.
- Prije primjene vizualno pregledajte TECVAYLI kako biste utvrdili sadrži li čestice i je li promijenio boju. Nemojte primijeniti lijek ako je otopina promijenila boju, ako je mutna ili ako sadrži strane čestice.
  - TECVAYLI otopina za injekciju bezbojna je do svijetlo žuta.

#### *Primjena lijeka TECVAYLI*

- Injicirajte potrebni volumen lijeka TECVAYLI u potkožno tkivo abdomena (preferirano mjesto injiciranja). Druga je mogućnost injicirati TECVAYLI u potkožno tkivo na drugim dijelovima tijela (npr. bedru). Ako treba primijeniti više injekcija lijeka TECVAYLI, razmak između mjesta injiciranja treba iznositi najmanje 2 cm.
- Nemojte injicirati lijek u područja prekrivena tetovažama ili ožiljcima odnosno područja na kojima je koža crvena, prekrivena modricama, osjetljiva na dodir, tvrda ili oštećena.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

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

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23. kolovoza 2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely,  
Ringaskiddy, Co. Cork  
Irska

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja pobrinut će se da u svakoj državi članici u kojoj je TECVAYLI stavljen u promet, svi bolesnici/njegovatelji od kojih se očekuje da će koristiti teklistamab, imaju pristup/osigura im se Kartica za bolesnika koja će ih informirati i objasniti bolesnicima rizike od CRS-a i neurološke toksičnosti, uključujući ICANS. Kartica za bolesnika također uključuje poruku upozorenja za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika da bolesnik prima teklistamab.

Kartica za bolesnika sadržavat će sljedeće važne poruke:

- Opis ključnih znakova i simptoma CRS-a i neurološke toksičnosti, uključujući ICANS
- Opis kada potražiti hitnu pomoć pružatelja zdravstvenih usluga ili potražiti hitnu pomoć, ukoliko se pojave znakovi i simptomi CRS-a ili neurološke toksičnosti, uključujući ICANS
- Kontakt podatke liječnika koji je propisao lijek

#### **E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost teklistamaba koji je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom, koji su primili najmanje tri prethodna liječenja, uključujući imunomodulacijski lijek, inhibitor proteasoma i protutijelo na CD38, a kod kojih je došlo do progresije bolesti tijekom posljednje terapije, nositelj odobrenja će predati rezultate ispitivanja 64007957MMY3001, randomiziranog ispitivanja faze 3 koje uspoređuje teklistamab u kombinaciji sa s.c. daratumumabom naspram s.c. daratumumaba, pomalidomida i deksametazona (DPd) ili s.c. daratumumaba, bortezomiba i deksametazona (DVd) kod ispitanika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom.	Ožujak 2028.
Kako bi se dodatno okarakterizirali trajanje odgovora na liječenje i dugoročna sigurnost kod ispitanika s multiplim mijelomom koji su primili $\geq 3$ prethodna liječenja, uključujući imunomodulacijski lijek, inhibitor proteasoma i protutijelo na CD38, nositelj odobrenja će predati završno izvješće ispitivanja faze 1/2, 64007957MMY1001, prvog na ljudima, otvorenog ispitivanja s povećavanjem doze teklistamaba, humaniziranog BCMA x CD3 bispecifičnog protutijela, u ispitanika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom.	Prosinac 2028.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

TECVAYLI 10 mg/ml otopina za injekciju  
teklistamab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica od 3 ml sadrži 30 mg teklistamaba (10 mg/ml)

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: dinatrijev edetat dihidrat, ledena acetatna kiselina, polisorbit 20, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
1 bočica, 30 mg/3 ml  
Titracijska doza

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Samo za supkutanu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne tresti.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1675/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

TECVAYLI 10 mg/ml injekcija  
teklistamab  
*teclistamab*  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

30 mg/3 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

TECVAYLI 90 mg/ml otopina za injekciju  
teklistamab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica od 1,7 ml sadrži 153 mg teklistamaba (90 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: dinatrijev edetat dihidrat, ledena acetatna kiselina, polisorbit 20, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
1 bočica, 153 mg/1,7 ml  
Doza održavanja

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Samo za supkutanu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne tresti.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1675/002

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

TECVAYLI 90 mg/ml injekcija  
teklistamab  
*teclistamab*  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

153 mg/1,7 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### TECVAYLI 10 mg/ml otopina za injekciju TECVAYLI 90 mg/ml otopina za injekciju

teklistamab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je TECVAYLI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite TECVAYLI
3. Kako se TECVAYLI primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati TECVAYLI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je TECVAYLI i za što se koristi

TECVAYLI je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar teklistamab i koristi se za liječenje odraslih bolesnika s oblikom raka koštane srži koji se zove multipli mijelom. Koristi se za liječenje bolesnika koji su prethodno primili najmanje tri druge terapije koje nisu djelovale ili su prestale djelovati.

