

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TECVAYLI 10 mg/ml soluție injectabilă
TECVAYLI 90 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

TECVAYLI 10 mg/ml soluție injectabilă
Un flacon de 3 ml conține 30 mg de teclistamab (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml soluție injectabilă
Un flacon de 1,7 ml conține 153 mg de teclistamab (90 mg/ml).

Teclistamab este un anticorp bispecific umanizat al imunoglobulinei G4-prolină, alanină, alanină (IgG4-PAA) direcționat împotriva antigenului de maturare a celulelor B (BCMA) și a receptorilor CD3, produs într-o linie de celule de mamifere (ovar de hamster chinezesc [COH]), prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluția este incoloră spre galben deschis, cu un pH de 5,2 și osmolaritate de aproximativ 296 mOsm/l (10 mg/ml soluție injectabilă) și de aproximativ 357 mOsm/l (90 mg/ml soluție injectabilă).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

TECVAYLI este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și care au înregistrat progresia bolii sub ultima schemă terapeutică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu TECVAYLI trebuie inițiat sub îndrumarea și supervizarea unui profesionist din domeniul sănătății care are experiență în tratamentul mielomului multiplu.

TECVAYLI trebuie administrat de către un profesionist în domeniul sănătății alături de personal medical instruit și echipamente medicale adecvate pentru gestionarea reacțiilor grave, inclusiv sindromul de eliberare de citokine (CRS) (vezi pct. 4.4).

Doze

Medicamentele de administrat înaintea tratamentului trebuie administrate înaintea fiecărei doze de TECVAYLI din schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei (vezi mai jos).

Schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei de TECVAYLI nu trebuie administrată pacienților cu infecție activă (vezi Tabelul 3 și secțiunea 4.4).

Schema de administrare recomandată

Schema de administrare recomandată pentru TECVAYLI este indicată în Tabelul 1. Dozele recomandate de TECVAYLI sunt de 1,5 mg/kg, administrate sub formă de injecție subcutanată (SC) săptămânal, precedate de doze preliminare de 0,06 mg/kg și 0,3 mg/kg. Reducerea frecvenței administrării la 1,5 mg/kg subcutanat la fiecare două săptămâni poate fi luată în considerare la pacienții care au avut un răspuns complet sau mai bun pentru o perioadă de minimum 6 luni (vezi pct. 5.1.)

Tratamentul cu TECVAYLI trebuie inițiat conform schemei de administrare cu creșterea progresivă a dozei din Tabelul 1 pentru a reduce incidența și gravitatea sindromului de eliberare de citokine. Datorită riscului apariției sindromului de eliberare de citokine, pacienții trebuie îndrumați să rămână în apropierea unității medicale și trebuie monitorizate semnele și simptomele zilnic timp de 48 de ore după administrarea tuturor dozelor din schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei pentru TECVAYLI (vezi pct. 4.4).

Nerespectarea dozelor recomandate sau a schemei de administrare pentru începerea tratamentului sau reînceperea tratamentului după întârzierea administrării dozelor poate duce la o frecvență și gravitate mai accentuate a reacțiilor adverse aferente mecanismului de acțiune, în special a sindromului de eliberare de citokine (vezi pct. 4.4).

Tabelul 1: Schema de administrare TECVAYLI

Schema de administrare	Ziua	Doza^a	
Toți pacienții			
Schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei^b	Ziua 1	Doza progresivă 1	doză unică 0,06 mg/kg subcutanat
	Ziua 3 ^c	Doza progresivă 2	doză unică 0,3 mg/kg subcutanat
	Ziua 5 ^d	Prima doză de menținere	doză unică 1,5 mg/kg subcutanat
Schema de administrare săptămânală^b	La o săptămână după prima doză de menținere și ulterior săptămânal ^e	Următoarele doze de menținere	1,5 mg/kg o dată pe săptămână subcutanat
Pacienții care au un răspuns complet sau mai bun pentru o perioadă de minimum 6 luni			
Schema de administrare bi-săptămânală (la fiecare două săptămâni)^b	Luați în considerare reducerea frecvenței administrării la 1,5 mg/kg subcutanat la fiecare două săptămâni		

^a Dozele se bazează pe greutatea corporală și trebuie administrate subcutanat.

^b Consultați Tabelul 2 pentru recomandări privind reînceperea tratamentului cu TECVAYLI după întârzierea administrării dozelor.

^c Doza progresivă 2 poate fi administrată între două până la șapte zile după Doza progresivă 1.

^d Prima doză de menținere poate fi administrată între două până la șapte zile după Doza progresivă 2. Aceasta este prima doză completă de menținere (1,5 mg/kg).

^e Păstrați minim cinci zile între dozele săptămânale de menținere.

Durata tratamentului

Pacienții trebuie tratați cu TECVAYLI până la o evoluție a bolii sau până se atinge un nivel inacceptabil al toxicității.

Medicamente de administrat înainte tratamentului

Următoarele medicamente trebuie administrate cu 1 până la 3 ore înainte fiecărei doze de TECVAYLI din schema de administrare, cu creșterea progresivă a dozei (vezi Tabelul 1) pentru a reduce riscul de apariție a sindromului de eliberare de citokine (vezi pct. 4.4 și 4.8).

- Corticosteroizi (dexametazonă 16 mg administrată oral sau intravenos)
- Antihistaminice (difenhidramină 50 mg sau echivalent, administrată oral sau intravenos)
- Antipiretice (acetaminofen 650 până la 1000 mg sau echivalent administrat oral sau intravenos)

Administrarea medicamentelor anterior administrării tratamentului poate fi de asemenea necesară anterior administrării dozelor ulterioare de TECVAYLI pentru următorii pacienți:

- Pacienții care repetă administrarea dozelor din schema de administrare a dozelor preliminare mărite de TECVAYLI datorită întârzierilor în administrarea dozelor (Tabelul 2) sau
- Pacienții care au prezentat CRS după administrarea dozei anterioare (Tabelul 3).

Prevenirea reactivării herpes zoster

Înainte de începerea tratamentului cu TECVAYLI, trebuie luată în calcul profilaxia antivirală pentru prevenirea reactivării herpes zoster, conform reglementărilor locale.

Reînceperea tratamentului cu TECVAYLI după întârzierea administrării dozelor

Dacă o doză de TECVAYLI este întârziată, tratamentul trebuie reînceput în funcție de recomandările enumerate în Tabelul 2 și reluată schema corespunzătoare de administrare a TECVAYLI (vezi Tabelul 1). Medicamentele de administrat anterior tratamentului trebuie administrate conform indicațiilor din Tabelul 2. Pacienții trebuie monitorizați corespunzător (vezi pct. 4.2).

Tabelul 2: Recomandări pentru începerea tratamentului cu TECVAYLI după întârzierea dozelor

Ultima doză administrată	Durata întârzierii de la ultima doză administrată	Acțiune
Doza progresivă 1	Mai mult de 7 zile	Reîncepeți schema de administrare a tratamentului cu creșterea progresivă a dozei de TECVAYLI cu Doza progresivă 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Doza progresivă 2	8 zile până la 28 de zile	Repetăți Doza progresivă 2 (0,3 mg/kg) ^a și continuați schema de administrare a dozelor TECVAYLI.
	Mai mult de 28 de zile	Reîncepeți schema de administrare a tratamentului cu creșterea progresivă a dozei de TECVAYLI cu Doza progresivă 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Oricare doze de menținere	8 zile până la 28 de zile	Continuați TECVAYLI la ultima doză de menținere și schemă de administrare
	Mai mult de 28 de zile	Reîncepeți schema de administrare a tratamentului cu creșterea progresivă a dozei de TECVAYLI cu Doza progresivă 1 (0,06 mg/kg) ^a .

^a Medicamentele de administrat înaintea tratamentului trebuie administrate înainte de TECVAYLI, iar pacienții trebuie monitorizați corespunzător.

Modificările dozelor

Tratamentul cu TECVAYLI trebuie inițiat conform schemei de administrare cu creșterea progresivă a dozei din Tabelul 1.

Nu este recomandată reducerea dozelor de TECVAYLI.

Poate fi necesară întârzierea administrării dozelor pentru a gestiona nivelurile de toxicitate legate de TECVAYLI (vezi pct. 4.4). Recomandările privind reînceperea tratamentului cu TECVAYLI după întârzierea administrării unei doze sunt incluse în Tabelul 2.

Acțiunile recomandate după apariția reacțiilor adverse ca urmare a administrării TECVAYLI sunt enumerate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Acțiunile recomandate după apariția reacțiilor adverse ca urmare a administrării TECVAYLI

Reacții adverse	Grad	Acțiuni
Sindromul de eliberare de citokine ^a (vezi pct. 4.4)	Gradul 1 <ul style="list-style-type: none"> • Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Oprți administrarea TECVAYLI până când reacția adversă dispăre. • Consultați Tabelul 4 pentru managementul sindromului de eliberare de citokine. • Administrați medicamentele care se administrează anterior tratamentului înainte următoarei doze de TECVAYLI.
	Gradul 2 <ul style="list-style-type: none"> • Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ însoțită fie de: <ul style="list-style-type: none"> • hipotensiune arterială care răspunde la administrarea de lichide și nu necesită administrarea de vasopresoare • necesar de oxigen cu flux scăzut prin canulă nazală^c sau balon de ventilare 	<ul style="list-style-type: none"> • Oprți administrarea TECVAYLI până când reacția adversă dispăre. • Consultați Tabelul 4 pentru managementul sindromului de eliberare de citokine. • Administrați medicamentele care se administrează anterior tratamentului înainte următoarei doze de TECVAYLI.
	Gradul 3 (Durată: mai puțin de 48 de ore) <ul style="list-style-type: none"> • Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ însoțită fie de: <ul style="list-style-type: none"> • hipotensiune arterială care necesită utilizarea unui vasopresor cu sau fără vasopresină, sau • necesar de oxigen flux scăzut prin canulă nazală^c, mască facială, mască fără aerisire sau mască Venturi 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizați zilnic pacientul timp de 48 de ore după următoarea doză de TECVAYLI. Solicitați pacienților să rămână în apropierea unei unități de asistență medicală pe durata monitorizării zilnice.

