

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

TECVAYLI 10 mg/ml raztopina za injiciranje

TECVAYLI 90 mg/ml raztopina za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

TECVAYLI 10 mg/ml raztopina za injiciranje

Ena 3-mililitrska viala vsebuje 30 mg teklistamaba (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml raztopina za injiciranje

Ena 1,7-mililitrska viala vsebuje 153 mg teklistamaba (90 mg/ml).

Teklistamab je humanizirano bispecifično protitelo vrste imunoglobulin G4 - prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA), usmerjeno proti antigenu B-celičnega dozorevanja (BCMA - B cell maturation antigen) in receptorjem CD3, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNK v celičnih kulturah sesalcev (ovarijskih celicah kitajskega hrčka [CHO - Chinese hamster ovary]).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je brezbarvna do svetlo rumena s pH vrednostjo 5,2 in osmolarnostjo približno 296 mOsm/l (10 mg/ml raztopina za injiciranje) oziroma 357 mOsm/l (90 mg/ml raztopina za injiciranje).

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo TECVAYLI je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli vsaj tri vrste zdravljenja, vključno z imunomodulatornim zdravilom, zaviralcem proteasoma in protitelesom proti antigenu CD38, in z dokazanim napredovanjem bolezni med zadnjim zdravljenjem.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom TECVAYLI morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem diseminiranega plazmocitoma.

Zdravilo TECVAYLI mora odmerjati zdravstveni delavec z ustrežno usposobljenim medicinskim osebjem in ustrežno medicinsko opremo za obvladovanje hudih reakcij, vključno s sindromom sproščanja citokinov (CRS - cytokine release syndrome) (glejte poglavje 4.4).

#### Odmerjanje

Bolniku je treba pred vsakim odmerkom zdravila TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka (step-up dosing schedule) aplicirati premedikacijska zdravila (glejte spodaj).

Bolniki z aktivno okužbo ne smejo prejemati zdravila TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka (glejte preglednico 3 in poglavje 4.4).

#### *Priporočeni raspored odmerjanja*

Priporočeni raspored odmerjanja zdravila TECVAYLI je naveden v preglednici 1. Priporočeni odmerek zdravila TECVAYLI je 1,5 mg/kg s subkutano (s.c.) injekcijo enkrat na teden, pred tem pa bolnik prejme odmerka 0,06 mg/kg in 0,3 mg/kg v okviru stopnjevanja odmerka. Pri bolnikih, ki imajo popoln ali boljši odziv najmanj 6 mesecev, se lahko razmisli o zmanjšani pogostnosti odmerjanja na 1,5 mg/kg s.c. vsaka dva tedna (glejte poglavje 5.1).

Za zmanjšanje pojavnosti in izraženosti sindroma sproščanja citokinov je treba zdravljenje z zdravilom TECVAYLI uvesti po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka, kot je navedeno v preglednici 1. Zaradi tveganja za sindrom sproščanja citokinov je treba bolnikom naročiti, naj ostanejo v bližini zdravstvene ustanove, in jih v prvih 48 urah po prejemu vsakega odmerka po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka zdravila TECVAYLI vsakodnevno spremljati glede znakov in simptomov (glejte poglavje 4.4).

Če bolnik ne uspe prejeti priporočenih odmerkov ali upoštevati rasporeda odmerjanja ob uvedbi zdravljenja ali ob ponovnem začetku zdravljenja po zakasnitvi odmerjanja, lahko pride do večje pogostnosti in izraženosti neželenih učinkov, povezanih z mehanizmom delovanja, zlasti sindroma sproščanja citokinov (glejte poglavje 4.4).

**Preglednica 1: Raspored odmerjanja zdravila TECVAYLI**

| <b>Raspored odmerjanja</b>   | <b>Dan</b>   | <b>Odmerek<sup>a</sup></b>        |                                  |
|--|--|-----------------------------------|----------------------------------|
| <b>Vsi bolniki</b>   |  |                                   |                                  |
| <b>režim odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka<sup>b</sup></b>  | 1. dan   | 1. odmerek za postopno zviševanje | enkratno s.c. odmerek 0,06 mg/kg |
|  | 3. dan <sup>c</sup>  | 2. odmerek za postopno zviševanje | enkratno s.c. odmerek 0,3 mg/kg  |
|  | 5. dan <sup>d</sup>  | prvi vzdrževalni odmerek          | enkratno s.c. odmerek 1,5 mg/kg  |
| <b>raspored odmerjanja enkrat na teden<sup>b</sup></b>               | en teden po prvem vzdrževalnem odmerku in nato enkrat na teden <sup>e</sup>      | nadaljnji vzdrževalni odmerki     | 1,5 mg/kg s.c. enkrat na teden   |
| <b>Bolniki s popolnim ali boljšim odzivom najmanj 6 mesecev</b>      |  |                                   |                                  |
| <b>dvotedenski raspored odmerjanja (vsaka dva tedna)<sup>b</sup></b> | Razmislite o zmanjšani pogostnosti odmerjanja na 1,5 mg/kg s.c. vsaka dva tedna. |                                   |                                  |

<sup>a</sup> Odmerek temelji na dejanski telesni masi in ga je treba aplicirati subkutano.

<sup>b</sup> Za priporočila glede ponovnega začetka zdravljenja z zdravilom TECVAYLI po zakasnitvi odmerjanja glejte preglednico 2.

<sup>c</sup> 2. odmerek za postopno zviševanje je mogoče dati od dva do sedem dni po prejemu 1. odmerka za postopno zviševanje.

<sup>d</sup> Prvi vzdrževalni odmerek je mogoče dati od dva do sedem dni po prejemu 2. odmerka za postopno zviševanje. To je prvi polni vzdrževalni odmerek (1,5 mg/kg).

<sup>e</sup> Med posameznimi tedenskimi vzdrževalnimi odmerki naj mine najmanj pet dni.

#### *Trajanje zdravljenja*

Bolnike je treba zdraviti z zdravilom TECVAYLI do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

## Premedikacijska zdravila

1 do 3 ure pred prejemom vsakega odmerka zdravila TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka (glejte preglednico 1) je treba za zmanjšanje tveganja za sindrom sproščanja citokinov (glejte poglavji 4.4 in 4.8) bolniku dati naslednja premedikacijska zdravila:

- kortikosteroid (16 mg peroralnega ali intravenskega deksametazona)
- antihistaminik (peroralni ali intravenski difenhidramin 50 mg ali ekvivalent)
- antipiretik (peroralni ali intravenski paracetamol 650 do 1000 mg ali ekvivalent)

Pri spodaj navedenih bolnikih je uporaba premedikacijskih zdravil lahko potrebna tudi pred nadaljnimi odmerki zdravila TECVAYLI:

- pri bolnikih, ki morajo zaradi zakasnitve odmerjanja ponovno prejeti odmerke zdravila TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka (preglednica 2), ali
- pri bolnikih, pri katerih je po prejemu predhodnega odmerka prišlo do sindroma sproščanja citokinov (preglednica 3).

### *Preprečevanje reaktivacije virusa herpes zoster*

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom TECVAYLI je treba razmisliti o profilaktični uporabi protivirusnih zdravil za preprečevanje reaktivacije virusa herpes zoster v skladu z lokalnimi smernicami.

### Ponoven začetek zdravljenja z zdravilom TECVAYLI po zakasnitvi odmerjanja

Če pride do zakasnitve odmerjanja zdravila TECVAYLI, je treba zdravljenje začeti znova v skladu s priporočili v preglednici 2 in temu ustrezno nadaljevati z razporedom odmerjanja zdravila TECVAYLI (glejte preglednico 1). Bolnik naj prejeme premedikacijska zdravila, kot je navedeno v preglednici 2. Bolnika je treba ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.2).

#### **Preglednica 2: Priporočila za ponoven začetek zdravljenja z zdravilom TECVAYLI po zakasnitvi odmerka**

| <b>Zadnji prejeti odmerek</b>     | <b>Trajanje zakasnitve od zadnjega prejetega odmerka</b> | <b>Ukrepi</b>   |
|-----------------------------------|--|---|
| 1. odmerek za postopno zviševanje | več kot 7 dni  | Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka s 1. odmerkom za postopno zviševanje (0,06 mg/kg). <sup>a</sup>                     |
| 2. odmerek za postopno zviševanje | 8 dni do 28 dni  | Bolnik naj ponovno prejme 2. odmerek za postopno zviševanje (0,3 mg/kg) <sup>a</sup> in nato nadaljuje odmerjanje zdravila TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka. |
|                                   | več kot 28 dni   | Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka s 1. odmerkom za postopno zviševanje (0,06 mg/kg). <sup>a</sup>                     |
| kateri koli vzdrževalni odmerek   | 8 dni do 28 dni  | Nadaljujte odmerjanje zdravila TECVAYLI pri zadnjem vzdrževalnem odmerku in po urniku jemanja.  |
|                                   | več kot 28 dni   | Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka s 1. odmerkom za postopno zviševanje (0,06 mg/kg). <sup>a</sup>                     |

<sup>a</sup> Pred prejemom odmerka zdravila TECVAYLI je treba bolniku dati premedikacijska zdravila in ga ustrezno spremljati.

## Spreminjanje odmerka

Zdravljenje z zdravilom TECVAYLI je treba začeti po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka v preglednici 1.

Zmanjševanje odmerkov zdravila TECVAYLI ni priporočljivo.

Za obvladovanje toksičnosti, do katerih lahko pride zaradi zdravila TECVAYLI, je v nekaterih primerih potrebna zakasnitev odmerka (glejte poglavje 4.4). Priporočila za ponoven začetek zdravljenja z zdravilom TECVAYLI po zakasnitvi odmerka so podana v preglednici 2.

Priporočeni ukrepi v primeru neželenih učinkov po odmerjanju zdravila TECVAYLI so navedeni v preglednici 3.

**Preglednica 3: Priporočeni ukrepi v primeru neželenih učinkov po odmerjanju zdravila TECVAYLI**

| Neželeni učinki   | Stopnja   | Ukrepi   |
|---|---|--|
| Sindrom sproščanja citokinov <sup>a</sup> (glejte poglavje 4.4) | Stopnja 1 <ul style="list-style-type: none"><li>temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}</math></li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>Počakajte z odmerjanjem zdravila TECVAYLI, dokler neželeni učinek ne izzveni.</li><li>Za obvladovanje sindroma sproščanja citokinov glejte preglednico 4.</li><li>Pred naslednjim odmerkom zdravila TECVAYLI dajte bolniku premedikacijska zdravila.</li></ul>   |
|   | Stopnja 2 <ul style="list-style-type: none"><li>temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}</math> skupaj z bodisi:<ul style="list-style-type: none"><li>hipotenzijo, ki se izboljša po dodajanju tekočin, tako da uporaba vazokonstriktorjev ni potrebna,</li><li>ali s potrebo po dodajanju kisika z majhnim pretokom skozi nosni kateter<sup>c</sup> ali pred usta in nos (blow-by)</li></ul></li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>Počakajte z odmerjanjem zdravila TECVAYLI, dokler neželeni učinek ne izzveni.</li><li>Za obvladovanje sindroma sproščanja citokinov glejte preglednico 4.</li><li>Pred naslednjim odmerkom zdravila TECVAYLI dajte bolniku premedikacijska zdravila.</li><li>V prvih 48 urah po prejemu naslednjega odmerka zdravila TECVAYLI bolnika vsakodnevno spremljajte. Bolniku naročite, naj v času vsakodnevnega spremljanja ostane v bližini zdravstvene ustanove.</li></ul> |
|   | Stopnja 3 (trajanje manj kot 48 ur) <ul style="list-style-type: none"><li>temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}</math> skupaj z bodisi:<ul style="list-style-type: none"><li>hipotenzijo, zaradi katere je potrebna uporaba enega vazokonstriktorja z vazopresinom ali brez njega,</li><li>ali s potrebo po dodajanju kisika z visokim pretokom skozi nosni kateter<sup>c</sup>, obrazno masko, masko z nepovratnim ventilom ali Venturijevo masko</li></ul></li></ul> |  |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  | <p>Stopnja 3 (ponovitev ali trajanje več kot 48 ur)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}</math> skupaj z bodisi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotenzijo, zaradi katere je potrebna uporaba enega vazokonstriktorja z vazopresinom ali brez njega,</li> <li>• ali s potrebo po dodajanju kisika z visokim pretokom skozi nosni kateter<sup>c</sup>, obrazno masko, masko z nepovratnim ventilom ali Venturijevo masko</li> </ul> </li> </ul> <p>Stopnja 4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}</math> skupaj z bodisi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotenzijo, zaradi katere je potrebna uporaba več vazokonstriktorjev (razen vazopresina),</li> <li>• ali s potrebo po dodajanju kisika z ventilacijo s pozitivnim tlakom (npr. ventilacijo s stalnim nadtlakom v dihalnih poteh [CPAP - continuous positive airway pressure], ventilacijo z dvema nivojema nadtlaka v dihalnih poteh [BiPAP - bilevel positive airway pressure], intubacijo ali mehansko ventilacijo)</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom TECVAYLI.</li> <li>• Za obvladovanje sindroma sproščanja citokinov glejte preglednico 4.</li> </ul> |
|--|--|---|