#### Kako TECVAYLI djeluje

TECVAYLI je protutijelo, vrsta proteina koji je oblikovan tako da prepozna specifične ciljne elemente u tijelu i veže se za njih. TECVAYLI ciljano djeluje na antigen za sazrijevanje B-stanica (BCMA), koji se nalazi na tumorskim stanicama multiplog mijeloma, i diferencijacijsku skupinu 3 (CD3), koja se nalazi na takozvanim T-stanicama imunskog sustava. Ovaj lijek djeluje tako da se vezuje za te stanice i spaja ih, i time omogućuje imunskom sustavu da uništi tumorske stanice multiplog mijeloma.

#### 2. Što morate znati prije nego primite TECVAYLI

**Ne smijete primiti TECVAYLI** ako ste alergični na teklistamab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako niste sigurni jeste li alergični, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite TECVAYLI.

#### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite TECVAYLI ako ste u posljednjih 6 mjeseci pretrpjeli moždani udar ili napadaj.

#### TECVAYLI i cjepiva

Ako ste nedavno primili ili planirate primiti cjepivo, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite TECVAYLI.



Ne smijete primiti živa cjepiva od četiri tjedna prije do četiri tjedna nakon što ste liječeni lijekom TECVAYLI.

### **Pretrage i pregledi**

**Prije nego što primite TECVAYLI**, liječnik će provjeriti Vašu krvnu sliku za znakove infekcije. Ako imate ikakvu infekciju, primit ćete liječenje za infekciju prije liječenja lijekom TECVAYLI. Vaš liječnik će također provjeriti jeste li trudni ili dojite.

**Tijekom liječenja lijekom TECVAYLI**, Vaš liječnik će Vas pratiti zbog mogućih nuspojava. Vaš liječnik će redovito provjeravati Vašu krvnu sliku jer može doći do smanjenja broja krvnih stanica i drugih sastavnica krvi.

### **Pripazite na ozbiljne nuspojave.**

**Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo što od sljedećega:**

- znakove stanja koje se naziva sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS). Sindrom otpuštanja citokina ozbiljna je reakcija imunskog sustava sa simptomima poput vrućice, zimice, mučnine, glavobolje, ubrzanih otkucaja srca, omaglice i otežanog disanja.
- učinke na živčani sustav. Simptomi uključuju smetenost, smanjenu sposobnost reagiranja, pospanost ili otežano pisanje i/ili otežan govor. Neki od njih mogu biti znakovi ozbiljne reakcije imunskog sustava koja se zove sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (engl. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS).
- znakove i simptome infekcije.

Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koji od navedenih znakova.

### **Djeca i adolescenti**

TECVAYLI se ne smije davati djeci ni osobama mlađima od 18 godina, zato što nije poznato kako će ovaj lijek na njih djelovati.

### **Drugi lijekovi i TECVAYLI**

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta te biljne lijekove.

### **Trudnoća i dojenje**

Nije poznato utječe li TECVAYLI na nerođeno dijete ili prelazi li u majčino mlijeko.

#### Trudnoća - informacije za žene

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite TECVAYLI.

Ako zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

#### Trudnoća - informacije za muškarce

Ako Vaša partnerica zatrudni dok uzimate ovaj lijek, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

#### Kontracepcija – informacije za žene koje mogu zatrudniti

Ako biste mogli zatrudniti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom TECVAYLI i još 5 mjeseci po njegovu završetku.

#### Kontracepcija – informacije za muškarce

Ako postoji mogućnost za trudnoću kod Vaše partnerice, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom TECVAYLI i još 3 mjeseca po njegovu završetku.

