

TECVAYLI™
(teclistamabe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Solução para injeção

10 mg/mL

90 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Agente antineoplásico

Tecvayli™

teclistamabe

solução injetável

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 10 mg/mL de teclistamabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 3 mL.

Solução injetável de 90 mg/mL de teclistamabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 1,7 mL.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 3 mL contém 30 mg de teclistamabe (10 mg/mL).

Cada frasco-ampola de 1,7 mL contém 153 mg de teclistamabe (90 mg/mL).

Excipientes: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, sacarose, polissorbato 20, edetato dissódico di-hidratado e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tecvayli™ é indicado para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam pelo menos três terapias anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de **Tecvayli™** em monoterapia foi avaliada em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário em um estudo de fase 1/2 de braço único, aberto, multicêntrico (MajesTEC-1). O estudo incluiu pacientes que receberam pelo menos três terapias anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38. O estudo excluiu pacientes que sofreram AVC ou convulsão nos últimos 6 meses e pacientes com pontuação de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ≥ 2 , leucemia de células plasmáticas, envolvimento ativo do SNC conhecido ou sinais clínicos de envolvimento meníngeo de mieloma múltiplo, ou história ativa ou documentada de doença autoimune com exceção de vitiligo, diabetes tipo 1 e tireoidite autoimune prévia.

Os pacientes receberam doses iniciais de 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg de **Tecvayli™** administradas por via subcutânea, seguidas pela dose de tratamento de **Tecvayli™** de 1,5 mg/kg, administradas por via subcutânea uma vez por semana a partir daí, e até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ver item 8. Posologia e modo de usar). A duração mediana entre a dose para escalonamento 1 e a dose para escalonamento 2 foi de 2,9 (intervalo: 2-7) dias. A duração mediana entre a dose para escalonamento

2 e a dose de tratamento inicial foi de 3,1 (intervalo: 2-9) dias. Os pacientes foram hospitalizados para monitoramento por pelo menos 48 horas após a administração de cada dose do cronograma de doses para escalonamento de **Tecvayli™**.

A população de eficácia incluiu 165 pacientes. A idade mediana foi de 64 anos (intervalo: 33-84) com 15% dos indivíduos ≥ 75 anos de idade; 58% eram do sexo masculino; 81% eram brancos, 13% eram negros, 2% eram asiáticos. O International Staging System (ISS) no início do estudo era de 52% no Estágio I, 35% no Estágio II e 12% no Estágio III. Citogenética de alto risco (presença de del(17p), t(4;14) ou t(14;16)) estava presente em 26% dos pacientes. Dezesete por cento dos pacientes apresentavam plasmocitomas extramedulares.

A mediana de tempo desde o diagnóstico inicial de mieloma múltiplo até a inscrição foi de 6 (intervalo: 0,8-22,7) anos. O número mediano de terapias anteriores foi 5 (intervalo: 2-14), com 23% dos pacientes que receberam 3 terapias anteriores. Oitenta e dois por cento dos pacientes receberam previamente transplante autólogo de células-tronco e 4,8% dos pacientes receberam transplante alogênico prévio. Setenta e oito por cento dos pacientes eram triplo-refratários (refratário ao inibidor de proteassoma, a um agente imunomodulador e a um anticorpo monoclonal anti-CD38).

Os resultados de eficácia foram baseados na taxa de resposta global, conforme determinado pela avaliação do Comitê de Revisão Independente (IRC), usando os critérios do International Myeloma Working Group (IMWG) 2016 (ver Tabela 1).

Tabela 1: Resultados de Eficácia para o estudo MajesTEC-1

	Todos os pacientes tratados (N = 165)
Taxa de resposta global (TRG: RCr + RC + RPMB + RP), n (%)	104 (63,0%)
IC de 95% (%)	(55,2%, 70,4%)
Resposta completa rigorosa (RCr)	54 (32,7%)
Resposta completa (RC)	11 (6,7%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	32 (19,4%)
Resposta parcial (RP)	7 (4,2%)
Duração da Resposta (DOR) (meses)	
Número de respondedores	104
DOR (Meses): Mediana (IC de 95%)	18,4 (14,9, NE) ¹
Tempo até a Primeira Resposta (meses)	
Número de respondedores	105
Mediana	1,2
Faixa	(0,2; 5,5)
Taxa de DRM² negativa em todos os pacientes tratados, n (%) [N=165]	44 (26,7%)
95% CI (%)	(20,1%, 34,1%)
Taxa de DRM^{2,3} negativa em pacientes que atingiram RC ou RCr, n (%) [N=65]	30 (46,2%)
95% CI (%)	(33,7%, 59,0%)

¹ NE = não estimável

² A taxa de DRM (Doença Residual Mínima) negativa é definida como a proporção de participantes que atingiram o status DRM negativo (em 10^{-5}) em qualquer ponto de tempo após a dose inicial e antes da progressão da doença (PD) ou terapia anti-mieloma subsequente.

³ Somente avaliações DRM (limiar de teste 10^{-5}) dentro de 3 meses após alcançar RC/RCr até morte/progressão/terapia subsequente (exclusiva) são consideradas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O teclistamabe é um anticorpo biespecífico IgG4-PAA completo que tem como alvo o receptor CD3, expresso na superfície de células T e o antígeno de maturação de células B (BCMA), que é expresso na superfície das células da linhagem B de mieloma múltiplo malignas, bem como células B em estágio avançado e células plasmáticas. Com os seus duplos sítios de ligação, o teclistamabe é capaz de fazer com que células T CD3+ fiquem em estreita proximidade com células BCMA+, resultando em ativação de células T e subsequentes lise e morte de células BCMA+, que é mediado pela secreção de perforina e várias granzimas armazenadas nas vesículas secretórias de células T citotóxicas. Esse efeito ocorre sem consideração da especificidade de receptores de células T ou dependência de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de Classe I na superfície das células apresentadoras de antígenos.

Efeitos farmacodinâmicos

Dentro do primeiro mês de tratamento com teclistamabe, foram observadas ativação e redistribuição de células T, redução de células B e indução de citocinas séricas.

Dentro de um mês, a maioria dos respondedores apresentou redução no BCMA solúvel e uma maior redução no BCMA solúvel foi observada em pacientes com respostas mais profundas ao teclistamabe.

Imunogenicidade

A incidência observada de anticorpos antidrogas é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos de ensaio impedem comparações significativas da incidência de anticorpos antidrogas nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos antidrogas em outros estudos, incluindo os de teclistamabe ou de outros produtos com teclistamabe. Durante o acompanhamento do estudo MajesTEC-1 (27 meses até o momento), 1/186 (0,5%) dos pacientes tratados com **Tecvayli**TM subcutâneo em várias dosagens desenvolveu anticorpos anti-teclistamabe. Devido à baixa ocorrência de anticorpos antidrogas, o efeito desses anticorpos na farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e/ou eficácia dos produtos de teclistamabe é desconhecido.

Efeito sobre o intervalo QT/QTc e a eletrofisiologia cardíaca

Com a dose de tratamento recomendada (1,5 mg/kg) de **Tecvayli**TM, não foi observado nenhum prolongamento do QTc clinicamente relevante.

Propriedades Farmacocinéticas

A C_{max} e ASC_{tau} de teclistamabe após a primeira dose de tratamento subcutâneo aumentam proporcionalmente ao longo de um intervalo de dosagem de 0,08 mg/kg a 3 mg/kg (0,05 a 2 vezes a dose de tratamento recomendada aprovada). Noventa por cento da exposição no estado estacionário foi alcançada após 12 doses semanais de tratamento. A taxa média de acumulação entre a primeira e a 13ª dose semanal de tratamento de teclistamabe 1,5 mg/kg foi de 4,2 vezes para C_{max}, 4,1 vezes para C_{trough} e 5,3 vezes para ASC_{tau}.