	<p>Gradul 3 (Recurent sau durată: mai mult de 48 de ore)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ însoțită fie de: <ul style="list-style-type: none"> • hipotensiune arterială care necesită utilizarea unui vasopresor cu sau fără vasopresină, sau • necesar de oxigen cu flux scăzut prin canulă nazală^c, mască facială, mască fără aerisire sau mască Venturi <p>Gradul 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ însoțită fie de: <ul style="list-style-type: none"> • hipotensiune arterială care necesită utilizarea mai multor vasopresoare (excluzând vasopresina), sau • necesar de oxigen cu presiune pozitivă (de exemplu, presiunea pozitivă continuă în căile respiratorii [CPAP], presiunea pozitivă în căile respiratorii pe două niveluri [BiPAP], intubarea și ventilarea mecanică). 	<ul style="list-style-type: none"> • Opriți definitiv tratamentul cu TECVAYLI. • Consultați Tabelul 4 pentru managementul sindromului de eliberare de citokine.
Sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (SNCESI) ^d (vezi pct. 4.4)	Gradul 1	<ul style="list-style-type: none"> • Opriți administrarea TECVAYLI până când reacția adversă dispare. • Consultați Tabelul 5 pentru managementul sindromului de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune.
	Gradul 2 Gradul 3 (prima apariție)	<ul style="list-style-type: none"> • Opriți administrarea TECVAYLI până când reacția adversă dispare. • Consultați Tabelul 5 pentru managementul sindromului de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune. • Monitorizați zilnic pacientul timp de 48 de ore după următoarea doză de TECVAYLI. Solicitați pacienților să rămână în apropierea unei unități de asistență medicală pe durata monitorizării zilnice.
	Gradul 3 (recurent) Gradul 4	<ul style="list-style-type: none"> • Opriți definitiv tratamentul cu TECVAYLI. • Consultați Tabelul 5 pentru managementul sindromului de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune.

Infecții (vezi pct. 4.4)	Toate gradele	<ul style="list-style-type: none"> Nu administrați schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei de TECVAYLI pacienților cu infecție activă. Administrarea schemei de administrare cu creșterea progresivă a dozei de TECVAYLI poate fi reluată după vindecarea infecției active.
	Gradul 3 Gradul 4	<ul style="list-style-type: none"> Amânați dozele ulterioare de menținere cu TECVAYLI (adică dozele administrate după schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei de TECVAYLI) până când infecția se ameliorează până la Gradul 2 sau mai mult.
Toxicități hematologice (vezi pct. 4.4 și 4.8)	Număr absolut de neutrofile mai mic de $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Amânați administrarea TECVAYLI până când numărul absolut de neutrofile este de $0,5 \times 10^9/l$ sau mai mare.
	Neutropenie febrilă	<ul style="list-style-type: none"> Amânați administrarea TECVAYLI până când numărul absolut de neutrofile este $1,0 \times 10^9/l$ sau mai mare, iar pacientul nu mai are febră.
	Valoarea hemoglobinei mai mică de 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> Amânați administrarea TECVAYLI până când hemoglobina este 8 g/dl sau mai mare.
	Numărul de trombocite este mai mic de 25.000/ μl Numărul de trombocite este între 25.000/ μl și 50.000/ μl , cu sângerare	<ul style="list-style-type: none"> Amânați administrarea TECVAYLI până când numărul de trombocite este de 25.000/μl sau mai mare și nu există semne de sângerare.
Alte reacții adverse (vezi pct. 4.8) ^e	Gradul 3 Gradul 4	<ul style="list-style-type: none"> Amânați administrarea TECVAYLI până când reacția adversă se ameliorează până la Gradul 2 sau mai mult.

^a În funcție de clasificarea CRS a Societății Americane pentru Transplant și Terapii Celulare (American Society for Transplantation and Cellular Therapy - ASTCT) (Lee et al 2019).

^b Atribuită CRS. Este posibil ca febra să nu fie întotdeauna prezentă concomitent cu hipotensiunea arterială sau hipoxia, deoarece poate fi mascată de intervenții precum administrarea de antipiretice sau terapie cu anticitokine (de exemplu, tocilizumab sau corticosteroizi).

^c Fluxul redus prin canula nazală este de ≤ 6 l/minut, fluxul crescut prin canula nazală este > 6 l/minut.

^d În funcție de clasificarea ASTCT pentru SNCESI.

^e În funcție de Criteriile de Terminologie Comună pentru Reacții Adverse ale Institutului Național pentru Cancer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events - NCI-CTCAE), Versiunea 4.03.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Nu există date privind utilizarea relevantă a TECVAYLI la copii și adolescenți pentru tratamentul mielomului multiplu.

Vârșnici (65 de ani sau mai mult)

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

TECVAYLI este numai pentru administrare prin injecție subcutanată.

Pentru instrucțiuni referitoare la manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului trebuie înregistrate cu atenție.

Sindromul de eliberare de citokine (CRS)

Sindromul de eliberare de citokine, inclusiv evenimente letale sau care pun viața în pericol, poate apărea la pacienții cărora li se administrează TECVAYLI.

Semnele și simptomele clinice de CRS pot include, fără a se limita la, febră, hipoxie, frisoane, hipotensiune arterială, tahicardie, cefalee și valori serice crescute ale enzimelor hepatice. Complicațiile cu potențial letal ale CRS pot include disfuncție cardiacă, sindromul tulburării respiratorii la adulți, toxicitate neurologică, insuficiență renală și/sau hepatică și coagulare intravasculară diseminată (CID).

Tratamentul trebuie inițiat în conformitate cu schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei de TECVAYLI pentru a reduce riscul de CRS. Medicamentele de administrat înaintea tratamentului (corticosteroizi, antihistaminice și antipiretice) trebuie administrate înaintea fiecărei doze de TECVAYLI din schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei pentru a reduce riscul de CRS (vezi pct. 4.2).

Următoarele categorii de pacienți trebuie instruiți să rămână în apropierea unității medicale și semnele și simptomele de CRS sau SNCESI ale pacienților trebuie monitorizate zilnic timp de 48 de ore:

- Pacienții cărora li se administrează orice doză din schema de administrare a dozelor preliminare crescute de TECVAYLI (pentru CRS).
- Pacienții cărora li se administrează TECVAYLI după CRS de Grad 2 sau mai ridicat

În cazul pacienților care prezintă CRS după doza anterioară, medicamentele de administrat înaintea tratamentului trebuie administrate înaintea următoarei doze de TECVAYLI.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul apariției unor semne sau simptome de CRS. Pacienții trebuie imediat evaluați în vederea spitalizării după apariția primelor semne de CRS. Trebuie instituit tratament de susținere a funcțiilor vitale, tocilizumab și/sau corticosteroizi, în funcție de severitate, conform indicațiilor din Tabelul 4 de mai jos. Utilizarea factorilor de creștere a mielinei, în special a factorului de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage (GM-CSF), pot agrava simptomele CRS și trebuie evitate în timpul CRS. Tratamentul cu TECVAYLI trebuie amânat până la vindecarea CRS conform indicațiilor din Tabelul 3 (vezi pct. 4.2).

Abordarea terapeutică a sindromului de eliberare de citokine

CRS trebuie identificat pe baza simptomelor clinice. Pacienții trebuie evaluați și tratați pentru alte cauze ale febrei, hipoxiei și hipotensiunii.

Dacă există suspiciunea de CRS, TECVAYLI trebuie amânat până la vindecarea reacțiilor adverse (vezi Tabelul 3). CRS trebuie gestionat conform recomandărilor din Tabelul 4. Terapia de susținere pentru CRS (inclusiv, dar fără a se limita la agenți antipiretici, susținere cu lichide administrate intravenos, vasopresoare, administrare suplimentară de oxigen, etc.) trebuie administrată în mod corespunzător. Trebuie luată în calcul efectuarea unor analize de laborator pentru monitorizarea coagulării intravasculare diseminate (CID), a parametrilor hematologici, precum și a funcțiilor pulmonară, cardiacă, renală și hepatică.

Tabelul 4: Recomandări pentru abordarea terapeutică a sindromului de eliberare de citokine utilizând tocilizumab și corticosteroizi

Grad ^c	Simptome la prezentarea la unitatea medicală	Tocilizumab ^a	Corticosteroizi ^b
Gradul 1	Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}^c$	Poate fi luat în considerare	Nu este cazul
Gradul 2	Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}^c$ însoțită fie de: <ul style="list-style-type: none"> hipotensiune arterială care răspunde la administrarea de lichide și nu necesită administrarea de vasopresoare necesar de oxigen cu flux scăzut prin canulă nazală^d sau balon de ventilare 	Se administrează tocilizumab ^b 8 mg/kg intravenos la interval de 1 oră (a nu se depăși doza de 800 mg). Dacă pacientul nu răspunde la administrarea intravenoasă de lichide sau la creșterea suplimentară a aportului de oxigen, se repetă administrarea de tocilizumab la interval de 8 ore, după cum este necesar. Se limitează administrarea la maximum 3 doze în decurs de 24 de ore; numărul maxim total de doze este 4.	Dacă nu există nicio îmbunătățire în termen de 24 de ore de la inițierea tratamentului cu tocilizumab, se administrează intravenos metilprednisolon 1 mg/kg de două ori pe zi sau echivalentul de dexametazonă 10 mg administrată intravenos la interval de 6 ore. Se continuă administrarea de corticosteroizi până când evenimentul ajunge la Gradul 1 sau mai puțin și apoi se va reduce doza treptat, în decurs de 3 zile.

Gradul 3	<p>Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$ însoțită fie de:</p> <ul style="list-style-type: none"> hipotensiune arterială care necesită utilizarea unui vasopresor, cu sau fără vasopresină, sau necesar de oxigen cu flux crescut prin canulă nazală^d, mască facială, mască fără aerisire sau mască Venturi 	<p>Se administrează tocilizumab 8 mg/kg intravenos la interval de 1 oră (a nu se depăși doza de 800 mg).</p> <p>Dacă pacientul nu răspunde la administrarea intravenoasă de lichide sau la creșterea suplimentară a aportului de oxigen, se repetă administrarea de tocilizumab la interval de 8 ore, după cum este necesar.</p> <p>Se limitează administrarea la 3 doze în decurs de 24 de ore; numărul maxim total de doze este 4.</p>	<p>Dacă nu se ameliorează, se administrează intravenos metilprednisolon 1 mg/kg de două ori pe zi sau echivalentul de dexametazonă 10 mg administrată intravenos la interval de 6 ore.</p> <p>Se continuă administrarea de corticosteroizi până când evenimentul ajunge la Gradul 1 sau mai puțin și apoi se reduce doza treptat, în decurs de 3 zile.</p>
Gradul 4	<p>Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$ însoțită fie de:</p> <ul style="list-style-type: none"> hipotensiune arterială care necesită utilizarea mai multor vasopresoare (fără vasopresină), sau necesar de oxigen cu presiune pozitivă (de exemplu, presiunea pozitivă continuă în căile respiratorii [CPAP], presiunea pozitivă în căile respiratorii pe două niveluri [BiPAP], intubarea și ventilarea mecanică) 	<p>Se administrează tocilizumab 8 mg/kg intravenos la interval de 1 oră (a nu se depăși doza de 800 mg).</p> <p>Dacă pacientul nu răspunde la administrarea intravenoasă de lichide sau la creșterea suplimentară a aportului de oxigen, se repetă administrarea de tocilizumab la interval de 8 ore, după cum este necesar.</p> <p>Se limitează administrarea la 3 doze în decurs de 24 de ore; numărul maxim total de doze este 4.</p>	<p>La fel ca mai sus sau se administrează intravenos metilprednisolon 1000 mg pe zi, timp de 3 zile, la aprecierea medicului.</p> <p>Dacă nu se ameliorează sau dacă starea se agravează, se ia în considerare administrarea de imunosupresoare^b.</p>

^a Pentru mai multe detalii, consultați informațiile de prescriere pentru tocilizumab.