|  |   |  |
|--|---|--|
| Sindrom nevtoksičnosti povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) <sup>d</sup> (glejte poglavje 4.4) | Stopnja 1   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Počakajte z odmerjanjem zdravila TECVAYLI, dokler neželeni učinek ne izzveni.</li> <li>Za obvladovanje sindroma nevtoksičnosti povezanega z imunskimi efektorskimi celicami glejte preglednico 5.</li> </ul>  |
|  | Stopnja 2<br>Stopnja 3 (prvo pojavljanje)                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Počakajte z odmerjanjem zdravila TECVAYLI, dokler neželeni učinek ne izzveni.</li> <li>Za obvladovanje sindroma nevtoksičnosti povezanega z imunskimi efektorskimi celicami glejte preglednico 5.</li> <li>V prvih 48 urah po prejemu naslednjega odmerka zdravila TECVAYLI bolnika vsakodnevno spremljajte. Bolniku naročite, naj v času vsakodnevnega spremljanja ostane v bližini zdravstvene ustanove.</li> </ul> |
|  | Stopnja 3 (ponovitev)<br>Stopnja 4                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom TECVAYLI.</li> <li>Za obvladovanje sindroma nevtoksičnosti povezanega z imunskimi efektorskimi celicami glejte preglednico 5.</li> </ul>   |
| Okužbe (glejte poglavje 4.4)   | Vse stopnje   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bolnik z aktivno okužbo ne sme prejeti zdravila TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka. Z odmerjanjem zdravila TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka lahko nadaljujete po tem, ko aktivna okužba izzveni.</li> </ul>   |
|  | Stopnja 3<br>Stopnja 4                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Počakajte z nadaljnimi vzdrževalnimi odmerki zdravila TECVAYLI (kar pomeni z odmerjanjem zdravila TECVAYLI po zaključenem stopnjevanju odmerka), dokler se okužba ne umiri do stopnje 2 ali manj.</li> </ul>  |
| Hematološka toksičnost (glejte poglavji 4.4 in 4.8)  | Absolutno število nevtrofilcev manj kot $0,5 \times 10^9/l$ | <ul style="list-style-type: none"> <li>Počakajte z odmerjanjem zdravila TECVAYLI, dokler ni absolutno število nevtrofilcev <math>0,5 \times 10^9/l</math> ali več.</li> </ul>  |
|  | Febrilna nevtropenija                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Počakajte z odmerjanjem zdravila TECVAYLI, dokler ni absolutno število nevtrofilcev <math>1,0 \times 10^9/l</math> ali več in se telesna temperatura normalizira.</li> </ul>  |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | Vrednost hemoglobina manj kot 8 g/dl  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Počakajte z odmerjanjem zdravila TECVAYLI, dokler ni vrednost hemoglobina 8 g/dl ali več.</li> </ul>   |
|  | Število trombocitov manj kot 25 000/ $\mu$ l<br>Število trombocitov med 25 000/ $\mu$ l in 50 000/ $\mu$ l ob sočasni krvavitvi | <ul style="list-style-type: none"> <li>Počakajte z odmerjanjem zdravila TECVAYLI, dokler ni število trombocitov 25 000/<math>\mu</math>l ali več in niso prisotni znaki krvavitve.</li> </ul> |
| Drugi neželeni učinki (glejte poglavje 4.8) <sup>e</sup> | Stopnja 3<br>Stopnja 4  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Počakajte z odmerjanjem zdravila TECVAYLI, dokler se neželeni učinek ne izboljša do stopnje 2 ali manj.</li> </ul>                                     |

<sup>a</sup> na osnovi opredelitve stopenj sindroma sproščanja citokinov Ameriškega združenja za transplantacijsko in celično zdravljenje (ASTCT - American Society for Transplantation and Cellular Therapy) (Lee et al 2019)

<sup>b</sup> Zvišana telesna temperatura zaradi sindroma sproščanja citokinov: zvišana telesna temperatura ni vedno prisotna sočasno s hipotenzijo ali hipoksijo, saj je lahko prikrita zaradi ukrepov, kot je zdravljenje z antipiretiki ali proticitokinskimi zdravili (npr. tocilizumab ali kortikosteroidi).

<sup>c</sup> Nosni kateter z majhnim pretokom ima pretok  $\leq 6$  l/min, nosni kateter z velikim pretokom ima pretok  $>6$  l/min

<sup>d</sup> na osnovi opredelitve stopenj sindroma ICANS združenja ASTCT

<sup>e</sup> po kriterijih CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Ameriškega onkološkega inštituta (National Cancer Institute) (kriteriji NCI-CTCAE verzija 4.03)

### Posebne skupine bolnikov

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo TECVAYLI ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma.

#### *Starejši(stari 65 let ali več)*

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni priporočljivo prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni priporočljivo prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

### Način uporabe

Zdravilo TECVAYLI je namenjeno samo za subkutano injiciranje.

Za navodila za rokovanje z zdravilom pred odmerjanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.



## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Sindrom sproščanja citokinov

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo TECVAYLI, lahko pride do sindroma sproščanja citokinov, vključno z življenje ogrožajočimi reakcijami in reakcijami s smrtnim izidom.

Klinični znaki in simptomi sindroma sproščanja citokinov med drugim lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, hipoksijo, mrazenje, hipotenzijo, tahikardijo, glavobol in zvišane koncentracije jetrnih encimov. Potencialno življenjsko nevarni zapleti sindroma sproščanja citokinov lahko vključujejo disfunkcijo srca, sindrom dihalne stiske pri odraslem, nevrološko toksičnost, odpoved ledvic in/ali jeter in diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIC - disseminated intravascular coagulation).

Za zmanjševanje tveganja za razvoj sindroma sproščanja citokinov je treba zdravljenje z zdravilom TECVAYLI začeti po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka. Za zmanjševanje tveganja za razvoj sindroma sproščanja citokinov je treba bolniku pred vsakim odmerkom zdravila TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka aplicirati premedikacijska zdravila: kortikosteroide, antihistaminike in antipiretike (glejte poglavje 4.2).

Naslednjim bolnikom je treba naročiti, naj ostanejo v bližini zdravstvene ustanove, in jih 48 ur dnevno spremljati:

- če je bolnik prejel kateri koli odmerek zdravila TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka (zaradi sindroma sproščanja citokinov).
- če je bolnik prejel zdravilo TECVAYLI po tem, ko je po prejemu prejšnjega odmerka zdravila TECVAYLI pri njem prišlo do sindroma sproščanja citokinov stopnje 2 ali več.

Bolnikom, pri katerih pride do sindroma sproščanja citokinov po prejemu prejšnjega odmerka, je treba pred prejemom naslednjega odmerka zdravila TECVAYLI aplicirati premedikacijska zdravila.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo znaki ali simptomi sindroma sproščanja citokinov. Pri prvih znakih sindroma sproščanja citokinov je treba bolnika takoj pregledati in oceniti, ali potrebuje hospitalizacijo. Glede na izraženost težav mu je treba uvesti podporno zdravljenje, tocilizumab in/ali kortikosteroide, kot je navedeno spodaj v preglednici 4. Dokler sindrom sproščanja citokinov še poteka, se je treba izogibati uporabi rastnih dejavnikov za mieloično vrsto, zlasti granulocitne in makrofagne kolonije stimulirajočih faktorjev (GM-CSF), ki lahko poslabšajo simptome sindroma sproščanja citokinov. Z zdravljenjem z zdravilom TECVAYLI je treba počakati, dokler sindrom sproščanja citokinov ne izzveni, kot je navedeno v preglednici 3 (glejte poglavje 4.2).

### *Zdravljenje v primeru sindroma sproščanja citokinov*

Na sindrom sproščanja citokinov je treba posumiti na osnovi klinične slike. Bolnike je treba pregledati in zdraviti za druge vzroke zvišane telesne temperature, hipoksije in hipotenzije.

V primeru suma na sindrom sproščanja citokinov je treba zdravljenje z zdravilom TECVAYLI odložiti, dokler neželena reakcija ne izzveni (glejte preglednico 3). Bolnika s sindromom sproščanja citokinov je treba zdraviti v skladu s priporočili v preglednici 4. Po potrebi je treba bolniku nuditi podporno zdravljenje sindroma sproščanja citokinov (kar med drugim vključuje antipiretike, intravensko nadomeščanje tekočin, vazokonstriktorje, dodajanje kisika in podobno). Razmisliti je treba o laboratorijskih preiskavah za spremljanje diseminirane intravaskularne koagulacije, hematoloških parametrov ter delovanja pljuč, srca, ledvic in jeter.

**Preglednica 4: Priporočila za zdravljenje s tocilizumabom in kortikosteroidi v primeru sindroma sproščanja citokinov**

| <b>Stopnja<sup>c</sup></b> | <b>Prisotni simptomi</b>  | <b>Tocilizumab<sup>a</sup></b>  | <b>Kortikosteroidi<sup>b</sup></b>  |
|----------------------------|---|---|---|
| Stopnja 1                  | Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$  | O uporabi tocilizumaba velja razmisliti.  | Navedba ni smiselna.  |
| Stopnja 2                  | <p>Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}</math> skupaj z bodisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotenzijo, ki se izboljša po dodajanju tekočin, tako da uporaba vazokonstriktorjev ni potrebna</li> <li>• ali s potrebo po dodajanju kisika z majhnim pretokom skozi nosni kateter<sup>d</sup> ali pred usta in nos (blow-by)</li> </ul> | <p>Aplicirajte tocilizumab 8 mg/kg z intravensko infuzijo, ki traja 1 uro (odmerek naj ne presega 800 mg).</p> <p>Po potrebi ponovno aplicirajte tocilizumab vsakih 8 ur, če ni odziva na intravensko dodajanje tekočin ali povečano dodajanje kisika.</p> <p>Odmerjanje omejite na največ 3 odmerke v 24-urnem obdobju in skupno največ 4 odmerke.</p> | <p>Če v 24 urah po začetku zdravljenja s tocilizumabom ni izboljšanja, aplicirajte metilprednizolon 1 mg/kg intravensko dvakrat na dan ali deksametazon 10 mg intravensko enkrat na 6 ur.</p> <p>Z odmerjanjem kortikosteroidov nadaljujte, dokler se reakcija ne umiri do stopnje 1 ali manj, nato odmerke postopoma zmanjšujte v obdobju 3 dni.</p> |

|           |  |   |   |
|-----------|--|---|---|
| Stopnja 3 | <p>Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}</math> skupaj z bodisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hipotenzijo, zaradi katere je potrebna uporaba enega vazokonstriktorja z vazopresinom ali brez njega</li> <li>ali s potrebo po dodajanju kisika z visokim pretokom skozi nosni kateter<sup>d</sup>, obrazno masko, masko z nepovratnim ventilom ali Venturijevo masko</li> </ul>  | <p>Aplicirajte tocilizumab 8 mg/kg z intravensko infuzijo, ki traja 1 uro (odmerek naj ne presega 800 mg).</p> <p>Po potrebi ponovno aplicirajte tocilizumab vsakih 8 ur, če ni odziva na intravensko dodajanje tekočin ali povečano dodajanje kisika.</p> <p>Odmerjanje omejite na največ 3 odmerke v 24-urnem obdobju in skupno največ 4 odmerke.</p> | <p>Če ne pride do izboljšanja, aplicirajte metilprednizolon 1 mg/kg intravensko dvakrat na dan ali deksametazon 10 mg intravensko enkrat na 6 ur.</p> <p>Z odmerjanjem kortikosteroidov nadaljujte, dokler se reakcija ne umiri do stopnje 1 ali manj, nato odmerke postopoma zmanjšujte v obdobju 3 dni.</p> |
| Stopnja 4 | <p>Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}</math> skupaj z bodisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hipotenzijo, zaradi katere je potrebna uporaba več vazokonstriktorjev (razen vazopresina),</li> <li>ali s potrebo po dodajanju kisika z ventilacijo s pozitivnim tlakom (npr. ventilacijo s stalnim nadtlakom v dihalnih poteh, [CPAP], ventilacijo z dvema nivojema nadtlaka v dihalnih poteh, [BiPAP], intubacijo ali mehansko ventilacijo</li> </ul> | <p>Aplicirajte tocilizumab 8 mg/kg z intravensko infuzijo, ki traja 1 uro (odmerek naj ne presega 800 mg).</p> <p>Po potrebi ponovno aplicirajte tocilizumab vsakih 8 ur, če ni odziva na intravensko dodajanje tekočin ali povečano dodajanje kisika.</p> <p>Odmerjanje omejite na največ 3 odmerke v 24-urnem obdobju in skupno največ 4 odmerke.</p> | <p>Postopajte, kot je navedeno zgoraj, ali aplicirajte metilprednizolon 1000 mg na dan intravensko 3 dni po zdravnikovi presoji.</p> <p>Če ne pride do izboljšanja ali se stanje slabša, razmislite o uporabi drugih imunosupresivnih zdravil.<sup>b</sup></p>  |

<sup>a</sup> Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tocilizumab.