C_{max}, C_{trough} e ASC_{tau} de teclistamabe são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: parâmetros farmacocinéticos de teclistamabe para a 13ª dose de 1,5 mg/kg^a

Parâmetro farmacocinético	Média geométrica de teclistamabe (CV%)
C _{max} (mcg/mL)	23,8 (55%)
C _{trough} (mcg/mL)	21,1 (63%)
ASC _{tau} (mcg.h/mL)	3,838 (57%)

DP = desvio padrão; C_{max} = concentração sérica máxima de teclistamabe; C_{trough} = concentração sérica de teclistamabe antes da próxima dose; CV = coeficiente de variação geométrica; ASC_{tau} = área sob a curva de concentração-tempo no intervalo de dose semanal.

^a Seguindo administração de teclistamabe em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário (MajesTEC-1).

Absorção

A biodisponibilidade média de teclistamabe foi de 72% quando administrado por via subcutânea. A mediana (faixa) de T_{max} de teclistamabe após a primeira e 13ª doses de tratamento foi de 139 (19 a 168) horas e 72 (24 a 168) horas, respectivamente.

Distribuição

O volume médio (coeficiente de variação [CV]%) de distribuição de teclistamabe foi de 5,63 L (29%).

Eliminação

A depuração de teclistamabe diminui ao longo do tempo, com uma redução média (CV%) máxima desde o início até à 13ª dose de tratamento de 40,8% (56%). A depuração média geométrica (CV%) é de 0,472 L/dia (64%) na 13ª dose de tratamento. Espera-se que os pacientes que descontinuem o teclistamabe após a 13ª dose de tratamento tenham uma redução de 50% da C_{max} na concentração de teclistamabe em um tempo mediano (5º a 95º percentil) de 15 (7 a 33) dias após T_{max} e uma redução de 97% da C_{max} em concentração de teclistamabe em um tempo mediano de 69 (32 a 163) dias após o T_{max}.

Populações específicas

O volume de distribuição e a depuração do teclistamabe aumentam com o aumento do peso corporal (41 kg a 139 kg).

Não houve diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do teclistamabe com base na idade (24 a 84 anos), sexo, raça (branca, negra ou afro-americana), etnia (hispânica/latina, não hispânica/latina), insuficiência renal leve ou moderada (taxa de filtração glomerular estimada [eGFR] pelo método de Modificação da Dieta na Doença Renal [MDRD]: 30 a 89 mL/min), ou insuficiência hepática leve (bilirrubina total menor ou igual ao limite superior do normal [LSN] com AST superior ao LSN ou bilirrubina total superior a 1 a 1,5 vezes o LSN com qualquer AST). Os efeitos da insuficiência renal grave (eGFR inferior a 30 mL/min) ou insuficiência hepática moderada a grave (bilirrubina total superior a 1,5 vezes o LSN com qualquer AST) na farmacocinética de teclistamabe são desconhecidos.

Estudos de interação medicamentosa

Não foram conduzidos estudos clínicos avaliando o potencial de interação medicamentosa do teclistamabe.

Informações Não Clínicas

Com base na expressão de BCMA, o teclistamabe se direciona especificamente a células BCMA⁺, dessa maneira reduz potenciais efeitos em outras linhagens celulares.

Carcinogenicidade e Mutagenicidade

Não foi realizado nenhum estudo de genotoxicidade ou carcinogenicidade para avaliar o potencial carcinogênico ou genotóxico do teclistamabe.

Toxicologia Reprodutiva

Não foi conduzido nenhum estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em animais para avaliar os potenciais efeitos do teclistamabe.

Fertilidade

Não foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos do teclistamabe sobre a fertilidade em machos ou fêmeas. No estudo de toxicidade de doses repetidas de 5 semanas em macacos *cynomolgus*, não houve nenhum efeito notável nos órgãos reprodutores de machos e fêmeas com doses de até 30 mg/kg/semana (aproximadamente 22 vezes a dose máxima recomendada em humanos com base na exposição AUC) por via intravenosa por cinco semanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **Tecvayli**TM é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao teclistamabe ou a qualquer um dos componentes na formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os dados descritos nas Advertências e Precauções refletem o perfil de segurança de 165 pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam o regime de dose recomendado de monoterapia com **Tecvayli**TM por via subcutânea no estudo MajesTEC-1.

Síndrome de liberação de citocinas (SLC)

TecvayliTM pode causar síndrome de liberação de citocinas (SLC), incluindo reações com risco de vida ou fatais (ver item 9. Reações Adversas).

No estudo clínico, a SLC ocorreu em 72% dos pacientes que receberam **Tecvayli**TM na dose recomendada, com SLC de Grau 1 ocorrendo em 50% dos pacientes, Grau 2 em 21% e Grau 3 em 0,6%. A SLC recorrente ocorreu em 33% dos pacientes. A maioria dos pacientes apresentou SLC após a dose para escalonamento 1 (42%), dose para escalonamento 2 (35%) ou a dose inicial de tratamento (24%). Menos de 3% dos pacientes desenvolveram a primeira ocorrência de SLC após doses subsequentes de **Tecvayli**TM. O tempo mediano até ao início da SLC foi de 2 (intervalo: 1 a 6) dias após a dose mais recente com uma duração mediana de 2 (intervalo: 1 a 9) dias.

Os sinais e sintomas clínicos da SLC incluíram, mas não se limitaram a, febre, hipóxia, calafrios, hipotensão, taquicardia sinusal, dor de cabeça e elevação das enzimas hepáticas (elevação de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase).

Inicie a terapia de acordo com o cronograma de doses para escalonamento de **Tecvayli™** para reduzir o risco de SLC (ver item 8. Posologia e modo de usar). Administre medicamentos pré-tratamento para reduzir o risco da SLC e monitore os pacientes após a administração de **Tecvayli™** (ver item 8. Posologia e modo de usar).

Ao primeiro sinal da SLC, avalie imediatamente o paciente para internação. Administre cuidados de suporte com base na gravidade e considere o manejo adicional de acordo com as diretrizes práticas atuais. Suspenda ou descontinuar permanentemente **Tecvayli™** com base na gravidade (ver item 8. Posologia e modo de usar).

Toxicidades neurológicas

Tecvayli™ pode causar toxicidade neurológica grave ou com risco de vida, incluindo Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS) (ver item 9. Reações adversas).

No estudo clínico, ocorreu toxicidade neurológica em 57% dos pacientes que receberam **Tecvayli™** na dose recomendada, com toxicidade neurológica de Grau 3 ou 4 ocorrendo em 2,4% dos pacientes. As toxicidades neurológicas mais frequentes foram cefaleia (25%), disfunção motora (16%), neuropatia sensorial (15%) e encefalopatia (13%).

Com acompanhamento mais longo, convulsões de Grau 4 e síndrome de Guillain-Barré fatal (um paciente cada) ocorreram em pacientes que receberam **Tecvayli™**.

No estudo clínico, ICANS foi relatado em 6% dos pacientes que receberam **Tecvayli™** na dose recomendada (ver item 9. Reações adversas). ICANS recorrente ocorreu em 1,8% dos pacientes. A maioria dos pacientes experimentou ICANS após a dose para escalonamento 1 (1,2%), dose para escalonamento 2 (0,6%) ou a dose inicial do tratamento (1,8%). Menos de 3% dos pacientes desenvolveram a primeira ocorrência de ICANS após doses subsequentes de **Tecvayli™**. A mediana de tempo para o início do ICANS foi de 4 (intervalo: 2 a 8) dias após a dose mais recente, com uma duração mediana de 3 (intervalo: 1 a 20) dias. As manifestações clínicas mais frequentes da ICANS relatadas foram estado de confusão e disgrafia. O início da ICANS pode ser concomitante com a SLC, após a resolução da SLC ou na ausência da SLC.

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de toxicidade neurológica durante o tratamento. Ao primeiro sinal de toxicidade neurológica, incluindo ICANS, avalie imediatamente o paciente e forneça terapia de suporte com base na gravidade. Suspenda ou descontinuar permanentemente **Tecvayli™** com base na gravidade de acordo com as recomendações e considerar o manejo adicional de acordo com as diretrizes práticas atuais (ver item 8. Posologia e modo de usar).