^b Tratați CRS fără reacție conform ghidurilor instituționale.

^c Atribuită CRS. Este posibil ca febra să nu apară concomitent cu hipotensiunea arterială sau hipoxia, deoarece poate fi mascată de intervenții, precum terapia cu antipiretice sau anticitokine (de exemplu, tocilizumab sau corticosteroizi).

^d Canula nazală cu flux redus are un debit ≤ 6 l/min, iar canula nazală cu flux ridicat are un debit >6 l/min.

^e În funcție de clasificarea CRS a ASTCT (Lee et al 2019).

Toxicități neurologice, inclusiv SNCESI

Toxicități neurologice, inclusiv Sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (SNCESI), au apărut după tratamentul cu TECVAYLI și pot fi grave sau pot pune viața în pericol.

În timpul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor sau simptomelor de toxicitate neurologică și tratați cu promptitudine.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul apariției unor semne sau simptome de toxicitate neurologică. Pacienții trebuie evaluați și tratați în funcție de gravitate imediat după apariția primelor semne de toxicitate neurologică, inclusiv SNCESI. Pacienții care prezintă SNCESI de gradul 2 sau mai mare sau la prima apariție a SNCESI de gradul 3 cu doza anterioară de TECVAYLI trebuie instruiți să rămână în apropierea unei unități de asistență medicală și monitorizați pentru semne și simptome zilnic timp de 48 de ore.

Pentru SNCESI și alte toxicități neurologice, tratamentul cu TECVAYLI trebuie întrerupt, așa cum este indicat în Tabelul 3 (vezi pct. 4.2).

Datorită posibilității de apariție a SNCESI, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje în timpul administrării schemei de administrare cu creșterea progresivă a dozei de TECVAYLI și timp de 48 de ore după finalizarea administrării schemei de administrare cu creșterea progresivă a dozei de TECVAYLI, precum și în cazul debutului oricăror simptome neurologice (vezi pct. 4.7).

Abordarea terapeutică a toxicității neurologice

La primele semne de toxicitate neurologică, inclusiv SNCESI, trebuie luată în calcul realizarea unei evaluări neurologice. Trebuie eliminate alte cauze ale simptomelor neurologice. TECVAYLI trebuie amânat până la vindecarea reacției adverse (vezi Tabelul 3). În cazul toxicităților neurologice grave sau care pun în pericol viața, pacientul trebuie să primească asistență medicală intensivă și terapie de susținere. Abordarea terapeutică generală pentru toxicitatea neurologică (de exemplu, SNCESI cu sau fără CRS concomitent) este rezumat în Tabelul 5.

Tabelul 5: Ghid de abordare terapeutică a sindromului de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (SNCESI)

Grad	Simptome la prezentarea la unitatea medicală^a	Cu CRS concomitent	Fără CRS concomitent
Gradul 1	Scor ECI 7-9 ^b Sau nivel scăzut de conștiență ^c : trezire spontană.	Abordarea terapeutică a CRS conform Tabelului 4.	Se monitorizează simptomele neurologice și se va lua în considerare realizarea unui consult neurologic și a unei evaluări neurologice, la aprecierea medicului.
		Se vor lua în considerare medicamentele non-sedative, anti-convulsive (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor.	

Gradul 2	<p>Scor ECI 3-6^b</p> <p>Sau nivel scăzut de conștiență^c: trezire la auzul vocii.</p>	<p>Se administrează tocilizumab conform Tabelului 4 pentru abordarea terapeutică a CRS. Dacă nu se ameliorează după inițierea tratamentului cu tocilizumab, se administrează dexametazonă^d 10 mg intravenos la fiecare 6 ore, dacă nu sunt administrați deja alți corticosteroizi. Se continuă administrarea dexametazonei până când se ajunge la Gradul 1 sau mai puțin și apoi se reduce progresiv doza administrată.</p>	<p>Se administrează dexametazonă^d 10 mg intravenos la fiecare 6 ore.</p> <p>Se continuă administrarea dexametazonei până când se ajunge la Gradul 1 sau mai puțin și apoi se reduce progresiv doza administrată.</p>
		<p>Se vor lua în considerare medicamentele non-sedative, anti-convulsive (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. Se vor lua în considerare consultul neurologic și consultarea altor specialiști pentru evaluări suplimentare, după caz.</p>	
Gradul 3	<p>Scor ECI 0-2^b</p> <p>Sau nivel scăzut de conștiență^c: trezire doar la stimuli tactili sau după convulsii^c, fie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • orice convulsie cu manifestare clinică, focală sau generalizată care se ameliorează rapid, sau • atac de apoplexie non-convulsiv pe electroencefalogramă (EEG) care se ameliorează prin intervenție, fie presiune intracraniană crescută: edem focal/local vizibil la neuroimagnostică^c. 	<p>Se administrează tocilizumab conform Tabelului 4 pentru abordarea terapeutică a CRS. Suplimentar, se administrează dexametazonă^d 10 mg intravenos odată cu prima doză de tocilizumab și se repetă doza la fiecare 6 ore. Se continuă administrarea dexametazonei până când se ajunge la Gradul 1 sau mai puțin și apoi se reduce progresiv doza administrată.</p>	<p>Se administrează dexametazonă^d 10 mg intravenos la fiecare 6 ore.</p> <p>Se continuă administrarea dexametazonei până când se ajunge la Gradul 1 sau mai puțin și apoi se reduce progresiv doza administrată.</p>
		<p>Se vor lua în considerare medicamentele non-sedative, anti-convulsive (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. Se vor lua în considerare consultul neurologic și consultarea altor specialiști pentru evaluări suplimentare, după caz.</p>	

Gradul 4	<p>Scor ECI 0^b</p> <p>Sau nivel scăzut de conștientă, fie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacientul nu poate fi stimulat sau necesită o stimulare tactilă viguroasă sau repetitivă, sau • stupoare sau comă, <p>sau convulsii^c, fie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsii prelungite (>5 minute) care pot pune viața în pericol, sau • convulsii repetitive cu manifestare clinică sau electrică, fără revenire la starea inițială între convulsii, <p>sau rezultate motorii^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deficit motoriu focal cum ar fi hemipareza sau parapareza, <p>Fie presiune intracraniană crescută/edem cerebral^c, cu semne/simptome precum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edem cerebral difuz la investigația neuroimagistică sau • postură de decerebrare sau decorticalizare sau • paralizie a nervului cranian VI sau • edem papilar sau • triada Cushing 	<p>Se administrează tocilizumab conform Tabelului 4 pentru abordarea terapeutică a CRS.</p> <p>Se procedează ca mai sus sau se va lua în considerare administrarea de metilprednisolon 1000 mg i.v. pe zi, împreună cu prima doză de tocilizumab și se continuă cu metilprednisolon 1000 mg i.v. pe zi timp de 2 sau mai mult.</p> <p>Se vor lua în considerare medicamentele non-sedative, anti-convulsive (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. Se vor lua în considerare consultul neurologic și consultarea altor specialiști pentru evaluări suplimentare, după caz. În cazul hipertensiunii craniene/edemului cerebral, consultați ghidurile instituționale pentru abordarea terapeutică.</p>	<p>Se procedează ca mai sus sau se va lua în considerare administrarea de metilprednisolon 1000 mg i.v. pe zi, timp de 3 zile; dacă se ameliorează, se procedează ca mai sus.</p>
----------	--	---	---

^a Abordarea terapeutică este determinată de cel mai grav eveniment, care nu poate fi atribuit niciunei alte cauze.

^b Dacă pacientul poate fi stimulat și se poate efectua Evaluarea encefalopatiei asociate cu celulele efectoare imune (ECI), se vor evalua: **Orientarea** (orientarea față de an, lună, oraș, spital = 4 puncte); **Numire** (numește 3 obiecte, de exemplu, arată spre ceas, stilou, buton = 3 puncte); **Urmarea comenzilor** (de exemplu, „Arată-mi 2 degete” sau „Închide ochii și scoate limba” = 1 punct); **Scriere** (capacitatea de a scrie o propoziție standard = 1 punct) și **Atenție** (numără în ordine descrescătoare din zece în zece de la 100 = 1 punct). Dacă pacientul nu poate fi stimulat nu este apt să efectueze evaluarea ECI (SNCESI de gradul 4) = 0 puncte.

^c Nu poate fi atribuit(ă) niciunei alte cauze.

^d Toate referințele la administrarea dexametazonei înseamnă dexametazonă sau echivalent.

Infecții

Infecții grave, infecții care pun viața în pericol sau infecții letale, au apărut la pacienți după administrarea TECVAYLI (vezi pct. 4.8). Au avut loc infecții virale noi sau reactivate în timpul tratamentului cu TECVAYLI.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) a apărut, de asemenea, în timpul tratamentului cu TECVAYLI.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de infecție înainte de tratamentul și în timpul tratamentului cu TECVAYLI și trebuie tratați în mod corespunzător. Trebuie administrate antibiotice în scop profilactic în conformitate cu recomandările standard.

Schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei de TECVAYLI nu trebuie administrată pacienților cu infecție activă clinic. Pentru dozele ulterioare, administrarea TECVAYLI trebuie amânată conform indicațiilor din Tabelul 3 (vezi pct. 4.2).

Reactivarea virusului hepatitic B

Reactivarea virusului hepatitic B, în unele cazuri conducând la hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces, poate apărea la pacienții cărora li se administrează medicamente direcționate împotriva celulelor B.

Pacienții aflați în evidență cu serologie pozitivă HBV trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor clinice și de laborator ale reactivării HBV în timp ce primesc TECVAYLI, precum și pentru cel puțin șase luni de la sfârșitul tratamentului cu TECVAYLI.

La pacienții care prezintă reactivarea HBV în timpul tratamentului cu TECVAYLI, tratamentul cu TECVAYLI trebuie oprit conform indicațiilor din Tabelul 3 și gestionați conform reglementărilor locale (vezi pct. 4.2).

Hipogamaglobulinemie

Hipogamaglobulinemia a fost raportată la pacienții care primesc TECVAYLI (vezi pct. 4.8).

Valorile imunoglobulinei trebuie monitorizate în timpul tratamentului cu TECVAYLI. La 39% dintre pacienți a fost utilizat tratamentul intravenos sau subcutanat cu imunoglobuline. Pacienții trebuie tratați conform ghidurilor standard, inclusiv prin precauții cu privire la infecții, administrarea profilactică de medicamente antibiotice sau antivirale și administrarea de substituiți ai imunoglobulinei.

Vaccinuri

Răspunsul imun la vaccinuri poate fi redus în timpul administrării TECVAYLI.

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virusuri vii în timpul tratamentului sau după tratamentul cu TECVAYLI nu a fost studiată. Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii nu este recomandată timp de cel puțin 4 săptămâni anterior începerii tratamentului, în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după finalizarea tratamentului.

Neutropenie

Neutropenia și neutropenia febrilă au fost raportate la pacienții care au primit TECVAYLI (vezi pct. 4.8).