<sup>b</sup> V primeru neodzivnega sindroma sproščanja citokinov zdravite bolnika v skladu z lokalnimi smernicami.

<sup>c</sup> Zvišana telesna temperatura zaradi sindroma sproščanja citokinov: zvišana telesna temperatura ni vedno prisotna sočasno s hipotenzijo ali hipoksijo, saj je lahko prikrita zaradi ukrepov, kot je zdravljenje z antipiretiki ali proticitokinskimi zdravili (npr. tocilizumab ali kortikosteroidi).

<sup>d</sup> Nosni kateter z majhnim pretokom ima pretok  $\leq 6$  l/min, nosni kateter z velikim pretokom ima pretok  $>6$  l/min.

<sup>e</sup> Na osnovi opredelitve stopenj sindroma sproščanja citokinov združenja ASTCT (Lee et al 2019).

### Nevrološka toksičnost

Po zdravljenju z zdravilom TECVAYLI lahko pride do resne ali življenje ogrožajoče nevrološke toksičnosti, vključno s sindromom nevrotoksičnosti povezanim z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome).

Bolnike je treba med zdravljenjem spremljati glede znakov in simptomov nevrološke toksičnosti in jih takoj zdraviti.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo znaki ali simptomi nevrološke toksičnosti. Pri prvih znakih nevrološke toksičnosti, vključno s sindromom ICANS, je treba bolnika takoj pregledati in zdraviti glede na izraženost reakcije. Bolnikom, pri katerih je po prejemu prejšnjega odmerka zdravila TECVAYLI prišlo do sindroma ICANS stopnje 2 ali več ali do

prvega pojava sindroma ICANS stopnje 3, je treba naročiti, naj ostanejo v bližini zdravstvene ustanove, in jih dnevno spremljati glede znakov in simptomov 48 ur.

V primeru razvoja sindroma ICANS ali druge nevrološke toksičnosti je treba zdravljenje z zdravilom TECVAYLI odložiti, kot je navedeno v preglednici 3 (glejte poglavje 4.2).

Zaradi možnosti razvoja sindroma ICANS je treba bolnikom naročiti, naj v času prejemanja zdravila TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka in še 48 ur po zaključku prejemanja zdravila TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka ter v primeru novega pojava katerega koli nevrološkega simptoma ne vozijo in ne upravljajo s težkimi stroji.

#### *Zdravljenje v primeru nevrološke toksičnosti*

Pri prvih znakih nevrološke toksičnosti, vključno s sindromom ICANS, je treba razmisliti o nevrološkem pregledu. Izključiti je treba druge možne vzroke nevroloških simptomov. Zdravljenje z zdravilom TECVAYLI je treba odložiti, dokler neželeni učinek ne izzveni (glejte preglednico 3). V primeru hude ali življenje ogrožajoče nevrološke toksičnosti je treba pričeti z intenzivnim in podpornim zdravljenjem. Splošni principi zdravljenja v primeru nevrološke toksičnosti (na primer sindroma ICANS skupaj s sindromom sproščanja citokinov ali brez njega) so navedeni v preglednici 5.

**Preglednica 5: Navodila za zdravljenje sindroma nevrotoksičnosti povezanega z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS)**

| Stopnja   | Prisotni simptomi <sup>a</sup>  | Sočasno prisoten sindrom sproščanja citokinov   | Brez sočasnega sindroma sproščanja citokinov   |
|-----------|---|---|--|
| Stopnja 1 | Ocena ICE 7-9 <sup>b</sup><br><br>ali zmanjšana stopnja zavesti <sup>c</sup> : oseba se zbudi spontano        | Zdravljenje v primeru sindroma sproščanja citokinov po navodilih v preglednici 4.<br><br>Spremljajte nevrološke simptome in razmislite o posvetu z nevrologom in nevrološkem pregledu po zdravnikovi presoji.   | Spremljajte nevrološke simptome in razmislite o posvetu z nevrologom in nevrološkem pregledu po zdravnikovi presoji.   |
|           |   | Za profilakso proti epileptičnim napadom razmislite o neselektivnih zdravilih proti epileptičnim napadom (kot je levetiracetam).  |  |
| Stopnja 2 | Ocena ICE 3-6 <sup>b</sup><br><br>ali zmanjšana stopnja zavesti <sup>c</sup> : oseba se zbudi na glasen poziv | Aplicirajte tocilizumab po navodilih za zdravljenje v primeru sindroma sproščanja citokinov v preglednici 4.<br>Če po uvedbi tocilizumaba ne pride do izboljšanja, aplicirajte deksametazon <sup>d</sup> 10 mg intravensko enkrat na 6 ur, če bolnik že sicer ne prejema drugih kortikosteroidov. Z odmerjanjem deksametazona nadaljujte, dokler se reakcija ne umiri do stopnje 1 ali manj, nato odmerke postopoma zmanjšajte. | Aplicirajte deksametazon <sup>d</sup> 10 mg intravensko enkrat na 6 ur.<br><br>Z odmerjanjem deksametazona nadaljujte, dokler se reakcija ne umiri do stopnje 1 ali manj, nato odmerke postopoma zmanjšajte. |
|           |   | Za profilakso epileptičnih napadov razmislite o neselektivnih zdravilih proti epileptičnim napadom (kot je levetiracetam). Po potrebi razmislite o posvetu z nevrologom in drugimi specialisti glede nadaljnjih preiskav.   |  |

|                  |   |  |  |
|------------------|---|--|--|
| <p>Stopnja 3</p> | <p>Ocena ICE 0-2<sup>b</sup></p> <p>ali zmanjšana stopnja zavesti<sup>c</sup>: oseba se zbudi samo na taktilni stimulus</p> <p>ali epileptični napad<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bodisi katerikoli klinični epileptični napad, lokaliziran ali generaliziran, ki se hitro umiri</li> <li>• ali nekonvulzivni napad, opazen na elektroencefalogramu (EEG), ki izzveni po intervenciji,</li> </ul> <p>ali zvišan intrakranialni tlak: žariščni/lokalni edem, zaznan s slikovno metodo za prikaz živčevja<sup>c</sup></p>  | <p>Aplicirajte tocilizumab po navodilih za zdravljenje v primeru sindroma sproščanja citokinov v preglednici 4. Poleg tega ob prvem odmerku tocilizumaba aplicirajte deksametazon<sup>d</sup> 10 mg intravensko in nato odmerjanje ponavljajte vsakih 6 ur. Z odmerjanjem deksametazona nadaljujte, dokler se reakcija ne umiri do stopnje 1 ali manj, nato odmerke postopoma zmanjšujte.</p> <p>Za profilakso epileptičnih napadov razmislite o nesedativnih zdravilih proti epileptičnim napadom (kot je levetiracetam). Po potrebi razmislite o posvetu z nevrologom in drugimi specialisti glede nadaljnjih preiskav.</p>  | <p>Aplicirajte deksametazon<sup>d</sup> 10 mg intravensko enkrat na 6 ur.</p> <p>Z odmerjanjem deksametazona nadaljujte, dokler se reakcija ne umiri do stopnje 1 ali manj, nato odmerke postopoma zmanjšujte.</p> |
| <p>Stopnja 4</p> | <p>Ocena ICE 0<sup>b</sup></p> <p>ali zmanjšana stopnja zavesti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bodisi osebe ni mogoče zbuditi oziroma jo zbudi le močnejši ali večkratni taktilni stimulus</li> <li>• ali gre za stupor ali komo,</li> </ul> <p>ali epileptični napad<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bodisi življenjsko nevaren dolgotrajen epileptični napad (&gt;5 minut)</li> <li>• ali večkratni klinični napadi ali električni izbruhi brez vmesne umiritve na izhodiščno raven,</li> </ul> <p>ali motorični znaki<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• globoka žariščna motorična oslabeledost kot sta hemipareza ali parapareza,</li> </ul> <p>ali zvišan intrakranialni tlak / možganski edem<sup>c</sup>, z znaki/simptomi, kot so:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• difuzni možganski edem, zaznan s slikovno metodo za prikaz živčevja</li> <li>• ali decerebracijski ali dekortikacijski položaj</li> <li>• ali paraliza VI. možganskega živca</li> <li>• ali edem papile vidnega živca</li> <li>• ali Cushingova triada.</li> </ul> | <p>Aplicirajte tocilizumab po navodilih za zdravljenje v primeru sindroma sproščanja citokinov v preglednici 4.</p> <p>Postopajte, kot je navedeno zgoraj, ali ob prvem odmerku tocilizumaba aplicirajte metilprednizolon 1000 mg na dan intravensko in nato nadaljujte z odmerjanjem metilprednizolona 1000 mg na dan intravensko še 2 dni.</p> <p>Za profilakso epileptičnih napadov razmislite o nesedativnih zdravilih proti epileptičnim napadom (kot je levetiracetam). Po potrebi razmislite o posvetu z nevrologom in drugimi specialisti glede nadaljnjih preiskav. V primeru zvišanega intrakranialnega tlaka ali možganskega edema upoštevajte lokalne smernice za zdravljenje.</p> | <p>Postopajte, kot je navedeno zgoraj, ali razmislite o odmerjanju metilprednizolona 1000 mg na dan intravensko 3 dni. Če pride do izboljšanja, postopajte, kot je opisano zgoraj.</p>                             |

- 
- <sup>a</sup> Zdravljenje je treba izbrati glede na najbolj izraženo reakcijo, ki je ni mogoče pripisati drugemu vzroku.
- <sup>b</sup> Če je bolnika mogoče zbuditi in je sposoben za ocenjevanje encefalopatije zaradi imunskih efektorskih celic (ICE - Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy), je treba oceniti: **orientiranost** (ali ve, katerega leta in meseca smo ter v katerem mestu in bolnišnici je = 4 točke); **poimenovanje** (poimenuje 3 predmete, npr. pokaže na uro, pisalo in gumb = 3 točke); **izvajanje ukazov** (npr. "pokažite 2 prsta" ali "zaprite oči in iztegnite jezik" = 1 točka); **pisanje** (sposobnost pisanja in oblikovanja običajnega stavka) = 1 točka; **pozornost** (odštevanje po deset od 100 nazaj = 1 točka). Če bolnika ni mogoče zbuditi in ni sposoben za ocenjevanje ICE (sindrom ICANS stopnje 4) = 0 točk.
- <sup>c</sup> Reakcija, ki je ni mogoče pripisati nobenemu drugemu vzroku.
- <sup>d</sup> Vsa navodila za odmerjanje deksametazona veljajo za deksametazon ali ekvivalent.

### Okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo TECVAYLI, so poročali o hudih, življenje ogrožajočih ali smrtnih okužbah (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z zdravilom TECVAYLI je prihajalo do okužbe na novo ali do reaktivacije virusne okužbe. V času zdravljenja z zdravilom TECVAYLI je prihajalo tudi do progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML - progressive multifocal leukoencephalopathy).

Bolnike je treba pred in med zdravljenjem z zdravilom TECVAYLI spremljati glede znakov in simptomov okužbe in jih ustrezno zdraviti. Bolnik mora prejeti profilaktične antibiotike v skladu z lokalnimi smernicami.

Bolniki z aktivno okužbo ne smejo prejemati zdravila TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka. Z odmerjanjem zdravila TECVAYLI je treba počakati, kot je navedeno v preglednici 3 (glejte poglavje 4.2).

### Reaktivacija virusa hepatitisa B

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki delujejo proti celicam B, lahko pride do reaktivacije virusa hepatitisa B, kar v nekaterih primerih lahko povzroči fulminantni hepatitis, odpoved jeter in smrt.

Bolnike s pozitivnim izvidom testa na okužbo z virusom hepatitisa B je treba v času prejemanja zdravila TECVAYLI in še najmanj šest mesecev po zaključku zdravljenja z zdravilom TECVAYLI spremljati glede kliničnih in laboratorijskih znakov reaktivacije virusa hepatitisa B.