Devido ao potencial de toxicidade neurológica, os pacientes que recebem **Tecvayli™** correm o risco de depressão do nível de consciência (ver item 9. Reações Adversas). Aconselhe os pacientes a se absterem de dirigir ou operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante e por 48 horas após a conclusão do cronograma de doses para escalonamento de **Tecvayli™** e no caso de aparecimento de qualquer sintoma de toxicidade neurológica até a resolução da toxicidade neurológica (ver item 8. Posologia e modo de usar).

Hepatotoxicidade

Tecvayli™ pode causar hepatotoxicidade, incluindo fatalidades. Em pacientes que receberam **Tecvayli™** na dose recomendada no estudo clínico, houve um caso fatal de insuficiência hepática. Aspartato aminotransferase (AST) elevada ocorreu em 34% dos pacientes, com elevações de Grau 3 ou 4 em 1,2%. Alanina aminotransferase (ALT) elevada ocorreu em 28% dos pacientes, com elevações de Grau 3 ou 4 em 1,8%. Ocorreu aumento da bilirrubina total em 6% dos pacientes com elevações de Grau 3 ou 4 em 0,6%. A elevação das enzimas hepáticas pode ser concomitante ou não à SLC.

Monitore as enzimas hepáticas e a bilirrubina no início e durante o tratamento conforme clinicamente indicado. Suspenda **Tecvayli™** ou considere a descontinuação permanente de **Tecvayli™** com base na gravidade (ver item 8. Posologia e Modo de

Usar).

Infecções

Tecvayli™ pode causar infecções graves, com risco de vida ou fatais. Em pacientes que receberam **Tecvayli™** na dose recomendada no ensaio clínico, infecções graves, incluindo infecções oportunistas, ocorreram em 30% dos pacientes, com infecções de Grau 3 ou 4 em 35%, e infecções fatais em 4,2% (ver item 9. Reações Adversas).

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção antes e durante o tratamento com **Tecvayli™** e trate adequadamente.

Administre antimicrobianos profiláticos de acordo com as diretrizes locais (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Suspenda **Tecvayli™** ou considere a descontinuação permanente de **Tecvayli™** com base na gravidade (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Monitore os níveis de imunoglobulina durante o tratamento com **Tecvayli™** e trate de acordo com diretrizes, incluindo precauções contra infecções e profilaxia antibiótica ou antiviral (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Reativação do Vírus da Hepatite B

Reativação do vírus da hepatite B pode ocorrer em pacientes tratados com medicamentos dirigidos contra células B e, em alguns casos, pode resultar em hepatite fulminante, insuficiência hepática e óbito.

Pacientes com evidências de sorologia positiva para HBV devem ser monitorados quanto a sinais clínicos e laboratoriais de reativação do HBV enquanto estiverem recebendo **Tecvayli™** e por pelo menos seis meses após o final do tratamento.

Em pacientes que desenvolverem reativação do HBV enquanto estiverem recebendo **Tecvayli™**, suspenda o tratamento com **Tecvayli™** conforme indicado na tabela 4 e maneje de acordo com as diretrizes institucionais locais (ver item 8. Posologia e modo de usar – Modificações posológicas).

Hipogamaglobulinemia

Hipogamaglobulinemia foi relatada em pacientes recebendo **Tecvayli™** (ver item 9. Reações Adversas).

Monitore os níveis de imunoglobulinas durante o tratamento com **Tecvayli™** e trate de acordo com as diretrizes institucionais locais, incluindo precauções para infecção, profilaxia com antibiótico ou antiviral.

Vacinas

A resposta imunológica a vacinas pode ser reduzida enquanto o **Tecvayli™** estiver sendo administrado.

A segurança da imunização com vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com **Tecvayli™** não foi estudada. A administração de vacinas de vírus vivos não é recomendada por pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento, durante o tratamento e pelo menos 4 semanas após o tratamento.

Neutropenia

Tecvayli™ pode causar neutropenia e neutropenia febril. Em pacientes que receberam **Tecvayli™** na dose recomendada no ensaio clínico, ocorreu redução na contagem de neutrófilos em 84% dos pacientes, com ocorrências de Grau 3 ou 4 em 56%. Neutropenia febril ocorreu em 3% dos pacientes (ver item 9. Reações Adversas).

Monitore contagens de todas as células sanguíneas no início e periodicamente durante o tratamento e forneça cuidados de suporte

de acordo com as diretrizes institucionais locais.

Monitore pacientes com neutropenia quanto a sinais de infecção.

Suspenda **Tecvayli**TM com base na gravidade (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Hipersensibilidade e outras reações da administração

TecvayliTM pode causar reações sistêmicas relacionadas à administração e reações locais no local da injeção.

Reações Sistêmicas

Em pacientes que receberam **Tecvayli**TM na dose recomendada no estudo clínico, 1,2% apresentaram reações sistêmicas relacionadas à administração, que incluíram pirexia recorrente de Grau 1 e língua inchada de Grau 1.

Reações Locais

Em pacientes que receberam **Tecvayli**TM na dose recomendada no estudo clínico, reações no local da injeção ocorreram em 35% dos pacientes, com reações de Grau 1 no local da injeção em 30% e Grau 2 em 4,8%.

Suspenda **Tecvayli**TM ou considere a descontinuação permanente de **Tecvayli**TM com base na gravidade (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Em razão do potencial para toxicidade neurológica, pacientes que recebem **Tecvayli**TM estão em risco de nível diminuído de consciência. Os pacientes devem evitar dirigir ou operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante e por 48 horas depois de concluir o cronograma de doses para escalonamento de **Tecvayli**TM e no caso de novo aparecimento de quaisquer sintomas neurológicos até a resolução da toxicidade neurológica (tabela 3) (ver item 8. Posologia e modo de usar).

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez (Categoria C)

Não há dados disponíveis sobre o uso de **Tecvayli**TM em mulheres grávidas ou dados em animais para avaliar o risco do **Tecvayli**TM na gravidez. Sabe-se que a IgG humana atravessa a placenta após o primeiro trimestre de gravidez. Portanto, o teclistamabe tem o potencial para ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. O **Tecvayli**TM não é recomendado para mulheres que estiverem grávidas. O **Tecvayli**TM está associado a hipogamaglobulinemia; portanto, deve ser considerada a avaliação dos níveis de imunoglobulinas em recém-nascidos de mães tratadas com **Tecvayli**TM.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não se sabe se o teclistamabe é excretado no leite humano ou animal, se afeta bebês amamentados ou afeta a produção de leite. Em razão do potencial para reações adversas graves do **Tecvayli**TM em bebês amamentados, aconselhe as pacientes a não amamentar durante o tratamento com **Tecvayli**TM e por pelo menos cinco meses após a última dose.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Exames de gravidez

No caso de mulheres com potencial para engravidar deve-se verificar se estão grávidas antes do início do tratamento com

Tecvayli™.

Contraceção

Aconselhe mulheres com potencial reprodutivo a usar um método de contraceção eficaz durante o tratamento e por cinco meses após a dose final de **Tecvayli™**.

Aconselhe pacientes do sexo masculino com uma parceira do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar um método de contraceção eficaz durante o tratamento e por três meses após a última dose de **Tecvayli™**.

Fertilidade

Não há dados sobre o efeito do **Tecvayli™** sobre a fertilidade. Os efeitos do **Tecvayli™** sobre a fertilidade de machos e fêmeas não foram avaliados em estudos em animais.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em pessoas com diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi realizado nenhum estudo de interação medicamentosa com o **Tecvayli™**.