Hemoleucograma completă trebuie monitorizată la momentul inițial și periodic în timpul tratamentului. Asistența medicală de susținere trebuie furnizată conform ghidurilor locale.

Pacienții cu neutropenie trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de infecție.

Tratamentul cu TECVAYLI trebuie oprit conform indicațiilor din Tabelul 3 (vezi pct. 4.2).

Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu TECVAYLI.

Eliberarea inițială de citokine asociată inițierii tratamentului cu TECVAYLI poate suprima enzimele CYP450. Cel mai ridicat risc de interacțiune este anticipat a apărea de la inițierea schemei de tratament cu creșterea progresivă a dozei de TECVAYLI până la 7 zile după prima doză de menținere sau în timpul unui eveniment CRS. În această perioadă de timp, toxicitatea sau concentrațiile de medicament (de exemplu, ciclosporine) trebuie monitorizate la pacienții care primesc substraturi concomitente CYP450 cu indice terapeutic îngust. Doza de medicament administrat concomitent trebuie ajustată după necesitate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Înainte de inițierea tratamentului cu TECVAYLI, trebuie verificată prezența sarcinii la femeile cu potențial fertil.

Femeile cu potențial fertil ar trebui să utilizeze o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului și timp de cinci luni după doza finală de TECVAYLI. În cadrul studiilor clinice, pacienții bărbați cu o parteneră de sex feminin cu potențial fertil au utilizat o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului și timp de trei luni după ultima doză de teclistamab.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea teclistamab la femeile gravide și nici date de la animale pentru evaluarea riscurilor asociate teclistamab în sarcină. Se știe faptul că anticorpii umani IgG traversează placentă după primul trimestru de sarcină. Prin urmare, teclistamab, un anticorp umanizat pe bază de IgG4, are potențialul de a fi transmis de la mamă la fătul aflat în curs de dezvoltare. TECVAYLI nu este recomandat femeilor însărcinate. TECVAYLI este asociat cu hipogamaglobulinemie, prin urmare trebuie luată în considerare evaluarea nivelurilor imunoglobulinei la copiii nou-născuți ai mamelor tratate cu TECVAYLI.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă teclistamab se excretă în laptele uman sau animal, dacă afectează sugarii alăptați sau producția de lapte. Datorită potențialului apariției reacțiilor adverse grave datorate TECVAYLI la sugarii alăptați, pacientele trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu TECVAYLI și timp de cel puțin cinci luni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul teclistamab asupra fertilității. Efectele teclistamab asupra fertilității masculine și feminine nu au fost evaluate în studii pe animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TECVAYLI are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Din cauza potențialului de apariție a SNCESI, pacienții cărora li se administrează TECVAYLI sunt expuși riscului de scădere a nivelului de conștiență (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie instruiți să evite să conducă vehicule și să folosească utilaje grele sau potențial periculoase în timpul administrării și timp de 48 de ore după finalizarea administrării schemei de administrare cu creșterea progresivă a dozei de TECVAYLI, precum și în cazul debutului oricăror simptome neurologice (Tabelul 1) (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad la pacienți au fost hipogamaglobulinemie (75%), sindromul de eliberare de citokine (72%), neutropenie (71%), anemie (55%), dureri musculoscheletale (52%), fatigabilitate (41%), trombocitopenie (40%), reacții la locul injecției (38%), infecția tractului respirator superior (37%), limfopenie (35%), diaree (28%), pneumonie (28%), greață (27%), pirexie (27%), cefalee (24%), tuse (24%), constipație (21%) și durere (21%).

Reacțiile adverse grave au fost raportate la 65% dintre pacienții care au primit TECVAYLI, inclusiv pneumonie (16%), COVID-19 (15%), sindromul de eliberare de citokine (8%), sepsis (7%), pirexie (5%), durere musculoscheletală (5%), insuficiență renală acută (4,8%), diaree (3,0%), celulită (2,4%), hipoxie (2,4%), neutropenie febrilă (2,4%) și encefalopatie (2,4%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Datele privind siguranța TECVAYLI au fost evaluate în MajesTEC-1, care a inclus 165 de pacienți adulți cu mielom multiplu care au primit schema recomandată de administrare a TECVAYLI ca monoterapie. Durata mediană a tratamentului cu TECVAYLI a fost de 8,5 (Interval: 0,2 până la 24,4) luni.

Tabelul 6 prezintă reacțiile adverse raportate la pacienții care au primit TECVAYLI. Datele de siguranță ale TECVAYLI au fost, de asemenea, evaluate la toți pacienții tratați (N=302), fără a fi identificate reacții adverse suplimentare.

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate mai jos în funcție de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 6: Reacții adverse la pacienții cu mielom multiplu tratați cu TECVAYLI în MajesTEC-1 cu doza recomandată pentru utilizare în monoterapie

Aparate, sisteme, organe	Reacție adversă	Frecvență (Toate gradele)	N=165	
			n (%)	
			Orice grad	Grad 3 sau 4
Infecții și infestări	Pneumonie ¹	Foarte frecvente	46 (28%)	32 (19%)
	Sepsis ²	Frecvente	13 (7,9%)	11 (6,7%)
	COVID-19 ³	Foarte frecvente	30 (18%)	20 (12%)
	Infecție a tractului respirator superior ⁴	Foarte frecvente	61 (37%)	4 (2,4%)
	Celulită	Frecvente	7 (4,2%)	5 (3,0%)
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie	Foarte frecvente	117 (71%)	106 (64%)
	Neutropenie febrilă	Frecvente	6 (3,6%)	5 (3,0%)
	Trombocitopenie	Foarte frecvente	66 (40%)	35 (21%)
	Limfopenie	Foarte frecvente	57 (35%)	54 (33%)
	Anemie ⁵	Foarte frecvente	90 (55%)	61 (37%)
	Leucopenie	Foarte frecvente	29 (18%)	12 (7,3%)
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipofibrinogenemie	Frecvente	16 (9,7%)	2 (1,2%)
	Sindromul de eliberare de citokine	Foarte frecvente	119 (72%)	1 (0,6%)
	Hipogamaglobulinemie ⁶	Foarte frecvente	123 (75%)	3 (1,8%)

Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperamilazemie	Frecvente	6 (3,6%)	4 (2,4%)
	Hiperpotasemie	Frecvente	8 (4,8%)	2 (1,2%)
	Hipercalcemie	Foarte frecvente	19 (12%)	5 (3,0%)
	Hiponatremie	Frecvente	13 (7,9%)	8 (4,8%)
	Hipopotasemie	Foarte frecvente	23 (14%)	8 (4,8%)
	Hipocalcemie	Frecvente	12 (7,3%)	0
	Hipofosfatemie	Foarte frecvente	20 (12%)	10 (6,1%)
	Hipoalbuminemie	Frecvente	4 (2,4%)	1 (0,6%)
	Hipomagnezemie	Foarte frecvente	22 (13%)	0
	Apetit scăzut	Foarte frecvente	20 (12%)	1 (0,6%)
Tulburări ale sistemului nervos	Sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune	Frecvente	5 (3,0%)	0
	Encefalopatie ⁷	Frecvente	16 (9,7%)	0
	Neuropatie periferică ⁸	Foarte frecvente	26 (16%)	1 (0,6%)
	Cefalee	Foarte frecvente	39 (24%)	1 (0,6%)
Tulburări vasculare	Hemoragie ⁹	Foarte frecvente	20 (12%)	5 (3,0%)
	Hipertensiune arterială ¹⁰	Foarte frecvente	21 (13%)	9 (5,5%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Hipoxie	Frecvente	16 (9,7%)	6 (3,6%)
	Dispnee ¹¹	Foarte frecvente	22 (13%)	3 (1,8%)
	Tuse ¹²	Foarte frecvente	39 (24%)	0
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente	47 (28%)	6 (3,6%)
	Vărsături	Foarte frecvente	21 (13%)	1 (0,6%)
	Greață	Foarte frecvente	45 (27%)	1 (0,6%)
	Constipație	Foarte frecvente	34 (21%)	0
Tulburări musculoscheletale și ale țesutului conjunctiv	Durere musculoscheletală ¹³	Foarte frecvente	85 (52%)	14 (8,5%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Foarte frecvente	45 (27%)	1 (0,6%)
	Reacție la locul injectiei ¹⁴	Foarte frecvente	62 (38%)	1 (0,6%)
	Durere ¹⁵	Foarte frecvente	34 (21%)	3 (1,8%)
	Edem ¹⁶	Foarte frecvente	23 (14%)	0
	Fatigabilitate ¹⁷	Foarte frecvente	67 (41%)	5 (3,0%)
Investigații	Valoare crescută a creatininei din sânge	Frecvente	9 (5,5%)	0
	Creșterea valorii transaminazelor ¹⁸	Frecvente	16 (9,7%)	4 (2,4%)
	Valoare crescută a lipazei	Frecvente	10 (6,1%)	2 (1,2%)
	Valoare crescută a fosfatazei alcaline în sânge	Foarte frecvente	18 (11%)	3 (1,8%)
	Valoare crescută a gama-glutamyltransferazei	Frecvente	16 (9,7%)	5 (3,0%)
	Creșterea timpului de tromboplastină parțial activat	Frecvente	13 (7,9%)	2 (1,2%)
	Creșterea raportul internațional normalizat	Frecvente	10 (6,1%)	2 (1,2%)

Reacțiile adverse sunt codificate utilizând MedDRA, versiunea 24.0.

Notă: Rezultatul include diagnosticul de CRS și SNCESI; simptomele de CRS sau SNCESI sunt excluse.