#### Dojenje

Vi i Vaš liječnik odlučit ćete je li korist dojenja veća od rizika za Vaše dijete. Ako Vi i Vaš liječnik odlučite prekinuti liječenje ovim lijekom, ne smijete doći još 5 mjeseci nakon prekida primjene lijeka.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

U nekih se osoba tijekom liječenja lijekom TECVAYLI mogu javiti umor, omaglica ili smetenost. Nemojte upravljati vozilima ili teškim strojevima, rukovati alatima ni činiti stvari koje bi mogle biti opasne za Vas najmanje 48 sati nakon primjene treće doze lijeka TECVAYLI ili u skladu s uputama liječnika.

### **TECVAYLI sadrži natrij**

TECVAYLI sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako se TECVAYLI primjenjuje**

### **Koliko ćete lijeka primiti**

Vaš će liječnik odrediti dozu lijeka TECVAYLI koja Vam je potrebna. Doza ovisi o Vašoj tjelesnoj težini. Prve dvije doze bit će niže.

TECVAYLI se primjenjuje na sljedeći način:

- U prvoj dozi primit ćete 0,06 mg za svaki kilogram tjelesne težine
- Kao drugu dozu, primit ćete 0,3 mg po kilogramu tjelesne težine 2 - 7 dana nakon prve.
- Zatim ćete 2 - 7 dana nakon druge doze primiti dozu održavanja od 1,5 mg po kilogramu tjelesne težine.
- Tu ćete dozu održavanja nastaviti primati jedanput tjedno sve dok budete ostvarivali korist od liječenja lijekom TECVAYLI.

Ako nakon 6 mjeseci i dalje imate koristi od lijeka TECVAYLI, Vaš liječnik može odlučiti da ćete primiti „dozu održavanja” svaka dva tjedna.

Nakon svake od prve tri doze liječnik će Vas nadzirati tijekom dva dana zbog moguće pojave nuspojava.

Nakon te prve tri doze trebate ostati u blizini zdravstvene ustanove za slučaj da dođe do razvoja nuspojava.

### **Kako se lijek primjenjuje**

TECVAYLI će Vam dati liječnik ili medicinska sestra injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Lijek se primjenjuje u područje trbuha (abdomena) ili bedra.

### **Ostali lijekovi koje ćete primiti tijekom liječenja lijekom TECVAYLI**

1-3 sata prije svake od prvih triju doza lijeka TECVAYLI, primit ćete lijekove koji pomažu smanjiti vjerojatnost razvoja nuspojava, kao što je sindrom otpuštanja citokina. Ti lijekovi mogu uključivati:

- lijekove za smanjenje rizika od alergijske reakcije (antihistaminike)
- lijekove za smanjenje rizika od upale (kortikosteroide)
- lijekove za smanjenje rizika od vrućice (kao što je paracetamol)

Te lijekove možete također primiti i prije sljedećih doza lijeka TECVAYLI, ovisno o simptomima koje imate.

Možda ćete primiti i neke druge lijekove, ovisno o Vašim simptomima ili povijesti bolesti.

### **Ako primite više lijeka TECVAYLI nego što ste trebali**

Ovaj će Vam lijek dati liječnik ili medicinska sestra i malo je vjerojatno da ćete ga primiti previše. U slučaju da primite previše lijeka (predoziranje) liječnik će Vas nadzirati kako bi uočio moguće nuspojave.

### **Ako ste zaboravili na termin za primjenu lijeka TECVAYLI**

Vrlo je važno da dolazite na sve zakazane termine. Ako propustite zakazani termin, dogovorite novi što je prije moguće.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Ozbiljne nuspojave**

Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava, koje mogu biti teške ili čak smrtonosne.

##### **Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):**

- ozbiljna reakcija imunosnog sustava (sindrom otpuštanja citokina) koja može uzrokovati vrućicu, zimicu, mučninu, glavobolju, ubrzane otkucaje srca, omaglicu i otežano disanje
- niska razina protutijela koja se zovu imunoglobulini u krvi (hipogamaglobulinemija), što može povećati vjerojatnost razvoja infekcija
- niske razine jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutropenija)
- infekcija, koja može uključivati vrućicu, zimicu, drhtanje, kašalj, nedostatak zraka, ubrzano disanje i ubrzane otkucaje srca

##### **Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):**

- učinci na živčani sustav. Ovi simptomi mogu biti znakovi ozbiljne reakcije imunosnog sustava koja se zove sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunosnog sustava (ICANS).  
Neki od simptoma su:
  - smetenost
  - smanjena sposobnost reagiranja
  - poteškoće s pisanjem
  - poteškoće s govorom
  - pospanost
  - gubitak sposobnosti za izvođenje vještih kretnji i gesta (unatoč fizičkoj sposobnosti i želji za njihovim izvođenjem)

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od navedenih ozbiljnih nuspojava.