Pri bolnikih, pri katerih med zdravljenjem z zdravilom TECVAYLI pride do reaktivacije virusa hepatitisa B, je treba odmerjanje zdravila TECVAYLI odložiti, kot je navedeno v preglednici 3, in bolnika zdraviti v skladu z lokalnimi smernicami (glejte poglavje 4.2).

### Hipogamaglobulinemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo TECVAYLI, so poročali o hipogamaglobulinemiji (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem z zdravilom TECVAYLI je treba pri bolniku spremljati raven imunoglobulinov. 39% bolnikov je za zdravljenje hipogamaglobulinemije prejelo intravenske ali subkutane imunoglobuline. Bolnike je treba zdraviti v skladu z lokalnimi smernicami, vključno s previdnostnimi ukrepi za preprečevanje okužbe, profilakso z antibiotiki ali protivirusnimi zdravili ter nadomestno zdravljenje z imunoglobulini.

### Cepiva

V času prejemanja zdravila TECVAYLI je imunski odziv na cepljenje lahko zmanjšan.

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi med potekom ali po zaključku zdravljenja z zdravilom TECVAYLI niso proučili. Cepljenje z živimi virusnimi cepivi ni priporočljivo najmanj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in najmanj 4 tedne po zaključku zdravljenja.

## Nevtropenija

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo TECVAYLI, so poročali o nevtropeniji in febrilni nevtropeniji (glejte poglavje 4.8).

Bolniku je treba ob izhodišču in občasno tudi kasneje pregledati kompletno krvno sliko. Zagotoviti mu je treba podporno zdravljenje v skladu z lokalnimi smernicami.

Bolnike z nevtropenijo je treba spremljati glede znakov okužbe.

Z zdravljenjem z zdravilom TECVAYLI je treba počakati, kot je navedeno v preglednici 3 (glejte poglavje 4.2).

## Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Z zdravilom TECVAYLI niso izvedli študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili.

Začetno sproščanje citokinov ob uvedbi zdravila TECVAYLI lahko zavira delovanje encimov CYP450. Največje tveganje interakcij se pričakuje v začetnem obdobju odmerjanja zdravila TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka in do 7 dni po prejemu prvega vzdrževalnega odmerka v času sindroma sproščanja citokinov. V tem času je treba pri bolnikih, ki sočasno prejemajo katerega od substratov CYP450 z ozkim terapevtskim indeksom, spremljati toksično delovanje oziroma koncentracije sočasnih zdravil (npr. ciklosporina). Odmerjanje sočasnih zdravil je treba prilagajati po potrebi.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pri ženskah v rodni dobi je treba preveriti status nosečnosti pred začetkom zdravljenja z zdravilom TECVAYLI.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj pet mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila TECVAYLI. V kliničnih študijah so preiskovanci moškega spola, ki so imeli partnerke v rodni dobi, uporabljali učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še tri mesece po prejemu zadnjega odmerka teklistamaba.

#### Nosečnost

Za oceno tveganja uporabe teklistamaba med nosečnostjo ni na voljo nobenih podatkov o uporabi teklistamaba pri nosečnicah ali podatkov iz študij na živalih. Znano je, da humani IgG prehaja skozi posteljico po prvem trimesečju nosečnosti, zato za teklistamab, ki je humanizirano protitelo na osnovi IgG4, obstaja možnost prenosa z matere na plod v razvoju. Za nosečnice uporaba zdravila TECVAYLI ni priporočljiva. Uporaba zdravila TECVAYLI je povezana s hipogamaglobulinemijo, zato velja razmisliti o določanju ravni imunoglobulinov pri novorojenčkih mater, ki so prejemale zdravilo TECVAYLI.

#### Dojenje

Ni znano, ali se teklistamab izloča v materino ali živalsko mleko in ali vpliva na dojene otroke in na nastajanje mleka. Zaradi možnosti, da zdravilo TECVAYLI pri dojenih otrocih povzroči resne neželene učinke, je treba bolnicam naročiti, naj ne dojijo v času zdravljenja z zdravilom TECVAYLI in še najmanj pet mesecev po prejemu zadnjega odmerka.

## Plodnost

Na voljo ni nobenih podatkov o vplivu teklistamaba na plodnost. V študijah na živalih niso ocenjevali vpliva teklistamaba na plodnost pri samcih in samicah.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo TECVAYLI ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zaradi možnosti razvoja sindroma ICANS obstaja pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo TECVAYLI, tveganje za zmanjšano stopnjo zavesti (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba naročiti naj v času prejetja zdravila TECVAYLI po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka in še 48 ur po zaključku tega odmerjanja ter v primeru nastopa novega nevrološkega simptoma ne vozijo in ne upravljajo težkih ali potencialno nevarnih strojev (preglednica 1) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### **4.8 Neželeni učinki**

Pri bolnikih so bili najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje hipogamaglobulinemija (75%), sindrom sproščanja citokinov (72%), nevtropenija (71%), anemija (55%), mišičnoskeletne bolečine (52%), utrujenost (41%), trombocitopenija (40%), reakcija na mestu injiciranja (38%), okužba zgornjih dihal (37%), limfopenija (35%), diareja (28%), pljučnica (28%), navzea (27%), zvišana telesna temperatura (27%), glavobol (24%), kašelj (24%), obstipacija (21%) in bolečine (21%).

O resnih neželenih učinkih so poročali pri 65% bolnikov, ki so prejemali zdravilo TECVAYLI, vključno s pljučnico (16%), COVID-19 (15%), sindromom sproščanja citokinov (8%), sepsa (7%), zvišano telesno temperaturo (5%), mišičnoskeletnimi bolečinami (5%), akutno okvaro ledvic (4,8%), diarejo (3,0%), celulitisom (2,4%), hipoksijo (2,4%), febrilno nevtropenijo (2,4%) in encefalopatijo (2,4%).

#### Seznam neželenih učinkov

Podatke o varnosti zdravila TECVAYLI so ocenili v študiji MajesTEC-1, v katero so vključili 165 odraslih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejemali zdravilo TECVAYLI v monoterapiji po priporočenem režimu odmerjanja. Mediano trajanje zdravljenja z zdravilom TECVAYLI je bilo 8,5 meseca (od 0,2 do 24,4 meseca).

V preglednici 6 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo TECVAYLI. Podatke o varnosti zdravila TECVAYLI so ocenili tudi v populaciji vseh zdravljenih oseb (N=302), pri čemer niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so spodaj navedeni po kategoriji pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene, kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V posamezni skupini pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.



**Preglednica 6: Neželeni učinki pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli zdravilo TECVAYLI v študiji MajesTEC-1 v priporočenem odmerku v monoterapiji**

| Organski sistem                             | Neželeni učinek   | Pogostnost<br>(vse stopnje) | N=165              |                 |
|---|---|-----------------------------|--------------------|-----------------|
|   |   |                             | n (%)              |                 |
|   |   |                             | katerekoli stopnje | stopnje 3 ali 4 |
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>    | pljučnica <sup>1</sup>  | zelo pogosti                | 46 (28%)           | 32 (19%)        |
|   | sepsa <sup>2</sup>  | pogosti                     | 13 (7,9%)          | 11 (6,7%)       |
|   | COVID-19 <sup>3</sup>   | zelo pogosti                | 30 (18%)           | 20 (12%)        |
|   | okužba zgornjih dihal <sup>4</sup>                                  | zelo pogosti                | 61 (37%)           | 4 (2,4%)        |
|   | celulitis   | pogosti                     | 7 (4,2%)           | 5 (3,0%)        |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> | nevtropenija  | zelo pogosti                | 117 (71%)          | 106 (64%)       |
|   | febrilna nevtropenija   | pogosti                     | 6 (3,6%)           | 5 (3,0%)        |
|   | trombocitopenija  | zelo pogosti                | 66 (40%)           | 35 (21%)        |
|   | limfopenija   | zelo pogosti                | 57 (35%)           | 54 (33%)        |
|   | anemija <sup>5</sup>  | zelo pogosti                | 90 (55%)           | 61 (37%)        |
|   | levkopenija   | zelo pogosti                | 29 (18%)           | 12 (7,3%)       |
|   | hipofibrinogenemija   | pogosti                     | 16 (9,7%)          | 2 (1,2%)        |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>            | sindrom sproščanja citokinov  | zelo pogosti                | 119 (72%)          | 1 (0,6%)        |
|   | hipogamaglobulinemija <sup>6</sup>                                  | zelo pogosti                | 123 (75%)          | 3 (1,8%)        |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>       | hiperamilazemija  | pogosti                     | 6 (3,6%)           | 4 (2,4%)        |
|   | hiperkaliemija  | pogosti                     | 8 (4,8%)           | 2 (1,2%)        |
|   | hiperkalcemija  | zelo pogosti                | 19 (12%)           | 5 (3,0%)        |
|   | hiponatriemija  | pogosti                     | 13 (7,9%)          | 8 (4,8%)        |
|   | hipokaliemija   | zelo pogosti                | 23 (14%)           | 8 (4,8%)        |
|   | hipokalcemija   | pogosti                     | 12 (7,3%)          | 0               |
|   | hipofosfatemija   | zelo pogosti                | 20 (12%)           | 10 (6,1%)       |
|   | hipoalbuminemija  | pogosti                     | 4 (2,4%)           | 1 (0,6%)        |
|   | hipomagneziemija  | zelo pogosti                | 22 (13%)           | 0               |
|   | zmanjšan apetit   | zelo pogosti                | 20 (12%)           | 1 (0,6%)        |
| <b>Bolezni živčevja</b>                     | sindrom nevtrotoksičnosti povezan z imunskimi efektorskimi celicami | pogosti                     | 5 (3,0%)           | 0               |
|   | encefalopatija <sup>7</sup>   | pogosti                     | 16 (9,7%)          | 0               |
|   | periferna nevropatija <sup>8</sup>                                  | zelo pogosti                | 26 (16%)           | 1 (0,6%)        |
|   | glavobol  | zelo pogosti                | 39 (24%)           | 1 (0,6%)        |

|  |   |              |           |           |
|--|---|--------------|-----------|-----------|
| <b>Žilne bolezni</b>   | krvavitev <sup>9</sup>                          | zelo pogosti | 20 (12%)  | 5 (3,0%)  |
|  | hipertenzija <sup>10</sup>                      | zelo pogosti | 21 (13%)  | 9 (5,5%)  |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> | hipoksija                                       | pogosti      | 16 (9,7%) | 6 (3,6%)  |
|  | dispneja <sup>11</sup>                          | zelo pogosti | 22 (13%)  | 3 (1,8%)  |
|  | kašelj <sup>12</sup>                            | zelo pogosti | 39 (24%)  | 0         |
| <b>Bolezni prebavil</b>  | diareja   | zelo pogosti | 47 (28%)  | 6 (3,6%)  |
|  | bruhanje  | zelo pogosti | 21 (13%)  | 1 (0,6%)  |
|  | navzea  | zelo pogosti | 45 (27%)  | 1 (0,6%)  |
|  | obstipacija                                     | zelo pogosti | 34 (21%)  | 0         |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>   | mišičnoskeletne bolečine <sup>13</sup>          | zelo pogosti | 85 (52%)  | 14 (8,5%) |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>         | zvišana telesna temperatura                     | zelo pogosti | 45 (27%)  | 1 (0,6%)  |
|  | reakcija na mestu injiciranja <sup>14</sup>     | zelo pogosti | 62 (38%)  | 1 (0,6%)  |
|  | bolečine <sup>15</sup>                          | zelo pogosti | 34 (21%)  | 3 (1,8%)  |
|  | edemi <sup>16</sup>                             | zelo pogosti | 23 (14%)  | 0         |
|  | utrujenost <sup>17</sup>                        | zelo pogosti | 67 (41%)  | 5 (3,0%)  |
| <b>Preiskave</b>   | zvišana koncentracija kreatinina v krvi         | pogosti      | 9 (5,5%)  | 0         |
|  | zvišane koncentracije aminotferaz <sup>18</sup> | pogosti      | 16 (9,7%) | 4 (2,4%)  |
|  | zvišana koncentracija lipaze                    | pogosti      | 10 (6,1%) | 2 (1,2%)  |
|  | zvišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi  | zelo pogosti | 18 (11%)  | 3 (1,8%)  |
|  | zvišana koncentracija gama-glutamiltferaze      | pogosti      | 16 (9,7%) | 5 (3,0%)  |
|  | podaljšan aktivirani delni tromboplastinski čas | pogosti      | 13 (7,9%) | 2 (1,2%)  |
|  | zvišano mednarodno normalizirano razmerje       | pogosti      | 10 (6,1%) | 2 (1,2%)  |

---

#### **Za neželene dogodke so uporabljeni izrazi klasifikacije MedDRA verzija 24.0.**

Opomba: Navedeno vključuje diagnozi sindroma sproščanja citokinov in sindroma ICANS, pri čemer simptomi teh dveh sindromov niso vključeni posebej.