- ¹ Pneumonia include pneumonia enterobacteriană, infecția căilor respiratorii inferioare, infecția virală a căilor respiratorii inferioare, pneumonia cu metapneumovirus, pneumonia cu Pneumocystis jirovecii, pneumonia, pneumonia adenovirală, pneumonia bacteriană, pneumonia klebsiella, pneumonia moraxella, pneumonia pneumococică, pneumonia pseudomonală, pneumonia cu virusul sincitial respirator, pneumonia stafilococică și pneumonia virală.
- ² Sepsis include bacteremia, sepsisul meningococic, sepsisul neutropenic, bacteremia pseudomonală, sepsisul pseudomonal, sepsisul și bacteremia cu stafilococ.
- ³ COVID-19 include COVID-19 fără simptome și COVID-19.
- ⁴ Infecția tractului respirator superior include bronșita, nazofaringita, faringita, infecția tractului respirator, infecția bacteriană a tractului respirator, rinita, infecția cu rinovirus, sinuzita, traheita, infecția căilor respiratorii superioară și infecția virală a căilor respiratorii superioare.
- ⁵ Anemia include anemia, deficitul de fier și anemia feriprivă.
- ⁶ Hipogamaglobulinemia include pacienții cu evenimente adverse de hipogamaglobulinemie, hipoglobulinemie, valoare scăzută a numărului de imunoglobuline și/sau pacienții cu valori de laborator ale IgG sub 500 mg/dl după tratamentul cu teclistamab.
- ⁷ Encefalopatia include starea de confuzie, nivelul scăzut de conștiență, letargia, afectarea memoriei și somnolența.
- ⁸ Neuropatia periferică include disestezia, hipoestezia, hipoestezia orală, neuralgia, parestezia, parestezia orală, neuropatia senzorială periferică și sciatica.
- ⁹ Hemoragia include hemoragia conjunctivă, epistaxisul, hematumul, hematuria, hemoperitoneu, hemoragia hemoroidală, hemoragia gastro-intestinală inferioară, melena, hemoragia la nivelul gurii și hematumul subdural.
- ¹⁰ Hipertensiunea include hipertensiunea esențială și hipertensiunea.
- ¹¹ Dispneea include insuficiența respiratorie acută, dispneea și dispneea la efort.
- ¹² Tusea include tusea alergică, tusea, tusea productivă și sindromul de tuse al căilor respiratorii superioare.
- ¹³ Durerea musculoscheletală include artralgia, durerea de spate, durerea de oase, durerea musculoscheletală în piept, durerea musculoscheletală, mialgia, durerea de gât și durerea la nivelul extremităților.
- ¹⁴ Reacțiile la nivelul locului injecției includ contuziile la locul injecției, celulita la locul injecției, disconfortul la locul injecției, eritemul la locul injecției, hematumul la locul injecției, întărirea locului injecției, inflamația locului injecției, edem la locul injecției, prurit la locul injecției, erupție cutanată la locul injecției, reacții la locul injecției și umflarea locului injecției.
- ¹⁵ Durerea include durerea de ureche, durerea extremităților, durere în zona inghinală, durere în piept care nu este de origine cardiacă, durerea orofaringiană, durerea, durerea maxilarului, durerea de dinți și durerea la nivelul tumorii.
- ¹⁶ Edemul include edemul facial, supraîncărcarea cu fluide, edemul periferic și umflăturile periferice.
- ¹⁷ Fatigabilitatea include astenia, oboseala și starea de rău.
- ¹⁸ Creșterea transaminazelor include creșterea alanin- aminotransferazelor și creșterea aspartat-aminotransferazelor.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul de eliberare de citokine

În MajesTEC-1 (N=165), CRS a fost raportat la 72% dintre pacienți ca urmare a tratamentului cu TECVAYLI. O treime (33%) dintre pacienți au experimentat mai mult de un eveniment CRS. Majoritatea pacienților au experimentat CRS după Doza progresivă 1 (44%), Doza progresivă 2 (35%) sau după Doza inițială de menținere (24%). Mai puțin de 3% dintre pacienți au dezvoltat prima apariție a CRS după dozele ulterioare de TECVAYLI. Evenimentele CRS au fost de Gradul 1 (50%) și Gradul 2 (21%) sau Gradul 3 (0,6%). Perioada mediană până la debutul CRS a fost de 2 (interval: 1 până la 6) zile după cea mai recentă doză, cu o durată mediană de 2 (interval: 1 până la 9) zile.

Cele mai frecvente semne și simptome asociate CRS au fost febra (72%), hipoxia (13%), frisoanele (12%), hipotensiunea (12%), tahicardia sinusală (7%), cefaleea (7%) și nivelul crescut al enzimelor hepatice (creșterea nivelului aspartat- aminotransferazei și a alanin-aminotransferazei) (3,6% fiecare).

În studiul MajesTEC-1, tocilizumab, corticosteroizii și tocilizumab în asociere cu corticosteroizi au fost folosiți pentru a trata CRS în 32%, 11% și respectiv 3% din evenimentele de CRS.

Toxicități neurologice, inclusiv SNCESI

În studiul MajesTEC-1 (N=165), evenimentele de toxicitate neurologică au fost raportate la 15% dintre pacienții care au primit TECVAYLI. Evenimentele de toxicitate neurologică au fost de Gradul 1

(8,5%), Gradul 2 (5,5%) sau Gradul 4 (<1%). Evenimentul de toxicitate neurologică raportat cel mai frecvent a fost cefaleea (8%).

SNCESI, inclusiv de Grad 3 sau mai mare, a fost raportat în studiile clinice și în studiile de după punerea pe piață. Cele mai frecvent raportate manifestări clinice ale SNCESI au fost starea de confuzie, starea de conștiență scăzută, dezorientarea, disgrafia, afazia, apraxia și somnolența. Debutul toxicității neurologice poate apărea concomitent cu CRS, după ameliorarea CRS sau în absența CRS. Perioada de timp observată până la debutul SNCESI a variat în intervalul 0-21 de zile după cea mai recentă doză.

Imunogenitatea

Pacienții tratați cu monoterapie subcutanată cu teclistamab (N=238) în studiul MajesTEC-1 au fost evaluați din punct de vedere al anticorpilor la teclistamab utilizând un test imunologic pe bază de electrochemiluminiscentă. Un subiect (0,4%) a dezvoltat anticorpi neutralizanți cu titru scăzut la teclistamab.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Doza maximă tolerată de teclistamab nu a fost stabilită. În cadrul studiilor clinice s-au administrat doze de până la 6 mg/kg.

Tratament

În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea oricăror semne sau simptome de reacții adverse, iar tratamentul simptomatic adecvat trebuie început imediat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alți anticorpi monoclonali și conjugați anticorp medicament, codul ATC: L01FX24

Mecanism de acțiune

Teclistamab este un anticorp bispecific de dimensiune completă, IgG4-PAA, care țintește receptorul CD3 exprimat pe suprafața celulelor T și a antigenului de maturare a celulelor B (BCMA), care este exprimat pe suprafața celulelor maligne cu înveliș de tip B ale mielomului multiplu, precum și a celulelor B și celule plasmatice în stadiu tardiv. Cu ajutorul locurilor duble de legătură, teclistamab poate atrage celulele T CD3⁺ în apropierea celulelor BCMA⁺, ceea ce duce la activarea celulelor T și ulterior la liza și distrugerea celulelor BCMA⁺, comportament mediat de perforina secretată și de diferitele granzime depozitate în veziculele secretoare ale celulelor T citotoxice. Acest efect apare fără a ține seama de specificitatea celulelor T sau de sprijinul moleculelor de Clasa 1 din complexul major de histocompatibilitate (MHC) pe suprafața celulelor care prezintă antigen.

Efecte farmacodinamice

În prima lună de tratament au fost observate activarea celulelor T, redistribuirea celulelor T, reducerea celulelor B și inducerea de citokine serice.

În interval de o lună de tratament cu teclistamab, majoritatea respondenților au prezentat o reducere a BCMA solubil, iar o mai mare reducere a BCMA solubil a fost observată la subiecții care au avut un răspuns mai pronunțat la teclistamab.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea monoterapiei cu TECVAYLI a fost evaluată la pacienții cu mielom multiplu recidivat sau refractar într-un studiu cu un singur braț, în regim deschis, multicentric, de Fază 1/2 (MajesTEC-1). Studiul a inclus pacienți care au primit cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un inhibitor de proteazom, un agent imunomodulator și un anticorp monoclonal anti-CD38. Studiul a exclus pacienții care au avut un atac vascular cerebral sau convulsii în ultimele 6 luni și pacienții cu un scor de performanță la Grupul Estic pentru Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG PS) ≥ 2 , leucemie celulară plasmatică, afectare cunoscută activă a SNC sau semne clinice vizibile de afectare a meningelui ca urmare a mielomului multiplu sau istoric activ sau din evidențe de boală autoimună, cu excepția vitiligo, diabetului de tip 1 și a tiroiditei autoimune anterioare.

Pacienții au primit doze inițiale progresive de 0,06 mg/kg și 0,3 mg/kg de TECVAYLI administrat subcutanat, urmate de doza de menținere cu TECVAYLI 1,5 mg/kg, administrată subcutanat ulterior, o dată pe săptămână până la agravarea bolii sau până la atingerea unui nivel inacceptabil de toxicitate. Pacienții care au avut un răspuns complet sau mai bun pe o perioadă de minimum 6 luni au fost considerați eligibili pentru reducerea frecvenței administrării la 1,5 mg/kg subcutanat la fiecare două săptămâni până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile (vezi pct. 4.2). Durata mediană între Doza progresivă 1 și Doza progresivă 2 a fost de 2,9 (Interval: 2-7) zile. Durata mediană între Doza progresivă 2 și Doza inițială de menținere a fost de 3,1 (Interval: 2-9) zile. Pacienții au fost spitalizați pentru monitorizare timp de cel puțin 48 de ore după administrarea fiecărei doze din Schema de administrarea cu creșterea progresivă a dozei de TECVAYLI.

Populația de eficacitate a inclus 165 de pacienți. Vârsta mediană a fost de 64 (Interval: 33-84) de ani, 15% dintre subiecți având vârsta ≥ 75 de ani; 58% au fost de sex masculin; 81% au fost caucazieni, 13% au fost negri, 2% au fost asiatici. Conform Sistemului Internațional de Standardizare (ISS) la începutul studiului, 52% erau în Stadiul I, 35% în Stadiul II și 12% în Stadiul III. Caracteristici citogenetice de risc ridicat (prezența del(17p) t(4;14) or t(14; 16)) au fost prezente la 26% dintre pacienți. Șaptesprezece procente dintre pacienți au prezentat plasmacitom extramedular.

Durata mediană între diagnosticul inițial de mielom multiplu până la includerea în studiu a fost de 6 (Interval: 0,8-22,7) ani. Numărul median de terapii anterioare a fost de 5 (Interval: 2-14), 23% dintre pacienți primind 3 terapii anterioare. Optzeci și două de procente dintre pacienți au primit anterior transplant de celule stem autologe, iar 4,8% dintre pacienți au primit anterior transplant alogenic. Șaptezeci și opt de procente dintre pacienți au fost triplu-refractari (refractari la inhibitorul de proteazom, la un agent imunomodulator și la un anticorp monoclonal anti-CD38).

Rezultatele privind eficacitatea s-au bazat pe o rată globală de răspuns, conform evaluării Comitetului Independent de Revizuire (Independent Review Committee - IRC), cu utilizarea criteriilor din 2016 ale Grupului de lucru internațional privind mielomul (International Myeloma Working Group - IMWG) (vezi Tabelul 7).

Tabelul 7: Rezultate privind eficacitatea pentru studiul MajesTEC-1

	Toți pacienții tratați (N=165)
Rata răspunsului global (RRG: RCs, RC, RPFb, RP) n(%)	104 (63,0%)
ÎI 95% (%)	(55,2%, 70,4%)
Răspuns complet stringent (RCs)	54 (32,7%)
Răspuns complet (RC)	11 (6,7%)
Răspuns parțial foarte bun (RPFb)	32 (19,4%)
Răspuns parțial (RP)	7 (4,2%)
Durata răspunsului (DR) (luni)	
Număr de pacienți cu răspuns DR (luni): Mediană (ÎI 95%)	104 18,4 (14,9, NE) ¹
Interval de timp până la primul răspuns (luni)	
Număr de pacienți cu răspuns Mediană Interval	104 1,2 (0,2; 5,5)
Rata de negativitate MRD² la toți pacienții tratați, n (%) [N=165]	44 (26,7%)
ÎI 95% (%)	(20,1%, 34,1%)
Rata de negativitate MRD^{2,3} la pacienții care ating la RC sau RCs, n (%) [N=65]	30 (46,2%)
ÎI 95% (%)	(33,7%, 59,0%)

¹ NE=nu se poate estima

² Rata de negativitate MRD este definită ca proporția de participanți care au ajuns la stare MRD negativă (la 10^{-5}) la orice moment după doza inițială și înainte de boală progresivă (BP) sau terapie ulterioară anti-mielom.