##### **Ostale nuspojave**

U nastavku su navedene ostale nuspojave. Recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od tih nuspojava.

##### **Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):**

- plućna infekcija (upala pluća)
- COVID-19 uzrokovan virusom koji se zove koronavirus (SARS-CoV-2)
- infekcija nosa, sinusa ili grla (infekcija gornjih dišnih putova)
- niske razine crvenih krvnih stanica (anemija)
- niske razine krvnih pločica (stanica koje pridonose zgrušavanju krvi; trombocitopenija)
- malen broj bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- niske razine jedne vrste bijelih krvnih stanica (limfopenija)
- niska razina fosfata, magnezija ili kalija u krvi (hipofosfatemija, hipomagnezijemija ili hipokalijemija)
- povišena razina kalcija (hiperkalcijemija)
- povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi
- smanjen tek
- mučnina, proljev, zatvor, povraćanje
- glavobolja

- oštećenje živaca koje može uzrokovati trnce, utrnulost, bol ili gubitak osjeta boli
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- krvarenje, koje može biti teško
- kašalj
- nedostatak zraka (dispneja)
- vrućica
- izrazit umor
- bol ili bol u mišićima
- oticanje šaka, gležnjeva ili stopala (edem)
- kožne reakcije na mjestu injiciranja ili u njegovoj blizini, uključujući crvenilo kože, svrbež, oticanje, bol, stvaranje modrica, osip, krvarenje

**Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):**

- teška infekcija u cijelom tijelu (sepsa)
- kožna infekcija koja uzrokuje crvenilo (celulitis)
- malen broj jedne vrste bijelih krvnih stanica praćen vrućicom (febrilna neutropenija)
- niske razine „fibrinogena“, jedne vrste proteina u krvi, što otežava zgrušavanje
- promjena moždane funkcije (encefalopatija)
- niska razina kalcija ili natrija u krvi (hipokalcijemija ili hiponatrijemija)
- visoka razina kalija u krvi (hiperkalijemija)
- niska razina albumina u krvi (hypoalbuminemija)
- niska razina kisika u krvi (hipoksija)
- povišena razina gama-glutamilttransferaze u krvi
- povišena razina jetrenih enzima koji se zovu transaminaze u krvi
- povišena razina kreatinina u krvi
- povišena razina amilaze u krvi (hiperamilazemija)
- povišena razina lipaze u krvi (hiperlipazemija)
- krvne pretrage mogu pokazati da zgrušavanje krvi traje dulje (povećan INR i produljenje PTT)

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati TECVAYLI**

TECVAYLI će Vaš liječnik čuvati u bolnici ili klinici.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Vaš će zdravstveni radnik baciti sve lijekove koji se više ne koriste. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što TECVAYLI sadrži

- Djelatna tvar je teklistamab. TECVAYLI je dostupan u dvjema različitim jačinama:
  - (10 mg/ml) - jedna bočica od 3 ml sadrži 30 mg teklistamaba
  - (90 mg/ml) - jedna bočica od 1,7 ml sadrži 153 mg teklistamaba
- Drugi sastojci su: dinatrijev edetat dihidrat, ledena acetatna kiselina, polisorbit 20, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije (pogledajte odlomak „TECVAYLI sadrži natrij“ u dijelu 2.).

### Kako TECVAYLI izgleda i sadržaj pakiranja

TECVAYLI je otopina za injekciju (injekcija) koja je bezbojna do svijetlo žuta tekućina. TECVAYLI dolazi u kartonskoj kutiji koja sadrži 1 staklenu bočicu.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

**Ostali izvori informacija**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

-----  
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Iznimno je važno strogo se pridržavati uputa za pripremu i primjenu lijeka koje su navedene u ovom dijelu kako bi se minimizirale potencijalne pogreške u doziranju kod uporabe bočica s lijekom TECVAYLI 10 mg/ml odnosno TECVAYLI 90 mg/ml.

TECVAYLI se primjenjuje isključivo supkutanom injekcijom. TECVAYLI se ne smije primijeniti intravenski.

TECVAYLI mora primjenjivati zdravstveni radnik koji raspolaže odgovarajuće obučanim medicinskim osobljem i odgovarajućom medicinskom opremom za liječenje teških reakcija, uključujući sindrom otpuštanja citokina.