- 1 Izraz pljučnica vključuje pljučnico, ki jo povzroča enterobakter, okužbo spodnjih dihal, virusno okužbo spodnjih dihal, pljučnico, ki jo povzroča metapnevmovirus, pljučnico, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*, pljučnico, adenovirusno pljučnico, bakterijsko pljučnico, pljučnico, ki jo povzroča klebsiela, pljučnico, ki jo povzroča moraksela, pnevmokokno pljučnico, pljučnico, ki jo povzroča psevdomonas, pljučnico, ki jo povzroča respiratorni sincicijski virus, stafilokokno pljučnico in virusno pljučnico.
- 2 Izraz sepsa vključuje bakteriemijo, meningokokno sepsa, nevtropenično sepsa, bakteriemijo s psevdomonasom, sepsa s psevdomonasom, sepsa in stafilokokno bakteriemijo.
- 3 Izraz COVID-19 vključuje asimptomatski COVID-19 in COVID-19.
- 4 Izraz okužba zgornjih dihal vključuje bronhitis, nazofaringitis, faringitis, okužbo dihal, bakterijsko okužbo dihal, vnetje nosne sluznice, okužbo z rinovirusom, sinusitis, traheitis, okužbo zgornjih dihal in virusno okužbo zgornjih dihal.
- 5 Izraz anemija vključuje anemijo, pomanjkanje železa in anemijo s pomanjkanjem železa.
- 6 Izraz hipogamaglobulinemija vključuje bolnike z neželenimi dogodki zaradi hipogamaglobulinemije, hipoglobulinemijo, znižano raven imunoglobulinov in/ali bolnike, ki imajo po zdravljenju s teklistamabom laboratorijski izvid ravni IgG pod 500 mg/dl.
- 7 Izraz encefalopatija vključuje stanje zmedenosti, zmanjšano stopnjo zavesti, letargijo, spominske motnje in somnolenco.
- 8 Izraz periferna nevropatija vključuje disestezijo, hipestezijo, oralno hipestezijo, nevralgijo, parestezijo, oralno parestezijo, periferno senzorično nevropatijo in išias.
- 9 Izraz krvavitev vključuje veznično krvavitev, epistakso, hematomo, hematurijo, hemoperitonej, hemoroidno krvavitev, krvavitev v spodnjem delu prebavil, meleno, krvavitev v ustih in subduralni hematomi.
- 10 Izraz hipertenzija vključuje esencialno hipertenzijo in hipertenzijo.
- 11 Izraz dispneja vključuje akutno dihalno odpoved, dispnejo in dispnejo ob naporu.
- 12 Izraz kašelj vključuje alergijski kašelj, kašelj, produktivni kašelj in sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti.
- 13 Izraz mišičnoskeletne bolečine vključuje artralgijo, bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh, mišičnoskeletno bolečino v prsnem košu, mišičnoskeletne bolečine, mialgijo, bolečine v vratu in bolečine v okončinah.
- 14 Izraz reakcija na mestu injiciranja vključuje podplutbo na mestu injiciranja, celulitis na mestu injiciranja, neprijeten občutek na mestu injiciranja, rdečino na mestu injiciranja, hematomi na mestu injiciranja, induracijo na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja, edem na mestu injiciranja, srbenje na mestu injiciranja, izpuščaj na mestu injiciranja, reakcijo na mestu injiciranja in oteklino na mestu injiciranja.
- 15 Izraz bolečine vključuje bolečine v ušesu, bolečine v ledvenem predelu, bolečine v dimljah, nekardialno bolečino v prsnem košu, orofaringealne bolečine, bolečine, bolečine v čeljusti, zobobol in tumorsko bolečino.
- 16 Izraz edemi vključuje edem obraza, preobremenitev s tekočino, periferne edeme in periferno otekanje.
- 17 Izraz utrujenost vključuje astenijo, utrujenost in splošno slabo počutje.
- 18 Izraz zvišane vrednosti aminotransferaz vključuje zvišano koncentracijo alanin aminotransferaze in zvišano koncentracijo aspartat aminotransferaze.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Sindrom sproščanja citokinov*

V študiji MajesTEC-1 (N=165) so o sindromu sproščanja citokinov poročali pri 72% bolnikov, ki so pred tem prejeli zdravljenje TECVAYLI. Pri eni tretjini bolnikov (33%) je prišlo do več kot ene reakcije sindroma sproščanja citokinov. Pri večini bolnikov se je sindrom sproščanja citokinov razvil po prejemu prvega odmerka za postopno zviševanje (44%), po prejemu drugega odmerka za postopno zviševanje (35%) ali po prejemu prvega vzdrževalnega odmerka (24%). Pri manj kot 3% bolnikov je do prve reakcije sindroma sproščanja citokinov prišlo po prejemu nadaljnjih odmerkov zdravljenja TECVAYLI. Reakcije sindroma sproščanja citokinov so bile stopnje 1 (50%), stopnje 2 (21%) ali stopnje 3 (0,6%). Mediani čas do nastopa sindroma sproščanja citokinov je bil 2 dni (od 1 do 6 dni) od prejema zadnjega odmerka, mediano trajanje reakcije pa je bilo 2 dneva (od 1 do 9 dni).

Najpogostejši znaki ali simptomi sindroma sproščanja citokinov so bili zvišana telesna temperatura (72%), hipoksija (13%), mrazenje (12%), hipotenzija (12%), sinusna tahikardija (7%), glavobol (7%), in zvišane koncentracije jetrnih encimov (zvišanje koncentracij aspartat aminotransferaze in alanin aminotransferaze, 3,6% za vsako od obeh zvišanj).

V študiji MajesTEC-1 so za zdravljenje v primeru sindroma sproščanja citokinov bolniki prejeli tocilizumab (pri 32% reakcij), kortikosteroide (pri 11% reakcij) ali tocilizumab v kombinaciji s kortikosteroidi (pri 3% reakcij).

## *Nevrološka toksičnost*

V študiji MajesTEC-1 (N=165) so o reakcijah nevrološke toksičnosti poročali pri 15% bolnikov, ki so prejeli zdravilo TECVAYLI. Reakcije nevrološke toksičnosti so bile stopnje 1 (8,5%), stopnje 2 (5,5%) ali stopnje 4 (<1%). Reakcija nevrološke toksičnosti, o kateri so najpogosteje poročali, je bil glavobol (8%).

O sindromu ICANS so poročali pri 3% bolnikov, ki so prejeli zdravilo TECVAYLI v priporočenem odmerku. Klinični manifestaciji sindroma ICANS, o katerih so najpogosteje poročali, sta bili stanje zmedenosti (1,2%) in disgrafija (1,2%). Nevrološka toksičnost se lahko pojavi sočasno s sindromom sproščanja citokinov, po izteku sindroma sproščanja citokinov ali v odsotnosti sindroma sproščanja citokinov. Do sedmih izmed devetih reakcij sindroma ICANS (78%) je prišlo sočasno s sindromom sproščanja citokinov (med potekom ali v 7 dneh po izteku sindroma sproščanja citokinov). Mediani čas do nastopa sindroma ICANS je bil 4 dni (od 2 do 5 dni) od prejema zadnjega odmerka, mediano trajanje reakcije pa je bilo 3 dni (od 1 do 20 dni).

## Imunogenost

Pri bolnikih, ki so jih v študiji MajesTEC-1 zdravili s subkutanim teklistamabom v monoterapiji (N=238), so ugotavljali prisotnost protiteles proti teklistamabu z elektrokemiluminiscenčnim imunskim testom. Pri enem bolniku (0,4%) je prišlo do razvoja nevtralizirajočih protiteles proti teklistamabu z nizkim titrom.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi in znaki

Največji tolerirani odmerek teklistamaba ni bil določen. V kliničnih študijah so aplicirali odmerke do 6 mg/kg.

### Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in mu takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: druga monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, oznaka ATC: L01FX24

### Mehanizem delovanja

Teklistamab je bispecifično protitelo polne dolžine, vrste IgG4-PAA, ki je usmerjeno proti receptorjem CD3, izraženemu na površini celic T, in proti antigenu B-celičnega dozorevanja (BCMA - B cell maturation antigen), ki ga na svoji površini izražajo maligne celice B diseminiranega plazmocitoma, pa tudi celice B v poznih razvojnih stopnjah in plazmatke. Ker ima dvojno vezavno

mesto, lahko teklistamab privabi CD3<sup>+</sup> celice T v bližino BCMA<sup>+</sup> celic, kar sproži aktivacijo celic T ter posledično lizo in smrt BCMA<sup>+</sup> celic zaradi posredovanja sproščenega perforina in raznih grancimov, shranjenih v sekretijskih veziklih citotoksičnih celic T. Do tega učinka pride ne glede na specifičnost T-celičnih receptorjev in brez opiranja na prisotnost molekul poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC - major histocompatibility complex) razreda 1 na površini antigen predstavitev celic.

### Farmakodinamični učinki

V prvem mesecu zdravljenja so opazili aktivacijo celic T, redistribucijo celic T, zmanjšanje števila celic B in indukcijo serumskih citokinov.

V roku enega meseca zdravljenja s teklistamabom je pri večini odzivnih bolnikov prišlo do zmanjšanja vrednosti topnega BCMA, pri tem pa so pri bolnikih z močnejšimi odzivi na teklistamab opazili večje zmanjšanje vrednosti topnega BCMA.

### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila TECVAYLI v monoterapiji so ocenjevali pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim diseminiranim plazmocitomom v odprti multicentrični študiji faze 1/2 z eno samo študijsko skupino (študija MajesTEC-1). V študijo so vključili bolnike, ki so predhodno prejeli najmanj tri vrste zdravljenja, kar vključuje zaviralec proteasoma, imunomodulatorno zdravilo in monoklonska protitelesa proti antigenu CD38. V študijo niso vključili bolnikov, ki so v zadnjih 6 mesecih preživeli možgansko kap ali epileptični napad, bolnikov z oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)  $\geq 2$ , bolnikov, ki so imeli plazmacelično levkemijo, ugotovljeno aktivno prizadetost osrednjega živčevja ali so kazali klinične znake prizadetosti možganskih ovojnic v sklopu diseminiranega plazmocitoma oziroma so imeli aktivno ali v anamnezi dokumentirano katero od avtoimunskih bolezni, med katere niso šteli vitiliga, sladkorne bolezni tipa 1 in predhodnega avtoimunskega tiroiditisa.

Bolniki so najprej prejeli začetna stopnjevalna odmerka zdravila TECVAYLI 0,06 mg/kg in 0,3 mg/kg subkutano, nato pa so prejeli vzdrževalne odmerke zdravila TECVAYLI 1,5 mg/kg subkutano enkrat na teden do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolniki, ki so imeli popoln ali boljši odziv najmanj 6 mesecev, so bili primerni za zmanjšanje pogostnosti odmerjanja na 1,5 mg/kg subkutano vsaka dva tedna do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti (glejte poglavje 4.2). Mediani interval med 1. in 2. stopnjevalnim odmerkom je bil 2,9 dneva (od 2 do 7 dni). Mediani interval med 2. stopnjevalnim odmerkom in prvim vzdrževalnim odmerkom je bil 3,1 dneva (od 2 do 9 dni). Bolniki so bili zaradi spremljanja hospitalizirani najmanj 48 ur po prejemu vsakega odmerka zdravila po režimu odmerjanja s postopnim zviševanjem odmerka.

Populacija za oceno učinkovitosti je vključevala 165 bolnikov. Mediana starost je bila 64 let (od 33 do 84 let), pri čemer je bilo 15% preiskovancev starih  $\geq 75$  let; 58% jih je bilo moškega spola; 81% je bilo belcev, 13% črne rase in 2% azijske rase. Ob vstopu v študijo je imelo 52% bolnikov po mednarodnem sistemu opredelitve stadija (ISS - International Staging System) stadij I, 35% stadij II in 12% stadij III. Povečano citogenetsko tveganje (prisotnost del(17p), t(4;14) ali t(14; 16)) je imelo 26% bolnikov. Sedemnajst odstotkov bolnikov je imelo ekstrapredularni plazmocitom.