A liberação inicial de citocinas associada ao início do tratamento com **Tecvayli™** pode suprimir enzimas do CYP450. Com base na modelagem farmacocinética de base fisiológica (PBPK), prevê-se que o maior risco de interação medicamentosa seja a partir do início do cronograma de dose de escalonamento de **Tecvayli™** até 7 dias após a primeira dose de tratamento ou durante um evento de SLC. Durante este período de tempo, monitore quanto a toxicidade ou monitore as concentrações do medicamento (p. ex., ciclosporina) em pacientes que estão recebendo concomitantemente substratos da CYP450 com índice terapêutico estreito. A dose do medicamento concomitante deve ser ajustada conforme necessário.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **Tecvayli™** deve ser armazenado sob refrigeração de 2°C a 8°C. Armazene na embalagem original a fim de proteger da luz. Não congele. Mantenha fora da vista e do alcance de crianças.

O prazo de validade do **Tecvayli™** é de 18 meses desde a data da sua fabricação.

Aspecto físico

O **Tecvayli™** é uma solução para injeção livre de conservantes incolor a amarelo-clara.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia – Adultos (maiores de 18 anos de idade)

O **Tecvayli™** deve ser administrado somente por injeção subcutânea.

Administre medicamentos pré-tratamento antes de cada dose do cronograma de doses para escalonamento de **Tecvayli™** (ver item 8. Posologia e modo de usar – Medicamentos pré-tratamento).

Cronograma de doses para escalonamento

Administre o **Tecvayli™** de acordo com o cronograma de doses para escalonamento na tabela 3 para reduzir a incidência e a severidade de síndrome de liberação de citocinas (SLC). Devido ao risco da SLC e toxicidade neurológica, incluindo ICANS, recomenda-se que os pacientes sejam hospitalizados por 48 horas após administração de todas as doses dentro do cronograma de doses de escalonamento de **Tecvayli™** (ver item 8. Posologia e Modo de Usar e 5. Advertências e Precauções).

O não cumprimento das doses ou esquema posológico recomendados para o início da terapia ou o reinício da terapia após atrasos de dose pode resultar em aumento da frequência e severidade de eventos adversos relacionados ao mecanismo de ação, particularmente síndrome de liberação de citocinas (ver item 8. Posologia e modo de usar - Modificações posológicas e ver item 5. Advertências e Precauções – Síndrome de Liberação de Citocinas).

Tabela 3: cronograma de doses de Tecvayli™

Cronograma de dose	Dia	Dose	
Cronograma de dose para escalonamento^a	Dia 1	Dose para escalonamento 1	0,06 mg/kg
	Dia 4 ^b	Dose para escalonamento 2	0,3 mg/kg
	Dia 7 ^c	Primeira dose de tratamento	1,5 mg/kg
Cronograma de dose semanal^a	Uma semana após a primeira dose de tratamento e então semanalmente	Doses de tratamento subsequentes	1,5 mg/kg semanalmente

^a Veja tabela 5 para recomendações de reinício de **Tecvayli™** após atrasos de dose (veja item 8. Posologia e modo de usar)

^b Dose para escalonamento 2 pode ser administrada entre 2 a 4 dias após a dose para escalonamento 1 e pode ser administrada em até 7 dias após a dose para escalonamento 1 para permitir resolução de reações adversas.

^c A primeira dose de tratamento pode ser administrada entre 2 a 4 dias após a dose para escalonamento 2 e pode ser administrada em até 7 dias após a dose para escalonamento 2 para permitir resolução de reações adversas.

Posologia recomendada

A posologia recomendada de **Tecvayli™** consiste em uma dose de 1,5 mg/kg de peso corporal real administrada uma vez por semana após a conclusão do cronograma de doses para escalonamento (veja a tabela 3). O **Tecvayli™** deve ser continuado até a de progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Para orientações em relação ao reinício da terapia com **Tecvayli™** após atrasos de dose (ver item 8. Posologia e modo de usar – Reinício do **Tecvayli™** após atrasos de dose).

Medicamentos pré-tratamento

Administre os medicamentos pré-tratamento a seguir de 1 a 3 horas antes de cada dose do cronograma de doses para escalonamento de **Tecvayli™** para reduzir o risco de síndrome de liberação de citocinas (ver item 5. Advertências e Precauções - Síndrome de Liberação de Citocinas e ver item 9. Reações Adversas).

- Corticosteroide (dexametasona oral ou intravenosa, 16 mg)
- Anti-histamínico (difenidramina oral ou intravenosa, 50 mg, ou equivalente)
- Antipiréticos (acetaminofeno oral ou intravenoso, 650 mg a 1000 mg, ou equivalente)

A administração dos medicamentos pré-tratamento pode ser necessária antes da administração das doses subsequentes de **Tecvayli™** nos seguintes pacientes:

- Pacientes que repetem as doses do cronograma de escalonamento de doses de **Tecvayli™** após um atraso de dose (ver item 8. Posologia e modo de usar).
- Pacientes que apresentaram SLC após a dose prévia de **Tecvayli™** (ver item 8. Posologia e modo de usar).

Profilaxia para reativação do vírus do herpes-zóster

Antes do início do tratamento com **Tecvayli™**, deve ser considerada a profilaxia com antiviral para a prevenção de reativação do vírus do herpes-zóster, de acordo com as diretrizes institucionais locais.

Modificações posológicas

Não pule doses para escalonamento de **Tecvayli™**.

Reduções de dose de **Tecvayli™** não são recomendadas.

Atrasos de dose podem ser necessários para manejar toxicidades relacionadas ao **Tecvayli™** (ver item 5. Advertências e Precauções).

Veja a tabela 4 para as medidas recomendadas para reações adversas após a administração de **Tecvayli™**.

Tabela 4: medidas recomendadas para reações adversas após a administração de Tecvayli™

Reações Adversas	Grau	Medidas
Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) ^a (ver item 5. Advertências e Precauções)	Grau 1	<ul style="list-style-type: none"> • Suspenda o Tecvayli™ até que a reação adversa seja resolvida. • Veja a tabela 6 para o manejo de síndrome de liberação de citocinas. • Administre medicamento pré-tratamento antes da próxima dose de Tecvayli™.
	Grau 2 Grau 3 (Duração: menos de 48 horas)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspenda o Tecvayli™ até que a reação adversa seja resolvida. • Veja a tabela 6 para o manejo de síndrome de liberação de citocinas. • Administre medicamentos pré-tratamento antes da próxima dose de Tecvayli™.

		<ul style="list-style-type: none"> Recomenda-se que os pacientes sejam hospitalizados por 48 horas após a próxima dose de Tecvayli™ (ver item 8. Posologia e modo de usar).
	Grau 3 (Recorrente ou duração: mais de 48 horas) Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> Descontinue permanentemente o tratamento com Tecvayli™. Veja a tabela 6 para o manejo de síndrome de liberação de citocinas.
Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunológicas (ICANS) (ver item 5. Advertências e Precauções)	Grau 1	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda o Tecvayli™ até que a reação adversa seja resolvida. Veja a tabela 7 para o manejo de síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunológicas.
	Grau 2 Grau 3 (Primeira ocorrência)	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda o Tecvayli™ até que a reação adversa seja resolvida. Veja a tabela 7 para o manejo de síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunológicas. Recomenda-se que os pacientes sejam hospitalizados por 48 horas após a próxima dose de Tecvayli™ (ver item 8. Posologia e modo de usar).
	Grau 3 (Recorrente) Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> Descontinue permanentemente o tratamento com Tecvayli™. Veja a tabela 7 para o manejo de síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunológicas.
Infecções (ver item 5. Advertências e Precauções)	Todos os Graus	<ul style="list-style-type: none"> Não administre o cronograma de doses para escalonamento de Tecvayli™ em pacientes com infecção ativa.
	Grau 3 Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda as doses de tratamento subsequentes de Tecvayli™ até que a infecção apresente melhora

		para Grau 2 ou melhor.
Toxicidades Hematológicas (ver item 5. Advertências e Precauções e ver item 9. Reações Adversas)	Contagem absoluta de neutrófilos menor que $0,5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda o Tecvayli™ até que a contagem absoluta de neutrófilos seja de $0,5 \times 10^9/L$ ou maior.
	Neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda o Tecvayli™ até que a contagem absoluta de neutrófilos seja de $1,0 \times 10^9/L$ ou maior e a febre seja resolvida.
	Hemoglobina menor que 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda o Tecvayli™ até que a hemoglobina seja de 8 g/dL ou maior.