Bočice s lijekom TECVAYLI 10 mg/ml i TECVAYLI 90 mg/ml namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.

Bočice s različitim jačinama lijeka TECVAYLI ne smiju se kombinirati da bi se dobila doza održavanja.

Pri pripremi i primjeni lijeka TECVAYLI treba koristiti aseptičnu tehniku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

*Priprema lijeka TECVAYLI*

- Kod svake injekcije lijeka TECVAYLI provjerite propisanu dozu. Da biste minimizirali pogreške, pri pripremi injekcije lijeka TECVAYLI koristite sljedeće tablice.
  - Koristite Tablicu 1 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine za primjenu 1. titracijske doze lijeka iz bočice TECVAYLI 10 mg/ml.

**Tablica 1: Volumen injekcije lijeka TECVAYLI (10 mg/ml) za primjenu 1. titracijske doze (0,06 mg/kg)**

	<b>Tjelesna težina (kg)</b>	<b>Ukupna doza (mg)</b>	<b>Volumen injekcije (ml)</b>	<b>Broj bočica (1 bočica = 3 ml)</b>
<b>1. titracijska doza (0,06 mg/kg)</b>	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

- Koristite Tablicu 2 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine za primjenu 2. titracijske doze lijeka iz bočice TECVAYLI 10 mg/ml.

**Tablica 2: Volumen injekcije lijeka TECVAYLI (10 mg/ml) za primjenu 2. titracijske doze (0,3 mg/kg)**

	<b>Tjelesna težina (kg)</b>	<b>Ukupna doza (mg)</b>	<b>Volumen injekcije (ml)</b>	<b>Broj bočica (1 bočica = 3 ml)</b>
<b>2. titracijska doza (0,3 mg/kg)</b>	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

- Koristite Tablicu 3 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine za primjenu doze održavanja lijeka iz bočice TECVAYLI 90 mg/ml.



**Tablica 3: Volumen injekcije lijeka TECVAYLI (90 mg/ml) za primjenu doze održavanja (1,5 mg/kg)**

<b>Doza održavanja (1,5 mg/kg)</b>	<b>Tjelesna težina (kg)</b>	<b>Ukupna doza (mg)</b>	<b>Volumen injekcije (ml)</b>	<b>Broj bočica (1 bočica = 1,7 ml)</b>
	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	

- Izvadite bočicu lijeka TECVAYLI odgovarajuće jačine iz hladnjaka (2°C - 8°C) i pričekajte onoliko vremena koliko je potrebno (najmanje 15 minuta) da se lijek ugrije na sobnu temperaturu (15°C - 30°C). Nemojte zagrijavati TECVAYLI ni na koji drugi način.
- Nakon što se ugrije na sobnu temperaturu, nježno okrećite bočicu približno 10 sekundi da biste promiješali njezin sadržaj. Nemojte je testiti.
- Koristeći iglu za prijenos lijeka uvucite potreban volumen lijeka TECVAYLI iz bočice(a) u štrcaljku odgovarajuće veličine.
  - Volumen jedne injekcije ne smije biti veći od 2,0 ml. Doze koje zahtijevaju primjenu volumena većeg od 2,0 ml podjednako podijelite u više štrcaljki.
- TECVAYLI je kompatibilan s iglama od nehrđajućeg čelika i štrcaljkama načinjenima od polipropilena i polikarbonata.
- Iglu za prijenos lijeka zamijenite iglom za injekciju odgovarajuće veličine.
- Prije primjene vizualno pregledajte TECVAYLI kako biste utvrdili sadrži li čestice i je li promijenio boju. Nemojte primijeniti lijek ako je otopina promijenila boju, ako je mutna ili ako sadrži strane čestice.
  - TECVAYLI otopina za injekciju bezbojna je do svjetložuta.

#### *Primjena lijeka TECVAYLI*

- Injicirajte potrebni volumen lijeka TECVAYLI u potkožno tkivo abdomena (preferirano mjesto injiciranja). Druga je mogućnost injicirati TECVAYLI u potkožno tkivo bedra. Ako treba primijeniti više injekcija lijeka TECVAYLI, razmak između mjesta injiciranja treba iznositi najmanje 2 cm.
- Nemojte injicirati lijek u područja prekrivena tetovažama ili ožiljcima odnosno područja na kojima je koža crvena, prekrivena modricama, osjetljiva na dodir, tvrda ili oštećena.

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.