Mediani čas od postavitve začetne diagnoze diseminiranega plazmocitoma do vključitve v študijo je bil 6 let (od 0,8 do 22,7 let). Mediano število predhodnih terapij je bilo 5 (od 2 do 14), pri čemer je 3 predhodne terapije prejelo 23% bolnikov. Dvainosemdesetim odstotkom bolnikov so predhodno opravili avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic, 4,8% bolnikov pa so opravili alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic. Osemindeset odstotkov bolnikov je bilo trojno neodzivnih (neodzivnih na zdravljenje z zaviralcem proteasoma, imunomodulatornim zdravilom in monoklonskim protitelesom proti antigenu CD38).

Rezultati za oceno učinkovitosti temeljijo na celokupni stopnji odziva (ORR - overall response rate), ki ga je ugotavljala neodvisna ocenjevalna komisija (IRC - Independent Review Committee) po

kriterijih mednarodne delovne skupine za plazmocitom iz leta 2016 (IMWG - International Myeloma Working Group) (glejte preglednico 7).

**Preglednica 7: Rezultati za oceno učinkovitosti v študiji MajesTEC-1**

| <b>Vsi zdravljeni bolniki (N=165)</b>  |                               |
|--|-------------------------------|
| <b>Celokupna stopnja odziva (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n(%)</b>  | 104 (63,0%)                   |
| 95-odstotni IZ (%)   | (55,2%, 70,4%)                |
| strog popolni odziv (sCR - stringent complete response)  | 54 (32,7%)                    |
| popolni odziv (CR - complete response)   | 11 (6,7%)                     |
| zelo dober delni odziv (VGPR - very good partial response)   | 32 (19,4%)                    |
| delni odziv (PR - partial response)  | 7 (4,2%)                      |
| <b>Trajanje odziva (DOR - duration of response) (meseči)</b>   |                               |
| število bolnikov z odzivom   | 104                           |
| trajanje odziva (meseči): mediana (95-odstotni IZ )  | 18,4 (14,9, NMO) <sup>1</sup> |
| <b>Čas do prvega odziva (meseči)</b>   |                               |
| število bolnikov z odzivom   | 104                           |
| mediana  | 1,2                           |
| razpon   | (0,2; 5,5)                    |
| <b>Stopnja MRD negativnosti<sup>2</sup> pri vseh zdravljenih bolnikih, n (%) [N=165]</b>   | 44 (26,7%)                    |
| 95-odstotni IZ (%)   | (20,1%, 34,1%)                |
| <b>Stopnja MRD negativnosti<sup>2,3</sup> pri bolnikih, ki so dosegli popolni (CR) ali strog popolni (sCR) odziv, n (%) [N=65]</b> | 30 (46,2%)                    |
| 95-odstotni IZ (%)   | (33,7%, 59,0%)                |

<sup>1</sup> NMO=ni mogoče oceniti

<sup>2</sup> Stopnja MRD negativnosti je opredeljena kot delež bolnikov, ki so dosegli negativen status (odstotnost) MRD (pri vrednosti  $10^{-5}$ ) pri katerikoli meritvi po prejemu začetnega odmerka in pred napredovanjem bolezni ali nadaljnjim zdravljenjem, usmerjenim proti plazmocitomu.

<sup>3</sup> Upoštevane so samo meritve MRD (s prazno vrednostjo testiranja  $10^{-5}$ ) v prvih 3 mesecih po doseženem popolnem/strogem popolnem odzivu (CR/sCR) do smrti/napredovanja bolezni/nadaljnega zdravljenja (izključno).

Mediani čas spremljanja po spremembi razporeda je bil 12,6 (razpon: 1,0 do 24,7) meseca pri bolnikih, ki so prešli na odmerek 1,5 mg/kg subkutano vsaka dva tedna.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom TECVAYLI za vse podskupine pediatrične populacije z diseminiranim plazmocitomom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Teklistamab po subkutanem odmerjanju izkazuje farmakokinetiko, ki je približno sorazmerna velikosti odmerka v okviru odmerkov od 0,08 mg/kg do 3 mg/kg (kar je 0,05- do 2,0-kratnik priporočenega odmerka). Devetdeset odstotkov izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja je bilo doseženih po 12 tedenskih vzdrževalnih odmerkih. Povprečno razmerje kopičenja med prvim in 13. tedenskim vzdrževalnim odmerkom teklistamaba 1,5 mg/kg je bilo 4,2-kratna vrednost za  $C_{max}$ , 4,1-kratna vrednost za  $C_{trough}$  in 5,3-kratna vrednost za  $AUC_{tau}$ .

$C_{max}$ ,  $C_{trough}$  in  $AUC_{tau}$  teklistamaba so predstavljeni v preglednici 8.

**Preglednica 8: Farmakokinetični parametri teklistamaba po 13. priporočenem tedenskem vzdrževalnem odmerku (1,5 mg/kg) pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim diseminiranim plazmocitomom v študiji MajesTEC-1**

| Farmakokinetični parameter                    | Teklistamab<br>Geometrično povprečje (KV%) |
|---|--|
| $C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )                | 23,8 (55%)                                 |
| $C_{trough}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )             | 21,1 (63%)                                 |
| $AUC_{tau}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) | 3838 (57%)                                 |

$C_{max}$  = najvišja koncentracija teklistamaba v serumu;  $C_{trough}$  = koncentracija teklistamaba v serumu pred prejemom naslednjega odmerka; KV = geometrični koeficient variacije;  $AUC_{tau}$  = površina pod krivuljo časovnega poteka koncentracije pri enotedenskem odmernem intervalu.

### Absorbcija

Povprečna biološka uporabnost teklistamaba pri subkutani uporabi je bila 72%. Mediana (razpon)  $T_{max}$  teklistamaba po prvem in 13. tedenskem vzdrževalnem odmerku je bila 139 (19 do 168) ur oziroma 72 (24 do 168) ur.

### Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve je bil 5,63 l (s koeficientom variacije (KV) 29%).

### Izločanje

Očistek teklistamaba se s časom zmanjšuje, s povprečno največjim zmanjšanjem od izhodišča do 13. tedenskega vzdrževalnega odmerka 40,8% (s koeficientom variacije 56%). Geometrično povprečje očistka pri 13. tedenskem vzdrževalnem odmerku je 0,472 l/dan (s koeficientom variacije 64%). Pri bolnikih, ki prekinajo odmerjanje teklistamaba po 13. tedenskem vzdrževalnem odmerku, predvidoma pride do 50-odstotnega znižanja koncentracije  $C_{max}$  teklistamaba v medianem času 15 dni (5. do 95. percentila: 7 do 33 dni) po doseženi najvišji koncentraciji ( $T_{max}$ ), do 97-odstotnega znižanja koncentracije  $C_{max}$  teklistamaba pa v medianem času 69 dni (5. do 95. percentila: 32 do 163 dni) po doseženi najvišji koncentraciji ( $T_{max}$ ).

Po podatkih populacijskega modela farmakokinetike (po podatkih iz študije MajesTEC-1) topni BCMA ni vplival na koncentracijo teklistamaba v serumu.

### Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetike zdravila TECVAYLI pri pediatričnih bolnikih, starih 17 let ali manj, niso raziskovali.

Rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da starost (od 24 do 84 let) in spol ne vplivata na farmakokinetiko teklistamaba.

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso opravili formalnih študij z zdravilom TECVAYLI.

Rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da blaga okvara ledvic ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) in zmerna okvara ledvic ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nimata pomembnega vpliva na farmakokinetiko teklistamaba. Na voljo je le malo podatkov, pridobljenih pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

## Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso opravili formalnih študij z zdravilom TECVAYLI.

Rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da blaga okvara jeter (celokupni bilirubin  $>1$  do 1,5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) in hkrati kakršnakoli vrednost aspartat aminotransferaze (AST) ali celokupni bilirubin  $\leq$  ZMN in hkrati vrednost AST  $>$  ZMN) nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko teklistamaba. Podatkov, pridobljenih pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter, ni na voljo.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

#### Kancerogenost in mutagenost

Na živalih niso izvajali študij za oceno kancerogenega in genotoksičnega potenciala teklistamaba.

#### Reproduktivna toksičnost in plodnost

Na živalih niso izvedli nobene študije za oceno vpliva teklistamaba na sposobnost razmnoževanja in razvoj ploda. V 5-tedenski študiji ponovljenih odmerkov pri opicah cinomolgus ni bilo opaznih učinkov na reproduktivnih organih samcev in samic pri pettedenskem intravenskem odmerjanju do 30 mg/kg/teden (kar je približno 22-kratnik najvišjega priporočenega odmerjanja pri ljudeh v smislu izpostavljenosti na osnovi AUC).

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijeva sol etilendiamintetraacetata (EDTA) dihidrata  
koncentrirana očetna kislina  
polisorbata 20 (E432)  
natrijev acetat trihidrat  
saharoza  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

#### Neodprta viala

18 mesecev

#### Pripravljena injekcijska brizga

Ko je injekcijska brizga pripravljena, je treba zdravilo injicirati takoj. Če takojšnje apliciranje zdravila ni mogoče, čas shranjevanja pripravljene injekcijske brizge pri temperaturi  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$  oziroma pri sobni temperaturi ( $15^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$ ) ne sme presegati 20 ur. Če pripravljenega zdravila ne porabite, ga po 20 urah od priprave zavržite.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).  
Ne zamrzujte.



Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

3 ml raztopine za injiciranje v viali iz stekla tipa 1 z zamaškom iz elastomera in aluminijastim tesnilom s snemljivo zaporko, ki vsebuje 30 mg teklistamaba (10 mg/ml).

Velikost pakiranja: 1 viala.

1,7 ml raztopine za injiciranje v viali iz stekla tipa 1 z zamaškom iz elastomera in aluminijastim tesnilom s snemljivo zaporko, ki vsebuje 153 mg teklistamaba (90 mg/ml).

Velikost pakiranja: 1 viala.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zelo pomembno je, da dosledno upoštevate navodila za pripravo in odmerjanje, ki so navedena v tem poglavju, da bi zmanjšali možnost napak pri odmerjanju iz vial z zdravilom TECVAYLI 10 mg/ml oziroma TECVAYLI 90 mg/ml.

Zdravilo TECVAYLI se sme odmerjati samo s subkutano injekcijo. Zdravila TECVAYLI ne odmerjajte intravensko.

Zdravilo TECVAYLI mora odmerjati zdravstveni strokovnjak z ustrezno usposobljenim medicinskim osebjem in ustrezno medicinsko opremo za obvladovanje hudih reakcij, vključno s sindromom sproščanja citokinov (glejte poglavje 4.4).

Viale z zdravilom TECVAYLI 10 mg/ml in TECVAYLI 90 mg/ml so samo za enkratno uporabo.

Za pripravo ustreznega vzdrževalnega odmerka se ne sme kombinirati vsebine vial z zdravilom TECVAYLI različnih jakosti.

Pri pripravi in apliciranju zdravila TECVAYLI je treba uporabljati aseptične tehnike.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### *Priprava zdravila TECVAYLI*

- Preverite predpisani odmerek za vsako injekcijo zdravila TECVAYLI. Da ne bi prišlo do napak, si pri pripravi injekcije zdravila TECVAYLI pomagajte z naslednjimi preglednicami.
  - S pomočjo preglednice 9 določite celotni odmerek, injekcijski volumen in število vial, ki jih potrebujete glede na bolnikovo dejansko telesno maso za pripravo 1. odmerka za postopno zviševanje z uporabo vial z zdravilom TECVAYLI 10 mg/ml.

**Preglednica 9: Injekcijski volumni zdravila TECVAYLI (10 mg/ml) za 1. odmerek za postopno zviševanje (0,06 mg/kg)**

| 1. odmerek za postopno zviševanje (0,06 mg/kg) | telesna masa (kg) | celotni odmerek (mg) | injekcijski volumen (ml) | število vial (1 viala=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                           |

- S pomočjo preglednice 10 določite celotni odmerek, injekcijski volumen in število vial, ki jih potrebujete glede na bolnikovo dejansko telesno maso za pripravo 2. odmerka za postopno zviševanje z uporabo vial z zdravilom TECVAYLI 10 mg/ml.

**Preglednica 10: Injekcijski volumni zdravila TECVAYLI (10 mg/ml) za 2. odmerek za postopno zviševanje (0,3 mg/kg)**

| 2. odmerek za postopno zviševanje (0,3 mg/kg) | telesna masa (kg) | celotni odmerek (mg) | injekcijski volumen (ml) | število vial (1 viala=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                           |

- S pomočjo preglednice 11 določite celotni odmerek, injekcijski volumen in število vial, ki jih potrebujete glede na bolnikovo dejansko telesno maso za pripravo vzdrževalnega odmerka z uporabo vial z zdravilom TECVAYLI 90 mg/ml.