³ Au fost luate în calcul doar evaluările MRD (prag de testare 10^{-5}) efectuate în interval de 3 luni de la atingerea RC/RCs până la deces/progresie/terapie ulterioară (exclusivă).

Durata mediană de răspuns după schimbarea schemei de administrare a fost 12,6 (interval: 1,0 până la 24,7) luni la pacienții care au trecut la schema de administrare de 1,5 mg/kg la fiecare două săptămâni.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu TECVAYLI la toate subgrupele de copii și adolescenți în mielomul multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Teclistamab a demonstrat o farmacocinetică aproximativ proporțională cu doza ca urmare a administrării subcutanate a unei doze cuprinse între 0,08 mg/kg și 3 mg/kg (de la 0,05 până la de 2,0 ori doza recomandată). Starea de echilibru a fost atinsă în procent de nouăzeci la sută după 12 doze săptămânale de menținere. Rata medie de acumulare între prima și cea de-a 13-a doză săptămânală de menținere cu teclistamab 1,5 mg/kg a fost de 4,2 ori mai mare pentru C_{max} , de 4,1 ori mai mare pentru $C_{reziduală}$ și de 5,3 ori mai mare pentru ASC_{tau} .

Concentrația maximă (C_{max}), concentrația reziduală ($C_{reziduală}$) și aria de sub curba concentrație-timp în intervalul dintre administrarea dozelor (ASC_{tau}) sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 8: Parametri farmacocinetici ai teclistamab pentru cea de-a 13-a doză săptămânală de menținere recomandată (1,5 mg/kg) la pacienții cu mielom multiplu recidivat sau refractar în MajesTEC-1

Parametru farmacocinetic	Teclistamab Medie Geometrică (CV%)
C_{max} (μg/ml)	23,8 (55%)
$C_{reziduală}$ (μg/ml)	21,1 (63%)
ASC_{tau} (μg·h/ml)	3838 (57%)

C_{max} = Concentrația serică maximă observată de teclistamab; $C_{reziduală}$ = Concentrația serică de teclistamab înainte de următoarea doză; CV = coeficient geometric de variație; ASC_{tau} = Aria de sub curba concentrație-timp în intervalul dintre administrarea dozelor.

Absorbție

Biodisponibilitatea medie a teclistamabului a fost de 72% atunci când a fost administrat subcutanat. Timpul median (intervalul) T_{max} al teclistamab după prima și cea de-a 13-a doză săptămânală de menținere a fost de 139 (19 până la 168) ore, respectiv 72 (24 până la 168) ore.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție a fost de 5,63 l (coeficient de variație 29% (CV)).

Eliminare

Eliminarea teclistamabului scade în timp, cu o reducere maximă medie (CV%) de la momentul inițial până la cea de-a 13-a doză săptămânală de menținere de 40,8% (56%). Media geometrică (CV%) a eliminării este de 0,472 l/zi (64%) la cea de-a 13-a doză săptămânală de menținere. Se estimează că pacienții care întrerup administrarea tratamentului cu teclistamab după cea de-a 13-a doză de menținere vor prezenta o reducere de 50% a concentrației de teclistamab în C_{max} într-o perioadă medie (de la a 5-a până la a 95-a percentilă) de 15 (7 până la 33) zile după T_{max} și o reducere de 97% a concentrației de teclistamab în C_{max} într-o perioadă medie de 69 (32 până la 163) zile după T_{max} .

Analiza farmacocinetică a grupelor de pacienți (pe baza MajesTEC-1) a indicat că BCMA solubil nu a avut un impact asupra concentrațiilor serice de teclistamab.

Grupe speciale de pacienți

Farmacocinetica TECVAYLI în cazul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de 17 ani sau mai puțin nu a fost investigată.

Rezultatele analizelor farmacocinetice ale grupelor de pacienți indică faptul că vârsta (24 până la 84 de ani) și sexul nu au influențat farmacocinetica teclistamab.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii formale cu TECVAYLI la pacienții cu insuficiență renală.

Rezultatele analizelor farmacocinetice asupra grupelor de pacienți indică faptul că insuficiența renală ușoară ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR) $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sau insuficiența renală moderată ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ eGFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nu au avut o influență semnificativă asupra farmacocineticii teclistamab. Sunt disponibile date limitate de la pacienții cu insuficiență renală gravă.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii formale cu TECVAYLI la pacienții cu insuficiență hepatică.

Rezultatele analizelor farmacocinetice asupra grupelor de pacienți indică faptul că insuficiența hepatică ușoară (bilirubină totală > de 1 până la de 1,5 ori limita superioară a valorilor normale (LSN) și orice aspartat-aminotransferază (AST) sau bilirubină totală ≤ULN și AST>ULN) nu au avut o influență semnificativă asupra farmacocineticii teclistamab. Nu există date disponibile despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și gravă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenicitate și mutagenicitate

Nu au fost efectuate studii pe animale pentru evaluarea potențialului carcinogenic sau genotoxic al teclistamab.

Toxicologie reproductivă și fertilitate

Nu s-au efectuat studii pe animale pentru evaluarea efectelor teclistamab asupra reproducerii și dezvoltării fătului. În cadrul studiului privind toxicitatea realizat cu doză repetată în interval de 5 săptămâni pe maimuța cynomolgus, nu au existat efecte notabile asupra organelor reproductive masculine și feminine la doze de până la 30 mg/kg/săptămână (doză de aproximativ 22 de ori mai mare decât doza umană maximă recomandată, pe baza expunerii ASC) administrate intravenos timp de cinci săptămâni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sare disodică dihidrat EDTA
Acid acetic glacial
Polisorbat 20 (E432)
Acetat de sodiu dihidrat
Sucroză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani

Seringă pregătită

Seringa pregătită trebuie administrată imediat. Dacă administrarea imediată nu este posibilă, intervalul de depozitare al seringii pregătite nu trebuie să depășească 20 de ore la 2°C - 8°C sau la temperatura camerei (15°C - 30°C). Eliminați după 20 de ore dacă nu este folosită.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Se va păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se depozita în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

3 ml soluție injectabilă într-un flacon de sticlă de tip 1 cu închidere elastomerică și sigiliu de aluminiu cu capac flip-off care conține 30 mg de teclistamab (10 mg/ml).

Ambalaj cu 1 flacon.

1,7 ml soluție injectabilă într-un flacon de sticlă de tip 1 cu închidere elastomerică și sigiliu de aluminiu cu capac flip-off care conține 153 mg de teclistamab (90 mg/ml).

Ambalaj cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Este foarte important ca instrucțiunile pentru preparare și administrare care sunt incluse în această secțiune să fie respectate cu strictețe pentru a reduce la minimum posibilitatea de apariție a erorilor de dozare cu flacoanele de TECVAYLI 10 mg/ml și TECVAYLI 90 mg/ml.

TECVAYLI trebuie administrat doar ca injecție subcutanată. Nu administrați TECVAYLI intravenos.

TECVAYLI trebuie administrat de către un profesionist în domeniul sănătății alături de personal medical instruit și echipamente medicale adecvate pentru gestionarea reacțiilor grave, inclusiv sindromul de eliberare de citokine (vezi pct. 4.4).

Flacoanele de TECVAYLI 10 mg/ml și TECVAYLI 90 mg/ml sunt de unică folosință.

Flacoanele de TECVAYLI de concentrații diferite nu trebuie combinate pentru atingerea dozei de menținere.

Se vor utiliza tehnici aseptice pentru prepararea și administrarea TECVAYLI.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prepararea TECVAYLI

- Verificați doza prescrisă pentru fiecare injecție de TECVAYLI. Pentru a reduce la minimum erorile, utilizați următoarele tabele pentru a prepara injecția de TECVAYLI.
 - Utilizați Tabelul 9 pentru a determina doza totală, volumul injecției și numărul de flacoane necesare în funcție de greutatea corporală a pacientului pentru Doza progresivă 1 utilizând flaconul de TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabelul 9: Volumele injecției de TECVAYLI (10 mg/ml) pentru Doza progresivă 1 (0,06 mg/kg)

Doza progresivă 1 (0,06 mg/kg)	Greutatea corporală (kg)	Doza totală (mg)	Volumul injecției (ml)	Numărul de flacoane (1 flacon=3 ml)
	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

- Utilizați Tabelul 10 pentru a determina doza totală, volumul injecției și numărul de flacoane necesare în funcție de greutatea corporală a pacientului pentru Doza progresivă 2 utilizând flaconul de TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabelul 10: Volumele injecției de TECVAYLI (10 mg/ml) pentru Doza progresivă 2 (0,3 mg/kg)

Doza progresivă 2 (0,3 mg/kg)	Greutatea corporală (kg)	Doza totală (mg)	Volumul injecției (ml)	Numărul de flacoane (1 flacon=3 ml)
	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

- Utilizați Tabelul 11 pentru a determina doza totală, volumul injecției și numărul de flacoane necesare în funcție de greutatea corporală a pacientului pentru Doza de menținere utilizând flaconul de TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabelul 11: Volumele injecției de TECVAYLI (90 mg/ml) pentru Doza de menținere (1,5 mg/kg)

Doza de menținere (1,5 mg/kg)	Greutatea corporală (kg)	Doza totală (mg)	Volumul injecției (ml)	Numărul de flacoane (1 flacon=1,7 ml)
	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

- Scoateți flaconul potrivit de TECVAYLI de la frigider (2°C – 8°C) și lăsați-l să ajungă la temperatura ambientală (15°C – 30°C), după nevoie, timp de cel puțin 15 minute. Nu încălziți TECVAYLI în niciun alt fel.
- Odată ce a ajuns la temperatura ambientală, rotiți ușor flaconul timp de aproximativ 10 secunde pentru a-l amesteca. A nu se agita.
- Extrageți volumul necesar de injecție de TECVAYLI din flacon(flacoane) într-o seringă de dimensiuni adecvate utilizând un ac de transfer.
 - Fiecare volum de injecție ar trebui să nu depășească 2,0 ml. Împărțiți în mod egal în mai multe seringi dozele care necesită mai mult de 2,0 ml.
- TECVAYLI este compatibil cu acele pentru injecție din oțel inoxidabil și cu seringile din polipropilenă și policarbonat.
- Înlocuiți acul de transfer cu un ac de dimensiune adecvată pentru injecție.
- Inspectați vizual TECVAYLI înainte de administrare pentru a vedea dacă sunt prezente particule și modificări de culoare înainte de administrare. Nu utilizați dacă soluția prezintă modificări de culoare, este tulbure sau dacă sunt prezente particule străine.
 - Soluția injectabilă TECVAYLI este incoloră spre galben deschis.