	Contagem de plaquetas menor que 25000/mcL Contagem de plaquetas entre 25000/mcL e 50000/mcL com sangramento	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda o Tecvayli™ até que a contagem de plaquetas seja de 25000/mcL ou maior e não haja nenhuma evidência de sangramento.
Outras reações adversas (ver item 9. Reações Adversas)	Grau 3 Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda o Tecvayli™ até que a reação adversa apresente melhora para Grau 2 ou melhor.

a Com base na classificação da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* [Sociedade Americana para Transplante e Tratamento Celular] (ASTCT).

Reinício do Tecvayli™ após atrasos de dose

Se uma dose de **Tecvayli™** for atrasada, reinicie a terapia com base nas recomendações listadas na tabela 5 e retome o cronograma de tratamento apropriadamente (ver item 8. Posologia e modo de usar - Posologia – Adultos (maiores de 18 anos de idade)). Administre medicamentos pré-tratamento conforme indicado. Devido ao risco da SLC e toxicidade neurológica, incluindo ICANS, recomenda-se que os pacientes sejam hospitalizados por 48 horas após a administração de todas as doses dentro do cronograma de doses para escalonamento de **Tecvayli™** (ver item 8. Posologia e modo de usar e 5. Advertências e Precauções).

Tabela 5: recomendações para o reinício do Tecvayli™ após atraso de dose

Última dose administrada	Duração do atraso desde a última dose administrada	Ação
Dose para escalonamento 1	Mais de 7 dias	Recomece o cronograma para escalonamento de dose de Tecvayli™ na dose para escalonamento 1 (0,06 mg/kg). ^a
Dose para escalonamento 2	8 a 28 dias	Repita a dose para escalonamento 2 (0,3 mg/kg) ^a e continue o cronograma para escalonamento de dose de Tecvayli™ .
	Mais de 28 dias ^b	Recomece o cronograma para escalonamento de dose de Tecvayli™ na dose para escalonamento 1 (0,06 mg/kg). ^a
Qualquer dose de tratamento	8 a 28 dias	Continue o cronograma de dose semanal de Tecvayli™ na dose de tratamento (1,5 mg/kg).
	Mais de 28 dias ^b	Recomece o cronograma para escalonamento de dose de Tecvayli™ na dose para escalonamento 1 (0,06 mg/kg). ^a

^a Administre medicamentos de pré-tratamento antes da dose de **Tecvayli™** e monitore os pacientes de acordo (ver item 8. Posologia e modo de usar).

^b Considere o benefício-risco de reiniciar **Tecvayli™** em pacientes que necessitam de um atraso na dose de mais de 28 dias devido a uma reação adversa.

Manejo de reações adversas severas

Síndrome de liberação de citocinas (SLC)

As recomendações do protocolo para o manejo e prevenção da SLC no estudo MajesTEC-1 incluíram o uso de tocilizumabe e corticosteroides com base na gravidade dos sintomas. No estudo MajesTEC-1, a maioria dos eventos de SLC foi de Grau 1 (50%, 83/165) e Grau 2 (21%, 35/165). Menos de um por cento (0,6%, 1/165) dos eventos de SLC foram de Grau 3 e não ocorreram eventos de Grau 4 ou fatais. Um terço (33%, 55/165) dos pacientes apresentou mais de um evento de SLC. Nenhum paciente necessitou de descontinuação do tratamento para SLC, todos os eventos foram resolvidos. Tocilizumabe, corticosteroides e tocilizumabe em combinação com corticosteroides foram usados para tratar 32%, 11% e 3% dos eventos de SLC, respectivamente. Quarenta e cinco pacientes receberam tocilizumabe para seu primeiro evento de SLC, dos quais 9 pacientes (20%) tiveram um evento de SLC subsequente. Para os pacientes que não receberam tocilizumabe em seu primeiro evento, a recorrência da SLC ocorreu em 46 de 74 pacientes (62,2%). Com base nesses dados, o tocilizumabe pode ser usado para controlar a SLC conforme descrito na Tabela 6.

Identifique a SLC com base na apresentação clínica (ver item 5. Advertências e Precauções - Síndrome de Liberação de Citocinas). Avalie e trate outras causas de febre, hipóxia e hipotensão.

Se houver suspeita de SLC, suspenda o **Tecvayli™** até que a reação adversa seja resolvida (veja a tabela 4) e maneje de acordo com as recomendações na tabela 6. Administre cuidados de suporte para SLC (incluindo, entre outros, agentes antipiréticos, suporte com líquidos intravenosos, vasopressores, oxigênio suplementar, etc.), conforme apropriado. Considere exames laboratoriais para monitoramento quanto a coagulação intravascular disseminada (DIC), parâmetros de hematologia, bem como funções pulmonar, cardíaca, renal e hepática.

Tabela 6: recomendações para o manejo de síndrome de liberação de citocinas com tocilizumabe e corticosteroides

Grau ^c	Sintomas Apresentados	Tocilizumabe ^a	Corticosteroides ^b
Grau 1	Temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$	Pode ser considerado.	Não aplicável
Grau 2	Temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ com: Hipotensão responsiva a líquidos e sem necessidade de vasopressores. Ou necessidade de oxigênio por cânula nasal de baixo fluxo ^d ou suporte ventilatório por fonte de oxigênio próxima [blow-by].	Forneça terapia de suporte, que pode incluir cuidados intensivos. O tocilizumabe pode ser utilizado de acordo com as seguintes instruções: administre 8 mg/kg de tocilizumabe ^b por via intravenosa ao longo de 1 hora (não devendo exceder 800 mg). Repita o tocilizumabe a cada 8 horas, conforme necessário, em caso de não responsividade a líquidos intravenosos ou ao aumento do oxigênio suplementar. Limite a administração a no máximo 3 doses em um período de 24 horas; total máximo de 4 doses.	Maneje de acordo com a orientação abaixo se não houver nenhuma melhora dentro de 24 horas do início do tocilizumabe.
Grau 3	Temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ com:	Forneça terapia de suporte, que pode	Se não houver nenhuma melhora, administre 1

	<p>Hipotensão com necessidade de um vasopressor, com ou sem vasopressina.</p> <p>Ou necessidade de oxigênio por cânula nasal de alto fluxo^d, máscara facial, máscara sem sistema de circulação de oxigênio para administração de oxigênio em alta concentração [<i>non-rebreather</i>] ou máscara de Venturi.</p>	<p>incluir cuidados intensivos. O tocilizumabe pode ser utilizado de acordo com as seguintes instruções: administre 8 mg/kg de tocilizumabe por via intravenosa ao longo de 1 hora (não devendo exceder 800 mg).</p> <p>Repita o tocilizumabe a cada 8 horas, conforme necessário, em caso de não responsividade a líquidos intravenosos ou ao aumento do oxigênio suplementar.</p> <p>Limite a administração a no máximo 3 doses em um período de 24 horas; total máximo de 4 doses.</p>	<p>mg/kg de metilprednisolona por via intravenosa duas vezes ao dia ou dexametasona equivalente (p. ex., 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas).</p> <p>Continue o uso de corticosteroides até que o evento seja de Grau 1 ou menos, depois reduza gradualmente ao longo de 3 dias.</p>
Grau 4	<p>Temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ com:</p> <p>Hipotensão com necessidade de múltiplos vasopressores (excluindo-se vasopressina).</p> <p>Ou necessidade de oxigênio de pressão positiva (p. ex., pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), pressão positiva de dois níveis nas vias aéreas (BiPAP), intubação e ventilação mecânica).</p>	<p>Forneça terapia de suporte, que pode incluir cuidados intensivos. O tocilizumabe pode ser utilizado de acordo com as seguintes instruções: administre 8 mg/kg de tocilizumabe por via intravenosa ao longo de 1 hora (não devendo exceder 800 mg).</p> <p>Repita o tocilizumabe a cada 8 horas, conforme necessário, em caso de não responsividade a líquidos intravenosos ou ao aumento do oxigênio suplementar.</p> <p>Limite a administração a no máximo 3 doses em um período de 24 horas; total máximo de 4 doses.</p>	<p>Siga as instruções acima ou administre 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa ao dia por 3 dias, a critério do médico.</p> <p>Se não houver nenhuma melhora ou se a condição se agravar, considere imunossuppressores alternativos.^b</p>

a Consulte as informações de prescrição do tocilizumabe para detalhes.

b Trate SLC não responsiva de acordo com as diretrizes institucionais.

c Atribuída à SLC. A febre pode nem sempre estar presente concomitantemente com hipotensão ou hipóxia, uma vez que ela pode ser mascarada por intervenções como antipiréticos ou tratamento contra citocinas (p. ex., tocilizumabe ou esteroides).

d A cânula nasal de baixo fluxo é de ≤ 6 L/min e a cânula nasal de alto fluxo é de > 6 L/min.

e Com base na classificação da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT).