**Preglednica 11: Injekcijski volumni zdravila TECVAYLI (90 mg/ml) za vzdrževalni odmerek (1,5 mg/kg)**

|                                       | telesna masa<br>(kg) | celotni odmerek<br>(mg) | injekcijski volumen<br>(ml) | število vial<br>(1 viala=1,7 ml) |
|---------------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| vzdrževalni<br>odmerek<br>(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                                |

- Ustrezno vialo z zdravilom TECVAYLI vzemite iz hladilnika (2 °C – 8 °C) in jo pustite zunaj tako dolgo, kot je potrebno, da doseže sobno temperaturo (15 °C – 30 °C), oziroma najmanj 15 minut. Zdravila TECVAYLI ne ogrevajte na noben drug način.
- Ko doseže sobno temperaturo, vsebino premešajte tako, da vialo približno 10 sekund nežno vrtite. Viala ne stresajte.
- Aspirirajte ustrezen injekcijski volumen zdravila TECVAYLI iz ene ali dveh vial v injekcijsko brizgo primerne velikosti s pomočjo igle za prenos.
  - Posamezen injekcijski volumen naj ne presega 2,0 ml. Če potrebujete odmerek, ki je večji kot 2,0 ml, razdelite celotno količino na več injekcijskih brizg.
- Zdravilo TECVAYLI je kompatibilno z injekcijskimi iglami iz nerjavečega jekla ter s polipropilenskimi in polikarbonatnimi injekcijskimi brizgami.
- Iglo za prenos zamenjajte z iglo za injiciranje primerne velikosti.
- Pred apliciranjem zdravila TECVAYLI vizualno preglejte glede vsebnosti delcev in morebitne spremembe barve. Raztopine ne smete uporabiti, če je drugačne barve, motna ali vsebuje tuje delce.
  - TECVAYLI raztopina za injiciranje je brezbarvna do svetlo rumena.

#### *Apliciranje zdravila TECVAYLI*

- Ustrezen volumen zdravila TECVAYLI injicirajte v podkožno tkivo na trebuhu (kar je najprimernejše mesto injiciranja). Zdravilo TECVAYLI lahko sicer injicirate tudi v podkožno tkivo na drugih predelih (npr. na stegnu). Če je treba dati več injekcij, naj bosta mesti injiciranja zdravila TECVAYLI najmanj 2 cm narazen.
- Zdravila ne injicirajte na mestih, kjer so na koži tetovaže ali brazgotine oziroma na predelih, kjer je koža rdeča, podpluta, občutljiva, trda ali poškodovana.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 23. avgust 2022

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## **A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo TECVAYLI na trgu, vsi bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali teklistimab, imeli dostop oziroma prejeli Kartico za bolnika z informacijami in pojasnili glede tveganja za razvoj sindroma sproščanja citokinov. Kartica za bolnika vsebuje tudi opozorilo zdravstvenim delavcem, ki zdravijo bolnika, da prejema teklistimab.

Kartica za bolnika bo vsebovala naslednja ključna sporočila:

- opis ključnih znakov in simptomov sindroma sproščanja citokinov
- navodilo, kdaj poiskati nujno medicinsko pomoč, če se pojavijo znaki in simptomi sindroma sproščanja citokinov
- kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo

#### **E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| <b>Opis</b>   | <b>Do datuma</b> |
|---|------------------|
| Za potrditev učinkovitosti in varnosti teklistimaba, indiciranega v obliki monoterapije za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, po najmanj treh vrstah zdravljenja, vključno z imunomodulatornim zdravilom, zaviralcem proteasoma in protitelesom proti antigenu CD38, in z dokazanim napredovanjem bolezni v času prejemanja zadnjega zdravljenja, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate študije 64007957MMY3001, randomizirane študije faze 3, v kateri so primerjali zdravljenje s teklistimabom v kombinaciji s subkutanim daratumumabom v primerjavi s subkutanim daratumumabom, pomalidomidom in deksametazonom (DPd) ali s subkutanim daratumumabom, bortezomibom in deksametazonom (DVd) pri udeležencih s ponovljenim ali neodzivnim diseminiranim plazmocitomom. | marec 2028       |
| Za nadaljno opredelitev trajanja odziva in dolgotrajne varnosti pri osebah z diseminiranim plazmocitomom, že zdravljenih z najmanj tremi vrstami zdravljenja, vključno z imunomodularnim zdravilom, zaviralcem proteasoma in protitelesom proti antigenu CD38, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končno poročilo študije 64007957MMY1001, prve odprte študije pri ljudeh, faze 1/2 s stopnjevanjem odmerka teklistimaba, humaniziranega BCMA x CD3 specifičnega protitelesa, pri osebah s ponovljenim ali neodzivnim diseminiranim plazmocitomom.  | december 2028    |

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

TECVAYLI 10 mg/ml raztopina za injiciranje  
teklistamab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 3-mililitrska viala vsebuje 30 mg teklistamaba (10 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: dinatrijeva sol EDTA dihidrata, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 20, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje  
1 viala, 30 mg/3 ml  
odmerek za postopno zviševanje

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Samo za subkutano uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ne stresajte.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/22/1675/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

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

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

30 mg/3 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

TECVAYLI 90 mg/ml raztopina za injiciranje  
teklistamab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 1,7-mililitrska viala vsebuje 153 mg teklistamaba (90 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: dinatrijeva sol EDTA dihidrata, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 20, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje  
1 viala, 153 mg/1,7 ml  
vzdrževalni odmerek

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Samo za subkutano uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ne stresajte.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/22/1675/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

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

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

153 mg/1,7 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### TECVAYLI 10 mg/ml raztopina za injiciranje TECVAYLI 90 mg/ml raztopina za injiciranje

teklistamab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo TECVAYLI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo TECVAYLI
3. Kako dajemo zdravilo TECVAYLI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TECVAYLI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo TECVAYLI in za kaj ga uporabljamo

TECVAYLI je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino z imenom 'teklistamab' in ga uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z vrsto raka kostnega mozga, ki ga imenujemo diseminirani plazmocitom.

Uporablja se pri bolnikih, ki so že prejeli najmanj tri druge vrste zdravljenja, ki niso bila uspešna ali so prenehala delovati.

#### Kako deluje zdravilo TECVAYLI

Zdravilo TECVAYLI je protitelo, vrsta beljakovine, ki je bilo razvito za prepoznavanje in vezavo določenih tarč v telesu. Zdravilo TECVAYLI je usmerjeno proti antigenu B-celičnega dozorevanja (BCMA), ki je prisoten na rakavih celicah diseminiranega plazmocitoma in celicah iz gručice z diferenciacijo 3 (CD3), ki je prisoten na tako imenovanih celicah T imunskega sistema. Zdravilo deluje tako, da se veže na navedene celice in jih združi, tako da lahko vaš imunski sistem uniči rakave celice diseminiranega plazmocitoma.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo TECVAYLI

**Zdravila TECVAYLI ne smete prejeti**, če ste alergični na teklistamab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če niste povsem prepričani, ali ste alergični, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden boste prejeli zdravilo TECVAYLI.

#### Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli zdravilo TECVAYLI, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če ste imeli v zadnjih 6 mesecih možgansko kap ali epileptični napad.

## **Zdravilo TECVAYLI in cepiva**

Preden boste prejeli zdravilo TECVAYLI, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma se nameravate cepiti.

- Živega cepiva ne smete prejeti od štiri tedne pred zdravljenjem do štiri tedne po zdravljenju z zdravilom TECVAYLI.

## **Preiskave in pregledi**

**Preden boste prejeli zdravilo TECVAYLI**, bo zdravnik pregledal vašo krvno sliko glede znakov okužbe. V primeru kakršne koli okužbe bo poskrbel za zdravljenje, preden vam uvede zdravilo TECVAYLI. Zdravnik bo tudi preveril, ali ste morda noseči ali dojite.

**Med zdravljenjem z zdravilom TECVAYLI** bo zdravnik spremljal morebitno pojavljanje neželenih učinkov. Zdravnik bo redno pregledal vašo krvno sliko, saj lahko pride do zmanjšanja števila krvnih celic in drugih krvnih sestavin.

## **Pozorni bodite na resne neželene učinke.**

**Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katero od naslednjih težav:**

- znake stanja, ki ga imenujemo 'sindrom sproščanja citokinov' (CRS). Sindrom sproščanja citokinov je resna imunska reakcija s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, mraženje, občutek slabosti, glavobol, hiter srčni utrip, omotičnost in oteženo dihanje;
- učinke na živčevje. Simptomi so lahko občutek zmedenosti, občutek zmanjšane stopnje pozornosti ali težave pri pisanju. Nekateri od teh so lahko znaki resne imunske reakcije, ki jo imenujemo 'sindrom nevrotoksičnosti povezan z imunskimi efektorskimi celicami' (ICANS);
- znake in simptome okužbe.

Če opazite katerega od zgoraj navedenih znakov, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

## **Otroci in mladostniki**

Zdravila TECVAYLI ne smejo prejeti otroci oziroma mladi, ki so stari manj kot 18 let, ker ni znano, kako bo to zdravilo vplivalo nanje.

## **Druga zdravila in zdravilo TECVAYLI**

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila, ki jih dobite brez recepta, in zdravila rastlinskega izvora.

## **Nosečnost in dojenje**

Ni znano, ali zdravilo TECVAYLI vpliva na nerojenega otroka in ali prehaja v materino mleko.

### Nosečnost—informacije za ženske

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, obvestite o tem zdravnika ali medicinsko sestro, preden prejmete zdravilo TECVAYLI.

Če zanosite v času zdravljenja s tem zdravilom, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

### Nosečnost—informacije za moške

Če vaša partnerka zanosi v času, ko vi prejimate to zdravilo, takoj obvestite zdravnika.

### Kontracepcija – informacije za ženske, ki bi lahko zanosile

Če obstaja možnost, da bi zanosili, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še 5 mesecev po zaključku zdravljenja z zdravilom TECVAYLI.

### Kontracepcija – informacije za moške

Če vaša partnerka lahko zanosi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še 3 mesece po zaključku zdravljenja z zdravilom TECVAYLI.

### Dojenje

Skupaj z zdravnikom boste pretehtali, ali so koristi dojenja večje od tveganja za vašega otroka. Če se boste skupaj z zdravnikom odločili, da boste prenehali uporabljati to zdravilo, ne smete dojiti še 5 mesecev po zaključku zdravljenja.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Pri nekaterih ljudeh lahko v času uporabe zdravila TECVAYLI prihaja do utrujenosti, omotičnosti ali zmedenosti. Ne vozite, ne uporabljajte orodja, ne upravljajte težkih strojev in ne izvajajte dejavnosti, ki bi vas lahko ogrožale, dokler ne mine najmanj 48 ur po prejemu tretjega odmerka zdravila TECVAYLI oziroma kot vam naroči zdravnik.

### **Zdravilo TECVAYLI vsebuje natrij**

Zdravilo TECVAYLI vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako dajemo zdravilo TECVAYLI**

### **Koliko zdravila je treba dati**

Vaš zdravnik bo določil odmerek zdravila TECVAYLI, ki ga boste prejeli. Odmerek bo odvisen od vaše telesne mase. Prva dva odmerka bosta manjša.

Zdravilo TECVAYLI boste prejeli takole:

- Kot prvi odmerek boste prejeli 0,06 mg na kilogram telesne mase.
- 2-7 dni po tem boste kot drugi odmerek prejeli 0,3 mg na kilogram telesne mase.
- 2-7 dni po prejemu drugega odmerka boste prejeli 'vzdrževalni odmerek', kar je 1,5 mg na kilogram telesne mase.
- Nato boste prejeli 'vzdrževalni odmerek' enkrat na teden, dokler vam bo zdravljenje z zdravilom TECVAYLI koristilo.

Če vam zdravilo TECVAYLI koristi tudi po 6. mesecih, se lahko zdravnik odloči, da boste prejeli 'vzdrževalni odmerek' vsaka dva tedna.

Zdravnik vas bo po prejemu vsakega od prvih treh odmerkov spremljal. Spremljal vas bo vsakokrat 2 dni po prejemu odmerka.

Po prejemu prvih treh odmerkov morate ostati v bližini zdravstvene ustanove za primer, da bi prišlo do neželenih učinkov.

### **Kako boste prejeli zdravilo**

Zdravilo TECVAYLI vam bosta dajala zdravnik ali medicinska sestra kot injekcijo v podkožje (podkožna ali subkutana injekcija). Injekcijo se daje v predel trebuha (abdomen) ali stegna.