Administrarea TECVAYLI

- Injectați volumul necesar de TECVAYLI în țesutul subcutanat abdominal (locul preferat de injectare). Alternativ, TECVAYLI poate fi injectat în țesutul subcutanat din alte locuri (de exemplu, coapsa). Dacă este necesară administrarea mai multor injecții, injecțiile cu TECVAYLI trebuie să se afle la o distanță minimă de 2 cm.
- Nu injectați în zonele în care există tatuaje sau cicatrice sau în zonele în care pielea este roșie, cu contuzii, moale, dură sau nu este intactă.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 august 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Țările de Jos

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP se asigură că, în fiecare stat membru în care TECVAYLI este pus pe piață, toți pacienții/îngrijitorii acestora care intenționează să utilizeze teclistamab au acces la/li se furnizează Cardul Pacientului, care va informa și explica pacienților riscurile apariției CRS și al toxicității neurologice, inclusiv SNCESI. Cardul Pacientului include, de asemenea, un mesaj de avertizare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul că acesta primește teclistamab.

Cardul Pacientului va conține următoarele mesaje cheie:

- O descriere a principalelor semne și simptome ale CRS și ale toxicității neurologice, inclusiv SNCESI
- O descriere a momentului în care trebuie să solicite asistență medicală de la unitatea medicală sau să solicite asistență medicală de urgență, în cazul în care apar semnele și simptomele CRS și ale toxicității neurologice, inclusiv SNCESI.
- Datele de contact ale medicului prescriptor

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Teclistamab indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, la care s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și au demonstrat progresia bolii după ultima terapie, DAPP trebuie să prezinte rezultatele studiului 64007957MMY3001, un studiu randomizat de fază 3 care compară Teclistamab în asociere cu Daratumumab SC versus Daratumumab SC, Pomalidomidă și Dexametazonă (DPd), sau Daratumumab SC, Boratumumab SC. Dexametazonă (Dvd) la participanții cu mielom multiplu recidivat sau refractar.	Martie 2028
Pentru a caracteriza în continuare durata răspunsului și siguranța pe termen lung la pacienții cu mielom multiplu la care s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38, DAPP trebuie să prezinte raportul final al studiului 64007957MMY1001, un studiu deschis de fază 1/2, în premieră la om, cu privire la creșterea dozei de Teclistamab, un anticorp bispecific umanizat BCMA x CD3, la pacienți cu mielom multiplu recidivant sau refractar.	Decembrie 2028

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TECVAYLI 10 mg/ml soluție injectabilă
teclistamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon de 3 ml conține 30 mg de teclistamab (10 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Sare disodică dihidrat EDTA, acid acetic glacial, polisorbit 20, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 flacon, 30 mg/3 ml
Doză progresivă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Doar pentru utilizare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Se va păstra la frigider.
A nu se congela.

A se depozita în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1675/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

TECVAYLI 10 mg/ml soluție injectabilă

teclistamab

teclistamab

s.c.

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 mg/3 ml

6. ALTELE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TECVAYLI 90 mg/ml soluție injectabilă
teclistamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de 1,7 ml conține 153 mg de teclistamab (90 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Sare disodică dihidrat EDTA, acid acetic glacial, polisorbit 20, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 flacon, 153 mg/1,7 ml
Doză de menținere

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Se va păstra la frigider.
A nu se congela.

A se depozita în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1675/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

TECVAYLI 90 mg/ml soluție injectabilă

teclistamab

teclistamab

s.c.

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

153 mg/1,7 ml

6. ALTELE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

TECVAYLI 10 mg/ml soluție injectabilă TECVAYLI 90 mg/ml soluție injectabilă

teclistamab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este TECVAYLI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra TECVAYLI
3. Cum se administrează TECVAYLI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TECVAYLI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este TECVAYLI și pentru ce se utilizează

TECVAYLI este un medicament împotriva cancerului care conține substanța activă „teclistamab” și este utilizat în tratamentul pacienților adulți cu un tip de cancer al măduvei osoase numit mielom multiplu.

Este utilizat la pacienții cărora le-au fost administrate cel puțin alte trei tipuri de tratament care nu au funcționat sau care au încetat să mai funcționeze.

Cum acționează TECVAYLI

TECVAYLI este un anticorp, un tip de proteină care a fost creat pentru a recunoaște și a se lega de anumite proteine specifice din corpul dumneavoastră. TECVAYLI se poate lega de antigenul de maturare a celulelor B (BCMA), care se găsește pe mai multe celule canceroase în cazul mielomului multiplu și are clasa de diferențiere 3 (CD3), care se găsește în așa-numitele celule T ale sistemul dumneavoastră imun. Acest medicament funcționează prin prinderea pe celulele respective și reunirea acestora astfel încât sistemul dumneavoastră imunitar să poată distruge celulele canceroase ale mielomului multiplu.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze TECVAYLI

Nu trebuie să vi se administreze TECVAYLI dacă sunteți alergic(ă) la teclistamab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur dacă sunteți alergic(ă), discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală înainte să vi se administreze TECVAYLI.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală înainte să vi se administreze TECVAYLI dacă ați avut un atac vascular cerebral sau convulsii în ultimele 6 luni.

TECVAYLI și vaccinurile

Discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală înainte să vi se administreze TECVAYLI dacă v-ați vaccinat recent sau dacă urmează să primiți un vaccin.

Nu ar trebui să vi se administreze vaccinuri cu virus viu cu patru săptămâni înainte și timp de patru săptămâni după doza finală de TECVAYLI.

Teste și verificări

Înainte de a vi se administra TECVAYLI, medicul dumneavoastră va verifica numărul globulelor din sângele dumneavoastră și dacă prezentați semne de infecție. Dacă prezentați orice fel de infecție, aceasta va fi tratată înainte să vi se administreze TECVAYLI. Medicul dumneavoastră va verifica și dacă sunteți însărcinată sau alăptați.

În timpul tratamentului cu TECVAYLI, medicul dumneavoastră vă va monitoriza reacțiile adverse. Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic sângele, deoarece numărul de globule din sânge și alte componente ale sângelui pot scădea

Atenție la reacții adverse grave.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele:

- Semne ale unei boli numite „sindromul de eliberare de citokine” (CRS). Sindromul de eliberare de citokine este o reacție imună gravă cu simptome precum febră, frisoane, greață, cefalee, bătăi rapide ale inimii, starea de amețală și dificultăți de respirație
- Efecte asupra sistemului dumneavoastră nervos. Simptomele includ senzație de confuzie, senzație de afectare a gradului de vigilență, somnolență sau dificultăți de scris și/sau vorbit. Unele dintre aceste efecte pot fi semne ale unei reacții imune grave denumite „Sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune” (SNCESI).
- Semne și simptome ale unei infecții.

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați orice semne dintre cele de mai sus.

Copii și adolescenți

TECVAYLI nu trebuie utilizat la copii și la adolescenții cu vârsta sub 18 ani deoarece nu se știe cum îi va afecta acest medicament.

TECVAYLI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aici sunt incluse medicamentele care pot fi luate fără prescripție medicală și medicamentele naturiste.

Sarcina și alăptarea

Nu se cunoaște încă dacă TECVAYLI afectează copilul nenăscut sau dacă trece în laptele matern.

Sarcina-informații pentru femei

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte să vi se administreze TECVAYLI dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă rămâneți gravidă cât timp sunteți tratată cu acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Sarcina-informații pentru bărbați

Dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă cât timp luați acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Contracepția – informații pentru femei care pot rămâne gravide

Dacă dumneavoastră puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului și timp de 5 luni după oprirea tratamentului cu TECVAYLI.

Contracepția – informații pentru bărbați

Dacă partenera dumneavoastră ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului și timp de 3 luni după oprirea tratamentului cu TECVAYLI.

Alăptarea

Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă beneficiul alăptării este mai mare decât riscurile pentru copilul dumneavoastră. Dacă dumneavoastră și medicul dumneavoastră decideți să opriți administrarea acestui medicament, ar trebui să nu alăptați timp de 5 luni după oprirea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane pot simți oboseală, amețeală sau confuzie în timp ce iau TECVAYLI. Nu conduceți vehicule, nu utilizați instrumente sau utilaje grele și nu faceți lucruri care ar putea să vă pună în pericol cel puțin 48 de ore după ce primiți cea de-a treia doză de TECVAYLI sau conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră.

TECVAYLI conține sodiu

TECVAYLI conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează TECVAYLI

Cât de mult se administrează

Medicul dumneavoastră va stabili doza de TECVAYLI pe care o veți primi. Doza va depinde de greutatea dumneavoastră corporală. Primele două doze vor fi mai mici.

TECVAYLI se administrează după cum urmează:

- Prima doză pe care o veți primi este de 0,06 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală.
- A doua doză pe care o veți primi este de 0,3 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală după 2-7 zile.
- Veți primi apoi o „Doză de menținere” de 1,5 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală la 2-7 zile după a doua doză.
- Veți continua apoi să primiți o „Doză de menținere” o dată pe săptămână atâta timp cât administrarea TECVAYLI este benefică pentru dumneavoastră.

Dacă continuați să observați îmbunătățiri după utilizarea timp de 6 luni a tratamentului cu TECVAYLI, medicul dumneavoastră ar putea decide să primiți “Doza de menținere” la fiecare două săptămâni.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru depistarea reacțiilor adverse după fiecare dintre primele trei doze timp de 2 zile după fiecare doză.

Trebuie să rămâneți în apropierea unei unități medicale după primele trei doze în cazul în care prezentați reacții adverse.

Cum se administrează medicamentul

TECVAYLI vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală sub forma unei injecții sub piele (injecție „subcutanată”). Se administrează în zona stomacului (abdomen) sau în coapsă.

Alte medicamente administrate în timpul tratamentului cu TECVAYLI

Vi se vor administra medicamente cu 1-3 ore înaintea fiecăreia dintre primele trei doze de TECVAYLI, care să ajute la reducerea posibilității apariției reacțiilor adverse, precum Sindromul de eliberare de citokine. Acestea pot include:

- medicamente pentru a reduce riscul unei reacții alergice (antihistaminice)
- medicamente pentru a reduce riscul inflamațiilor (corticosteroizi)
- medicamente pentru a reduce riscul febrei (precum paracetamol)

De asemenea, este posibil ca aceste medicamente să vi se administreze pentru dozele ulterioare de TECVAYLI în funcție de orice simptome pe care le puteți avea.

De asemenea, este posibil să vi se administreze și alte medicamente în funcție de orice simptome pe care le puteți avea sau în funcție de istoricul dumneavoastră medical.

Dacă vi se administrează mai mult TECVAYLI decât ar trebui

Acest medicament vă va fi administrat de către medicul dumneavoastră sau de către asistenta medicală și este puțin probabil să primiți mai mult decât ar trebui. În cazul în care vi se administrează o cantitate prea mare (supradoză), medicul dumneavoastră vă va verifica reacțiile adverse.