Toxicidades neurológicas

O manejo geral para toxicidade neurológica (p. ex., Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunológicas (ICANS), concomitante ou não à SLC) é resumido na tabela 7.

Ao primeiro sinal de toxicidade neurológica, incluindo ICANS, considere uma avaliação neurológica. Descarte outras causas de sintomas neurológicos. Forneça cuidados intensivos e tratamento de suporte para toxicidades neurológicas severas ou de risco à vida (ver item 5. Advertências e Precauções – Toxicidades neurológicas). Suspenda o **Tecvayli™** conforme indicado na tabela 4.

Tabela 7: Recomendações para o manejo de síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunológicas

Grau	Sintomas Apresentados^a	SLC Concomitante	Sem SLC Concomitante
Grau 1	Pontuação de ICE de 7-9 ^b ou nível diminuído de consciência ^c : desperta espontaneamente.	Manejo de SLC de acordo com a tabela 6. Monitore sintomas neurológicos e considere uma consulta e avaliação neurológica, a critério médico	Monitore sintomas neurológicos e considere consulta e avaliação neurológicas, a critério médico.
		Considere medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões.	
Grau 2	Pontuação de ICE de 3-6 ^b ou nível diminuído de consciência ^c : desperta com voz.	Administre tocilizumabe de acordo com a tabela 6 para o manejo de SLC. Se não houver nenhuma melhora após o início do tocilizumabe, administre 10 mg de dexametasona ^d por via intravenosa a cada 6 horas, se já não estiver tomando outros corticosteroides. Continue o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menor, depois reduza gradualmente.	Administre 10 mg de dexametasona ^d por via intravenosa a cada 6 horas. Continue o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menor, depois reduza gradualmente.
		Considere medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões. Considere uma consulta neurológica e outros especialistas para avaliação adicional, conforme necessário.	

<p>Grau 3</p>	<p>Pontuação de ICE de 0-2^b ou nível diminuído de consciência^c: desperta somente com estímulo tátil ou convulsões^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada, que seja resolvida rapidamente ou 	<p>Administre tocilizumabe de acordo com a tabela 6 para o manejo de SLC.</p> <p>Além disso, administre 10 mg de dexametasona^d por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumabe e repita a dose a cada 6 horas. Continue o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menos, depois reduza gradualmente.</p>	<p>Administre 10 mg de dexametasona^d por via intravenosa a cada 6 horas.</p> <p>Continue o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menos, depois reduza gradualmente.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> crises epiléticas não convulsivas no eletroencefalograma (EEG) que sejam resolvidas com intervenção ou pressão intracraniana elevada: edema focal/local em exame de imagem neurológico^c. 	<p>Considere medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões. Considere uma consulta neurológica e outros especialistas para avaliação adicional, conforme necessário.</p>	
<p>Grau 4</p>	<p>Pontuação de ICE de 0^b ou nível diminuído de consciência^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> o paciente não responde a estímulos para despertar ou precisa de estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para despertar ou estupor ou coma <p>ou convulsões^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> convulsão prolongada de risco à vida (> 5 minutos) ou convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem retorno à condição do estado basal ou achados motores^c: fraqueza motora focal profunda, como hemiparesia ou paraparesia, 	<p>Administre tocilizumabe de acordo com a tabela 6 para o manejo de SLC.</p> <p>Siga as instruções acima ou considere a administração de 1000 mg de metilprednisolona ao dia por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumabe e continue 1000 mg de metilprednisolona ao dia por via intravenosa por 2 ou mais dias.</p>	<p>Siga as instruções acima ou considere a administração de 1000 mg de metilprednisolona ao dia por via intravenosa por 3 dias; se houver melhora, então maneje conforme acima.</p>
		<p>Considere medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões. Considere uma consulta neurológica e outros especialistas para avaliação adicional, conforme necessário. Em caso de pressão intracraniana elevada/edema cerebral, consulte as diretrizes institucionais locais para o manejo.</p>	

<p>ou pressão intracraniana elevada/edema cerebral^c, com sinais/sintomas como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebral difuso em exame de imagem neurológico ou • postura de descerebração ou decorticação ou • paralisia do nervo craniano VI ou • papiledema ou • tríade de Cushing. 	
--	--

a O manejo é determinado pelo evento mais severo, não atribuível a qualquer outra causa.

b Se o paciente responder a estímulos para despertar e for capaz de realizar a Avaliação de Encefalopatia Associada a Células Efetoras Imunológicas (ICE), avalie: orientação (orientado em relação ao ano, ao mês, à cidade, ao hospital = 4 pontos); nomeação (nomear 3 objetos, p. ex., aponte para o relógio, a caneta, o botão = 3 pontos); seguir comandos (p. ex., “mostre-me 2 dedos” ou “feche os seus olhos e coloque a sua língua para fora” = 1 ponto); escrita (capacidade de escrever uma frase padrão = 1 ponto); e atenção (contar de trás para frente a partir de 100 subtraindo de dez em dez = 1 ponto). Se o paciente não responder a estímulos para despertar e for incapaz de realizar a Avaliação de ICE (ICANS de Grau 4) = 0 pontos.

c Não atribuíveis a nenhuma outra causa.

d Todas as referências à administração de dexametasona correspondem a dexametasona ou equivalente.

Populações especiais

Pacientes pediátricos (pacientes com até 17 anos de idade)

A segurança e a eficácia do **Tecvayli**TM não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com até 17 anos de idade.

Não está disponível nenhum dado.

Idosos (acima de 65 anos de idade)

Dos 165 pacientes tratados com **Tecvayli**TM no estudo MajesTEC-1 com a dose recomendada, 48% tinham 65 anos de idade ou mais e 15% tinham 75 anos de idade ou mais. Não foi observada nenhuma diferença global na segurança ou na efetividade entre esses pacientes e os mais jovens.

Não é necessário nenhum ajuste de dose (ver item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos formais com **Tecvayli**TM em pacientes com insuficiência renal.

Com base em análises farmacocinéticas populacionais, não é recomendado nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (ver item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos formais com **Tecvayli™** em pacientes com insuficiência hepática.

Com base em análises farmacocinéticas populacionais, não é recomendado nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve (ver item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Administração

É muito importante que as instruções para a preparação e a administração fornecidas nesta seção sejam seguidas estritamente para minimizar potenciais erros de administração com o frasco-ampola de 10 mg/mL de **Tecvayli™** e o frasco-ampola de 90 mg/mL de **Tecvayli™**.

Tecvayli™ deve ser administrado somente via injeção subcutânea. Não administre **Tecvayli™** por via intravenosa.

Tecvayli™ deve ser administrado por um profissional de saúde com equipe médica adequadamente treinada e equipamentos médicos apropriados para manejar reações severas, incluindo síndrome de liberação de citocinas (ver item 5. Advertências e Precauções - Síndrome de Liberação de Citocinas). Esta administração deve ocorrer em ambiente hospitalar, ou seja, em hospitais, ambulatórios ou clínicas médicas.