### **Druga zdravila, ki jih boste prejeli v času zdravljenja z zdravilom TECVAYLI**

1-3 ure pred prejemom vsakega od prvih treh odmerkov zdravila TECVAYLI boste prejeli zdravila za zmanjševanje možnosti za neželene učinke, kot je sindrom sproščanja citokinov. To lahko vključuje:

- zdravila za zmanjšanje tveganja za alergijsko reakcijo (antihistaminiki)
- zdravila za zmanjšanje tveganja za vnetje (kortikosteroidi)
- zdravila za zmanjšanje tveganja za zvišano telesno temperaturo (kot je paracetamol)

Navedena zdravila vam lahko dajo tudi pri odmerjanju nadaljnjih odmerkov zdravila TECVAYLI na osnovi simptomov, ki bi se pojavili.

Glede na simptome, ki jih imate, in zdravstvene težave, ki ste jih imeli v preteklosti, vam lahko dajo tudi druga zdravila.

### **Če ste prejeli večji odmerek zdravila TECVAYLI, kot bi smeli**

To zdravilo vam bosta dajala zdravnik ali medicinska sestra, zato je malo verjetno, da bi ga prejeli preveč. Če bi se zgodilo, da bi prejeli preveč zdravila (prevelik odmerek), vas bo zdravnik pregledal glede pojava neželenih učinkov.

### **Če pozabite priti k zdravniku, ko ste naročeni na prejem zdravila TECVAYLI**

Zelo pomembno je, da pridete na vsak dogovorjen obisk. Če izpustite obisk pri zdravniku, se čimprej dogovorite za nov datum.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Resni neželeni učinki**

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če pride do katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, ki so lahko hudi in lahko vodijo v smrt.

### **Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):**

- resna imunska reakcija ('sindrom sproščanja citokinov'), ki lahko povzroči zvišano telesno temperaturo, mrazenje, občutek siljenja na bruhanje, glavobol, hiter srčni utrip, omotičnost in oteženo dihanje
- znižana raven protiteles, imenovanih imunoglobulini v krvi (hipogamaglobulinemija), kar lahko poveča možnost okužb
- zmanjšano število vrste belih krvnih celic (nevtropenija)
- okužba, kar lahko vključuje zvišano telesno temperaturo, mrazenje, drgetanje, kašelj, zadihanost, hitro dihanje in pospešen pulz

### **Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):**

- učinki na živčni sistem. To so lahko znaki resne imunske reakcije, ki jo imenujemo 'sindrom nevrotoksičnosti povezan z imunskimi efektorskimi celicami' (sindrom ICANS). Nekateri simptomi so:
  - občutek zmedenosti
  - občutek zmanjšane stopnje pozornosti
  - težave pri pisanju

Če opazite katerega od zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika.

### **Drugi neželeni učinki**

Drugi neželeni učinki so navedeni spodaj. Obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega od teh neželenih učinkov.

### **Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):**

- okužba pljuč (pljučnica)
- okužba COVID-19, ki jo povzroča virus z imenom koronavirus (SARS-CoV-2)
- okužba nosu, sinusov ali grla oziroma žrela (okužba zgornjih dihal)
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija)
- zmanjšano število trombocitov v krvi (krvnih ploščic, ki so pomembne za strjevanje krvi; trombocitopenija)
- zmanjšano število belih krvnih celic (levkopenija)
- zmanjšano število vrste belih krvnih celic (limfopenija)
- znižane vrednosti fosfata, magnezija ali kalija v krvi (hipofosfatemija, hipomagneziemija oziroma hipokaliemija)
- zvišana vrednost kalcija (hiperkalcemija)

- zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi
- zmanjšani apetit
- občutek siljenja na bruhanje (navzea), driska, zaprtje, bruhanje
- glavobol
- okvara živca, ki lahko povzroča mravljinčenje, odrevenelost, bolečine ali izgubo občutka za bolečino
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- krvavitev, ki je lahko huda
- kašelj
- zadihanost (dispneja)
- zvišana telesna temperatura
- huda utrujenost
- bolečine, tudi bolečine v mišicah
- otekanje rok, gležnjev ali stopal (edemi)
- kožne reakcije na mestu injiciranja ali v njegovi bližini, med drugim rdečina kože, srbenje, oteklina, bolečina, podplutba, izpuščaj ali krvavitev

#### **Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)**

- huda okužba celega telesa (sepsa)
- kožna okužba z rdečino (celulitis)
- zmanjšano število vrste belih krvnih celic skupaj z zvišano telesno temperaturo (febrilna nevtropenija)
- nizke vrednosti fibrinogena, vrste beljakovine v krvi, ki otežuje tvorbo strdkov
- motnje možganske funkcije (encefalopatija)
- znižane vrednosti kalcija ali natrija v krvi (hipokalcemija ali hiponatriemija)
- zvišana vrednost kalija v krvi (hiperkaliemija)
- znižana vrednost albuminov v krvi (hipoalbuminemija)
- znižana vrednost kisika v krvi (hipoksija)
- zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze v krvi
- zvišane vrednosti jetrnih encimov aminotransferaz v krvi
- zvišana vrednost kreatinina v krvi
- zvišana vrednost amilaze v krvi (hiperamilazemija)
- zvišana vrednost lipaze v krvi (hiperlipazemija)
- preiskave krvi lahko pokažejo, da je za strjevanje krvi potrebno več časa (zvišano mednarodno normalizirano razmerje – INR, in podaljšani delni tromboplastinski čas – PTT)

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila TECVAYLI**

Zdravilo TECVAYLI bo zdravnik shranil v bolnišnici ali v ambulanti.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2°C - 8°C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Vaš zdravstveni delavec bo zavrnil vsa zdravila, ki jih ne uporabljate več. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo TECVAYLI

- Učinkovina je teklistamab. Zdravilo TECVAYLI je na voljo v dveh različnih jakostih:
  - 10 mg/ml - ena 3-mililitrska viala vsebuje 30 mg teklistamaba
  - 90 mg/ml - ena 1,7-mililitrska viala vsebuje 153 mg teklistamaba
- Druge sestavine zdravila so dinatrijeva sol EDTA dihidrata, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 20, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo TECVAYLI vsebuje natrij").

### Izgled zdravila TECVAYLI in vsebina pakiranja

Zdravilo TECVAYLI je raztopina za injiciranje (injekcija) in je brezbarvna do svetlo rumena tekočina. Zdravilo TECVAYLI je na voljo v kartonski škatli, ki vsebuje 1 stekleno vialo.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Zdravilo je pridobilo tako imenovano 'pogojno dovoljenje za promet'. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

-----

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zelo pomembno je, da dosledno upoštevate navodila za pripravo in odmerjanje, ki so navedena v tem poglavju, da bi zmanjšali možnost napak pri odmerjanju iz vial z zdravilom TECVAYLI 10 mg/ml oziroma TECVAYLI 90 mg/ml.

Zdravilo TECVAYLI se sme odmerjati samo s subkutano injekcijo. Zdravila TECVAYLI ne odmerjajte intravensko.

Zdravilo TECVAYLI mora odmerjati zdravstveni strokovnjak z ustrezno usposobljenim medicinskim osebjem in ustrezno medicinsko opremo za obvladovanje hudih reakcij, vključno s sindromom sproščanja citokinov.

Viale z zdravilom TECVAYLI 10 mg/ml in TECVAYLI 90 mg/ml so samo za enkratno uporabo.

Za pripravo ustreznega vzdrževalnega odmerka se ne sme kombinirati vsebine vial z zdravilom TECVAYLI različnih jakosti.

Pri pripravi in apliciranju zdravila TECVAYLI je treba uporabljati aseptične tehnike.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

*Priprava zdravila TECVAYLI*

- Preverite predpisani odmerek za vsako injekcijo zdravila TECVAYLI. Da ne bi prišlo do napak, si pri pripravi injekcije zdravila TECVAYLI pomagajte z naslednjimi preglednicami.
  - S pomočjo preglednice 10 določite celotni odmerek, injekcijski volumen in število vial, ki jih potrebujete glede na bolnikovo dejansko telesno maso za pripravo 1. odmerka za postopno zviševanje z uporabo vial z zdravilom TECVAYLI 10 mg/ml.



**Preglednica 1: Injekcijski volumni zdravila TECVAYLI (10 mg/ml) za 1. odmerek za postopno zviševanje (0,06 mg/kg)**

| 1. odmerek za postopno zviševanje (0,06 mg/kg) | telesna masa (kg) | celotni odmerek (mg) | injekcijski volumen (ml) | število vial (1 viala=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                        |                             |

- S pomočjo preglednice 2 določite celotni odmerek, injekcijski volumen in število vial, ki jih potrebujete glede na bolnikovo dejansko telesno maso za pripravo 2. odmerka za postopno zviševanje z uporabo vial z zdravilom TECVAYLI 10 mg/ml.

**Preglednica 2: Injekcijski volumni zdravila TECVAYLI (10 mg/ml) za 2. odmerek za postopno zviševanje (0,3 mg/kg)**

| 2. odmerek za postopno zviševanje (0,3 mg/kg) | telesna masa (kg) | celotni odmerek (mg) | injekcijski volumen (ml) | število vial (1 viala=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                        |                             |

- S pomočjo preglednice 3 določite celotni odmerek, injekcijski volumen in število vial, ki jih potrebujete glede na bolnikovo dejansko telesno maso za pripravo vzdrževalnega odmerka z uporabo vial z zdravilom TECVAYLI 90 mg/ml.

**Preglednica 3: Injekcijski volumni zdravila TECVAYLI (90 mg/ml) za vzdrževalni odmerek (1,5 mg/kg)**

| <b>vzdrževalni odmerek (1,5 mg/kg)</b> | <b>telesna masa (kg)</b> | <b>celotni odmerek (mg)</b> | <b>injekcijski volumen (ml)</b> | <b>število vial (1 viala=1,7 ml)</b> |
|--|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
|  | 35-39                    | 56                          | 0,62                            | 1                                    |
|  | 40-44                    | 63                          | 0,70                            | 1                                    |
|  | 45-49                    | 70                          | 0,78                            | 1                                    |
|  | 50-59                    | 82                          | 0,91                            | 1                                    |
|  | 60-69                    | 99                          | 1,1                             | 1                                    |
|  | 70-79                    | 108                         | 1,2                             | 1                                    |
|  | 80-89                    | 126                         | 1,4                             | 1                                    |
|  | 90-99                    | 144                         | 1,6                             | 1                                    |
|  | 100-109                  | 153                         | 1,7                             | 1                                    |
|  | 110-119                  | 171                         | 1,9                             | 2                                    |
|  | 120-129                  | 189                         | 2,1                             | 2                                    |
|  | 130-139                  | 198                         | 2,2                             | 2                                    |
|  | 140-149                  | 216                         | 2,4                             | 2                                    |
| 150-160                                | 234                      | 2,6                         | 2                               |                                      |

- Vialo z zdravilom TECVAYLI ustrezne jakosti vzemite iz hladilnika (2°C – 8°C) in jo pustite zunaj tako dolgo, kot je potrebno, da doseže sobno temperaturo (15°C – 30°C), oziroma najmanj 15 minut. Zdravila TECVAYLI ne ogrevajte na noben drug način.
- Ko doseže sobno temperaturo, vsebino premešajte tako, da vialo približno 10 sekund nežno vrtite. Viale ne stresajte.
- Aspirirajte ustrezen injekcijski volumen zdravila TECVAYLI iz ene ali dveh vial v injekcijsko brizgo primerne velikosti s pomočjo igle za prenos.
  - Posamezen injekcijski volumen naj ne presega 2,0 ml. Če potrebujete odmerek, ki je večji kot 2,0 ml, razdelite celotno količino na več injekcijskih brizg.
- Zdravilo TECVAYLI je kompatibilno z injekcijskimi iglami iz nerjavečega jekla ter s polipropilenskimi in polikarbonatnimi injekcijskimi brizgami.
- Iglo za prenos zamenjajte z iglo za injiciranje primerne velikosti.
- Pred apliciranjem zdravila TECVAYLI vizualno preglejte glede vsebnosti delcev in morebitne spremembe barve. Raztopine ne smete uporabiti, če je spremenjene barve, motna ali vsebuje tuje delce.
  - TECVAYLI raztopina za injiciranje je brezbarvna do svetlo rumena.

*Apliciranje zdravila TECVAYLI*

- Ustrezen volumen zdravila TECVAYLI injicirajte v podkožno tkivo na trebuhu (kar je najprimernejše mesto injiciranja). Zdravilo TECVAYLI lahko sicer injicirate tudi v podkožno tkivo na drugih predelih (npr. na stegnu). Če je treba dati več injekcij, naj bosta mesti injiciranja zdravila TECVAYLI najmanj 2 cm narazen.
- Zdravila ne injicirajte na mestih, kjer so na koži tetovaže ali brazgotine oziroma na predelih, kjer je koža rdeča, podpluta, občutljiva, trda ali poškodovana.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.