Dacă uitați o programare pentru administrarea TECVAYLI

Este foarte important să vă prezentați la toate programările. Dacă ratați o programare, faceți altă programare cât mai curând posibil.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Solicitați imediat asistență medicală dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse, care pot fi grave și pot fi letale.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- reacție imună gravă („sindromul de eliberare de citokine”) care poate provoca febră, frisoane, greață, cefalee, bătăi rapide ale inimii, stare de amețeală și dificultăți de respirație
- niveluri scăzute ale unor anticorpi denumiți „imunoglobuline” din sânge (hipogamaglobulinemie), care pot favoriza apariția infecțiilor
- niveluri scăzute ale unui tip de globule albe din sânge (neutropenie)
- infecție, care poate include febră, frisoane, tremor, tuse, scurtarea respirației, respirație rapidă și puls mărit

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Efecte asupra sistemului dumneavoastră nervos. Acestea pot fi semne ale unei reacții imune grave denumite „Sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune” (SNCESI). Unele dintre aceste simptome sunt:
 - senzație de confuzie
 - senzație de lipsă de conștiență
 - dificultăți de scriere
 - dificultăți de vorbire
 - somnolență
 - pierderea capacității de a efectua mișcări și gesturi precise (deși există capacitatea fizică și dorința de a le efectua)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse grave menționate mai sus.

Alte reacții adverse

Alte reacții adverse sunt enumerate mai jos. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecție a plămânilor (pneumonie)
- infecție cu COVID-19 provocată de un virus numit coronavirus (SARS-CoV-2)
- infecție la nivelul nasului, sinusurilor sau gâtului (infecție a tractului respirator superior)
- număr scăzut de globule roșii din sânge (anemie)
- număr scăzut de „trombocite” din sânge (globule care ajută la coagularea sângelui; trombocitopenie)
- număr scăzut de globule albe din sânge (leucopenie)
- valori scăzute ale unui tip de globule albe din sânge (limfopenie)
- valori scăzute de „fosfat”, „magneziu” sau „potasiu” în sânge (hipofosfatemie, hipomagneziemie sau hipopotasemie)
- valori crescute de „calciu” (hipercalcemie)
- valori crescute ale „fosfatazei alcaline” în sânge
- apetit alimentar scăzut
- senzație de rău (greață), diaree, constipație, vărsături
- durere de cap
- afectarea nervilor care poate provoca furnicături, amorțeală, durere sau pierderea senzației de durere
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- sângerare, care poate fi gravă (hemoragie)
- tuse
- scurtarea respirației (dispnee)
- febră
- stare de oboseală accentuată
- durere sau dureri musculare
- umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor (edem)
- reacții ale pielii la sau lângă locul injecției, inclusiv înroșirea, mâncărimile, umflarea, durerea, învinețirea, erupția și sângerarea pielii

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecție gravă în corp (sepsis)
- infecție a pielii care provoacă înroșirea (celulită)
- număr scăzut al unui tip de globule albe din sânge însoțit de febră (neutropenie febrilă)
- valori scăzute de „fibrinogen”, un tip de proteină din sânge, ceea ce face mai dificilă formarea cheagurilor
- modificarea funcției cerebrale (encefalopatie)
- valori scăzute de „calciu” sau de „sodiu” în sânge (hipocalcemie sau hiponatremie)
- valori crescute de „potasiu” în sânge (hiperpotasemie)
- valori scăzute de „albumină” în sânge (hipoalbuminemie)
- nivel scăzut de oxigen în sânge (hipoxie)
- valori crescute ale „gama-glutamyltransferazei” din sânge
- valori crescute ale „transaminazelor” din sânge
- valori crescute ale „creatininei” din sânge
- valori crescute ale „amilazei” din sânge (hiperamilazemie)
- valori crescute ale „lipazei” din sânge (hiperlipazemie)
- testele de sânge pot arăta că sângele coagulează într-o perioadă mai lungă de timp față de normal (creșterea INR și prelungirea PTT)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți

raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează TECVAYLI

TECVAYLI va fi păstrat la spital sau la clinică de către medicul dumneavoastră.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Se va păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se depozita în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Farmacistul va arunca orice medicamente care nu mai sunt utilizate. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține TECVAYLI

- Substanța activă este teclistamab. TECVAYLI este disponibil în două concentrații diferite:
 - 10 mg/ml - un flacon de 3 ml conține 30 mg teclistamab
 - 90 mg/ml - un flacon de 1,7 ml conține 153 mg teclistamab
- Celelalte componente sunt sare disodică dihidrat EDTA, acid acetic glacial, polisorbitat 20, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile (vezi secțiunea „TECVAYLI conține sodiu” de la pct. 2).

Cum arată TECVAYLI și conținutul ambalajului

TECVAYLI este o soluție injectabilă (injecție) și este un lichid incolor spre galben deschis.

TECVAYLI este furnizat într-o cutie care conține un flacon de sticlă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Fabricantul

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Țările de Jos

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Este foarte important ca instrucțiunile pentru preparare și administrare care sunt incluse în această secțiune să fie respectate cu strictețe pentru a reduce la minim posibilitatea de apariție a erorilor de dozare cu flacoanele de TECVAYLI 10 mg/ml și TECVAYLI 90 mg/ml.

TECVAYLI trebuie administrat doar ca injecție subcutanată. Nu administrați TECVAYLI intravenos.

TECVAYLI trebuie administrat de către un profesionist în domeniul sănătății alături de personal medical instruit și echipamente medicale adecvate pentru gestionarea reacțiilor grave, inclusiv sindromul de eliberare de citokine.

Flacoanele de TECVAYLI 10 mg/ml și TECVAYLI 90 mg/ml sunt de unică folosință.

Flacoanele de TECVAYLI de concentrații diferite nu trebuie combinate pentru atingerea dozei de menținere.

Se vor utiliza tehnici aseptice pentru prepararea și administrarea TECVAYLI.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prepararea TECVAYLI

- Verificați doza prescrisă pentru fiecare injecție de TECVAYLI. Pentru a reduce la minim erorile, utilizați următoarele tabele pentru a prepara injecția de TECVAYLI.
 - Utilizați Tabelul 1 pentru a determina doza totală, volumul injecției și numărul de flacoane necesare în funcție de greutatea corporală a pacientului pentru Doza progresivă 1 utilizând flaconul de TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabelul 1: Volumele injecției de TECVAYLI (10 mg/ml) pentru Doza progresivă 1 (0,06 mg/kg)

	Greutatea corporală (kg)	Doza totală (mg)	Volumul injecției (ml)	Numărul de flacoane (1 flacon=3 ml)
Doza progresivă 1 (0,06 mg/kg)	35-39	2,2	0,22	1
	40-44	2,5	0,25	1
	45-49	2,8	0,28	1
	50-59	3,3	0,33	1
	60-69	3,9	0,39	1
	70-79	4,5	0,45	1
	80-89	5,1	0,51	1
	90-99	5,7	0,57	1
	100-109	6,3	0,63	1
	110-119	6,9	0,69	1
	120-129	7,5	0,75	1
	130-139	8,1	0,81	1
	140-149	8,7	0,87	1
150-160	9,3	0,93	1	

- Utilizați Tabelul 2 pentru a determina doza totală, volumul injecției și numărul de flacoane necesare în funcție de greutatea corporală a pacientului pentru Doza progresivă 2 utilizând flaconul de TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabelul 2: Volumele injecției de TECVAYLI (10 mg/ml) pentru Doza progresivă 2 (0,3 mg/kg)

	Greutatea corporală (kg)	Doza totală (mg)	Volumul injecției (ml)	Numărul de flacoane (1 flacon=3 ml)
Doza progresivă 2 (0,3 mg/kg)	35-39	11	1,1	1
	40-44	13	1,3	1
	45-49	14	1,4	1
	50-59	16	1,6	1
	60-69	19	1,9	1
	70-79	22	2,2	1
	80-89	25	2,5	1
	90-99	28	2,8	1
	100-109	31	3,1	2
	110-119	34	3,4	2
	120-129	37	3,7	2
	130-139	40	4,0	2
	140-149	43	4,3	2
150-160	47	4,7	2	

- Utilizați Tabelul 3 pentru a determina doza totală, volumul injecției și numărul de flacoane necesare în funcție de greutatea corporală a pacientului pentru Doza de menținere utilizând flaconul de TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabelul 3: Volumele injecției de TECVAYLI (90 mg/ml) pentru Doza de menținere (1,5 mg/kg)

	Greutatea corporală (kg)	Doza totală (mg)	Volumul injecției (ml)	Numărul de flacoane (1 flacon=1,7 ml)
Doza de menținere (1,5 mg/kg)	35-39	56	0,62	1
	40-44	63	0,70	1
	45-49	70	0,78	1
	50-59	82	0,91	1
	60-69	99	1,1	1
	70-79	108	1,2	1
	80-89	126	1,4	1
	90-99	144	1,6	1
	100-109	153	1,7	1
	110-119	171	1,9	2
	120-129	189	2,1	2
	130-139	198	2,2	2
	140-149	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

- Scoateți flaconul care are concentrația potrivită de TECVAYLI de la frigider (2°C – 8°C) și lăsați-l să ajungă la temperatura ambientală (15°C – 30°C), după caz, timp de cel puțin 15 minute. Nu încălziți TECVAYLI în niciun alt fel.
- Odată ce a ajuns la temperatura ambientală, rotiți ușor flaconul timp de aproximativ 10 secunde pentru a-l amesteca. A nu se agita.
- Extrageți volumul necesar de injecție de TECVAYLI din flacon (flacoane) într-o seringă de dimensiuni adecvate utilizând un ac de transfer.
 - Fiecare volum de injecție ar trebui să nu depășească 2,0 ml. Împărțiți în mod egal în mai multe seringi dozele care necesită mai mult de 2,0 ml.
- TECVAYLI este compatibil cu ace din oțel inoxidabil și cu seringile din polipropilenă și policarbonat.
- Înlocuiți acul de transfer cu un ac de dimensiune adecvată pentru injecție.
- Inspectați vizual TECVAYLI înainte de administrare pentru a vedea dacă sunt prezente particule și modificări de culoare înainte de administrare. Nu utilizați dacă soluția prezintă modificări de culoare, este tulbure sau dacă sunt prezente particule străine.
 - Soluția injectabilă TECVAYLI este incoloră spre galben deschis.

Administrarea TECVAYLI

- Injectați volumul necesar de TECVAYLI în țesutul subcutanat abdominal (locul preferat de injectare). Alternativ, TECVAYLI poate fi injectat în țesutul subcutanat al coapsei. Dacă este necesară administrarea mai multor injecții, injecțiile cu TECVAYLI trebuie să se afle la o distanță minimă de 2 cm.
- Nu injectați în zonele în care există tatuaje sau cicatrice sau în zonele în care pielea este roșie, cu contuzii, moale, dură sau nu este intactă.

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.