O frasco-ampola de 10 mg/mL de **Tecvayli™** e o frasco-ampola de 90 mg/mL de **Tecvayli™** são apresentados na forma de solução para injeção pronta para uso sem necessidade de diluição antes da administração.

Frascos-ampola de **Tecvayli™** de diferentes concentrações não devem ser combinados para obter a dose de tratamento.

Use técnica asséptica para preparar e administrar **Tecvayli™**.

Preparação do Tecvayli™

- Verifique a dose prescrita para cada injeção de **Tecvayli™**. Para minimizar erros, use as tabelas a seguir para preparar a injeção de **Tecvayli™**.
 - Use a tabela 8 para determinar a dose total, o volume de injeção e o número de frascos-ampola necessários com base no peso corporal real do paciente para a dose para escalonamento 1 usando **Tecvayli™** 10 mg/mL.

Tabela 8: volumes de injeção de Tecvayli™ 10 mg/mL para a dose para escalonamento 1 (0,06 mg/kg)

Dose para escalonamento 1 (0,06 mg/kg)	Peso corporal do paciente	Dose total (mg)	Volume de injeção (mL)	Número de frascos- ampola (1 frasco = 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

- Use a tabela 9 para determinar a dose total, o volume de injeção e o número de frascos-ampola necessários com base no peso corporal real do paciente para a dose para escalonamento 2 usando **Tecvayli™** 10 mg/mL.

Tabela 9: volumes de injeção de Tecvayli™ 10 mg/mL para a dose para escalonamento 2 (0,3 mg/kg)

Dose para escalonamento 2 (0,3 mg/kg)	Peso corporal do paciente	Dose total (mg)	Volume de injeção (mL)	Número de frascos- ampola (1 frasco = 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

- Use a tabela 10 para determinar a dose total, o volume de injeção e o número de frascos-ampola necessários com base no peso corporal real do paciente para a dose de tratamento usando **Tecvayli™** 90 mg/mL.

Tabela 10: volume de injeção de Tecvayli™ 90 mg/mL para a dose de tratamento (1,5 mg/kg)

	Peso corporal do paciente	Dose total (mg)	Volume de injeção (mL)	Número de frascos-ampola (1 frasco = 1,7 mL)
Dose de tratamento (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

- Remova o frasco-ampola de **Tecvayli™** de concentração apropriada do armazenamento refrigerado (2°C–8°C) e equilibre à temperatura ambiente (15°C–30°C), conforme necessário, por pelo menos 15 minutos. Não aqueça **Tecvayli™** de nenhuma outra maneira.
- Uma vez equilibrado, gire delicadamente o frasco-ampola por aproximadamente 10 segundos para misturar. Não agite.
- Retire o volume de injeção necessário de **Tecvayli™** do(s) frasco(s)-ampola para uma seringa de tamanho apropriado usando uma agulha de transferência.
 - Cada volume de injeção não deve exceder 2,0 mL. Divida doses que precisarem de mais de 2,0 mL igualmente em múltiplas seringas.
- **Tecvayli™** é compatível com agulhas de injeção de aço inoxidável e com material de seringas de polipropileno ou policarbonato.
- Substitua a agulha de transferência por uma agulha de tamanho apropriado para a injeção.
- Inspeção visualmente o **Tecvayli™** quanto a material particulado e descoloração antes da administração. Não use se a solução estiver descolorida, ou turva, ou se partículas estranhas estiverem presentes.
- **Tecvayli™** solução para injeção é incolor a amarelo-claro.

Administração de Tecvayli™

- Injete o volume necessário de **Tecvayli™** no tecido subcutâneo do abdome (local da injeção preferencial). Alternativamente, **Tecvayli™** pode ser injetado no tecido subcutâneo em outros locais (p. ex., coxa). Se múltiplas injeções forem necessárias, as injeções de **Tecvayli™** devem ser realizadas a uma distância de pelo menos 2 cm uma da outra.
- Não injete em tatuagens ou cicatrizes ou em áreas em que a pele estiver vermelha, machucada, sensível, dura ou não intacta.
- Qualquer produto medicinal não usado ou material residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Armazenamento

- Se **Tecvayli™** não for usado imediatamente, armazene a 2-8°C ou em temperatura ambiente por no máximo 20 horas. Descarte após 20 horas, se não for usado.

Monitoramento

- Devido ao risco de SLC e toxicidade neurológica, incluindo ICANS, recomenda-se que os pacientes sejam hospitalizados por 48 horas após a administração de todas as doses do cronograma de escalonamento de doses de **Tecvayli™** (ver item 8. Posologia e modo de usar e 5. Advertências e Precauções).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como os ensaios clínicos são conduzidos em condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Mieloma Múltiplo Recidivado/Refratário

MajesTEC-1

A segurança de **Tecvayli™** foi avaliada no estudo MajesTEC-1 (ver item 2. Resultados de Eficácia), que incluiu pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Os pacientes receberam doses para escalonamento de 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg de **Tecvayli™** seguido de **Tecvayli™** 1,5 mg/kg, por via subcutânea uma vez por semana (N=165). Entre os pacientes que receberam **Tecvayli™**, 47% foram expostos ao medicamento por 6 meses ou mais e 7% foram expostos ao medicamento por um ano ou mais. A idade mediana dos pacientes que receberam **Tecvayli™** foi de 64 anos (intervalo: 33 a 84 anos); 58% eram do sexo masculino; 81% eram brancos, 13% eram negros ou afro-americanos e 2% eram asiáticos.

Reações adversas graves ocorreram em 54% dos pacientes que receberam **Tecvayli™**. As reações adversas graves que ocorreram em uma frequência maior que 2% dos pacientes incluíram pneumonia (15%), síndrome de liberação de citocinas (8%), sepse (6%), deterioração geral da saúde física (6%), COVID-19 (6%), lesão renal aguda (4,8%), pirexia (4,8%), dor musculoesquelética (2,4%) e encefalopatia (2,4%).

Reações adversas fatais ocorreram em 5% dos pacientes que receberam **Tecvayli™**, incluindo COVID-19 (1,8%), pneumonia (1,8%), choque séptico (0,6%), insuficiência renal aguda (0,6%) e hemoperitônio (0,6%).

A descontinuação permanente de **Tecvayli™** devido a reações adversas ocorreu em 1,2% dos pacientes. As reações adversas que resultaram na descontinuação permanente de **Tecvayli™** incluíram pneumonia (pneumonia adenoviral e pneumocystis jirovecii no mesmo paciente) e hipercalcemia.

Interrupções de dosagem de **Tecvayli™** devido a uma reação adversa ocorreram em 73% dos pacientes. As reações adversas que

exigiram a interrupção da dosagem em mais que 5% dos pacientes incluíram neutropenia, pneumonia, pirexia, síndrome de liberação de citocinas, infecção do trato respiratório superior e COVID-19.

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram pirexia, SLC, dor musculoesquelética, reação no local da injeção, fadiga, infecção do trato respiratório superior, náusea, dor de cabeça, pneumonia e diarreia. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 a 4 mais comuns ($\geq 20\%$) foram redução na contagem dos linfócitos, neutrófilos, outros glóbulos brancos, hemoglobina e plaquetas.

A Tabela 11 resume as reações adversas no estudo MajesTEC-1.

Tabela 11: Reações adversas ($\geq 10\%$) em pacientes com mieloma múltiplo que receberam Tecvayli™ no estudo MajesTEC-1

Reações adversas	Frequência (todos os graus)	Tecvayli™ (N = 165)	
		Qualquer grau (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Pirexia	Muito comum	76	3#
Reação no local da injeção ¹	Muito comum	37	0,6#
Fadiga ²	Muito comum	33	2,4#
Calafrios	Muito comum	16	0
Dor ³	Muito comum	15	1,8#
Edema ⁴	Muito comum	13	0
Distúrbios do sistema imunológico			
Síndrome de liberação de citocinas	Muito comum	72	0,6#
Hipogamaglobulinemia ⁵	Muito comum	11	1,2#
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor musculoesquelética ⁶	Muito comum	44	4,2#
Dor óssea	Muito comum	16	3#
Infecções			
Infecção do trato respiratório superior ⁷	Muito comum	26	2,4#
Pneumonia ^{8*}	Muito comum	24	15
Infecção do trato urinário ⁹	Muito comum	11	5#
Distúrbios gastrointestinais			
Náusea	Muito comum	25	0,6#
Diarreia	Muito comum	21	2,4#
Constipação	Muito comum	18	0
Vômito	Muito comum	12	0,6#
Distúrbios do sistema nervoso			

Reações adversas	Frequência (todos os graus)	Tecvayli™ (N = 165)	
		Qualquer grau (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Cefaleia	Muito comum	25	0,6#
Disfunção motora ¹⁰	Muito comum	16	0
Neuropatia sensorial ¹¹	Muito comum	15	1,2#
Encefalopatia ¹²	Muito comum	13	0
Distúrbios vasculares			
Hipotensão	Muito comum	18	1,2#
Hemorragia ^{13*}	Muito comum	12	1,8
Hipertensão ¹⁴	Muito comum	12	4,8#
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Hipóxia	Muito comum	18	1,8
Tosse ¹⁵	Muito comum	15	0
Distúrbios cardíacos			
Arritmia cardíaca ¹⁶	Muito comum	16	1,8
Distúrbios do metabolismo e nutrição			
Apetite diminuído	Muito comum	11	0,6#
Distúrbios renais e urinários			
Lesão renal aguda ¹⁷	Muito comum	11	3,6

As reações adversas foram classificadas com base na versão CTCAE 4.03, com exceção da SLC, que foi classificada de acordo com os critérios ASTCT 2019.

1 Reação no local da injeção incluem as seguintes reações no local da injeção: eritema, machucado, celulite, desconforto, hematoma, endurecimento, inflamação, edema, prurido, erupção cutânea, reação e inchaço.

2 Fadiga inclui astenia e fadiga.

3 Dor inclui dor de ouvido, dor no flanco, dor na virilha, dor orofaríngea, dor, dor na mandíbula, dor de dente e dor tumoral.

4 Edema inclui edema facial, sobrecarga hídrica, retenção hídrica, edema periférico e inchaço periférico.

5 Hipogamaglobulinemia inclui hipogamaglobulinemia e hipoglobulinemia.

6 Dor musculoesquelética inclui artralgia, dor nas costas, desconforto muscular, dor torácica musculoesquelética, dor musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço, dor torácica não cardíaca e dor nas extremidades.

7 Infecção do trato respiratório superior inclui bronquite, influenza, nasofaringite, faringite, infecção do trato respiratório, infecção bacteriana do trato respiratório, rinite, infecção por rinovírus, sinusite, traqueíte, infecção do trato respiratório superior e infecção viral do trato respiratório superior.

8 Pneumonia inclui pneumonia por COVID-19, pneumonia por enterobacter, infecção do trato respiratório inferior, pneumonia por metapneumovírus, pneumonia por Pneumocystis jirovecii, pneumonia, pneumonia adenoviral, pneumonia klebsiella, pneumonia moraxella, pneumonia pneumocócica, pneumonia pseudomonal, pneumonia viral sincicial respiratória, pneumonia estafilocócica e pneumonia viral.

9 Infecção do trato urinário inclui cistite, cistite escherichia, cistite klebsiella, infecção do trato urinário por escherichia, infecção

do trato urinário e infecção bacteriana do trato urinário.

10 A disfunção motora inclui rigidez muscular com movimento em solavancos, disgrafia, disфонia, distúrbios da marcha, hipocinesia, rigidez muscular, espasmos musculares, fraqueza muscular, paralisia do nervo fibular, hiperatividade psicomotora, tremor e paralisia do nervo VI.

11 A neuropatia sensorial inclui disestesia, hipoestesia, hipoestesia oral, neuralgia, parestesia, parestesia oral, neuropatia sensorial periférica, ciática e neuronite vestibular.

12 A encefalopatia inclui agitação, apatia, afasia, estado de confusão, delirium, depressão do nível de consciência, desorientação, discalculia, alucinação, letargia, comprometimento da memória, alterações do estado mental e sonolência.

13 Hemorragia inclui hemorragia conjuntival, epistaxe, hematoma, hematuria, hemoperitônio, hemorragia hemorroidária, hemorragia digestiva baixa, melena, hemorragia bucal e hematoma subdural.

14 Hipertensão inclui hipertensão essencial e hipertensão.

15 Tosse inclui tosse alérgica, tosse, tosse produtiva e síndrome da tosse das vias aéreas superiores.

16 A arritmia cardíaca inclui flutter atrial, parada cardíaca, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia e taquicardia ventricular.

17 A lesão renal aguda inclui lesão renal aguda e insuficiência renal.

Ocorreram apenas reações adversas de grau 3.

* Inclui as seguintes reações adversas fatais: hemorragia (n=1), pneumonia (n=3).

As reações adversas que ocorreram em <10% dos pacientes que receberam **Tecvayli™** incluíram neutropenia febril (3%, comum), sepse (6%, comum), ICANS (6%, comum), convulsão (0,6%, incomum), síndrome de Guillain-Barré (0,6%, incomum), insuficiência hepática (0,6%, incomum) e infecções virais novas ou reativadas (incluindo adenovírus (1,2%, comum), vírus da hepatite B (HBV) (0,6%, incomum), citomegalovírus (CMV) (1,2%, comum), vírus varicela zoster (VZV) (0,6%, incomum) e vírus herpes simplex (HSV) (2,4%, comum)).

A Tabela 12 resume as anormalidades laboratoriais no estudo MajesTEC-1.

Tabela 12: Anormalidades laboratoriais frequentes ($\geq 30\%$) que tiveram impacto negativo nos pacientes que receberam Tecvayli™ no estudo MajesTEC-1

Anormalidade laboratorial	Tecvayli™ (N=165 ¹)	
	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Hematologia		
Contagem de linfócitos diminuída	92	84
Glóbulos brancos diminuídos	86	41
Contagem de neutrófilos diminuída	84	56
Contagem de plaquetas diminuída	71	22
Hemoglobina diminuída	67	33
Química		
Albumina diminuída	68	6
Fosfatase alcalina aumentada	42	2,4
Fósforo diminuído	38	13

Gama-glutamil transferase aumentada	37	8
Sódio diminuído	35	10
Aspartato aminotransferase aumentado	34	1,2
Cálcio (corrigido) diminuído	31	1,2
Creatinina aumentada	30	3

¹ O denominador usado para calcular a taxa variou de 164 a 165 com base no número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

Os graus de toxicidade de laboratório são derivados com base no NCI CTCAE (Critérios de Terminologia Comum do Instituto Nacional do Câncer para Eventos Adversos) Versão 4.03.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais

A dose máxima tolerada de teclistamabe não foi determinada. Em pesquisas clínicas, foram administradas doses de até 6 mg/kg.

Tratamento

No caso de uma superdosagem, o paciente deve ser monitorado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e o tratamento sintomático apropriado deve ser instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3440

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº. 57.130

Registrado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Patheon Manufacturing Services

Greenville – EUA

Embalado por (embalagem secundária):

AndersonBrecon Inc

Rockford - EUA

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

™ Marca de indústria e comércio



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 06/04/2023.



CCDS v002

VPS TV 2.0

HISTÓRICO DE BULAS

Produto	Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas		
	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Tecvayli (teclistamabe)	27/03/2023	0303319/23-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/02/2022	0812238/22-5	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	27/03/2023	VP: Todos VPS: Todos	VP TV 1.0/ VPS TV 1.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML
Tecvayli (teclistamabe)	06/04/2023	XXXXXXXX/XX-X	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/04/2023	XXXXXXXX/XX-X	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/04/2023	VP: 8 VPS: 9	VP TV 2.0/ VPS TV 2.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML