

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации» и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Теквэйли, 10 мг/мл, раствор для подкожного введения.

Теквэйли, 90 мг/мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Теклистамаб - это гуманизированное биспецифическое антитело, направленное против рецепторов CD3 и антигена созревания В-лимфоцитов (BCMA), класса иммуноглобулин G4-пролин, аланин, аланин (IgG4-РАА), которое вырабатывается в линии клеток млекопитающих (яичников китайских хомячков [CHO]) по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: теклистамаб.

Теквэйли, 10 мг/мл, раствор для подкожного введения

1 мл раствора содержит 10 мг теклистамаба.

Каждый флакон содержит 30 мг теклистамаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Теквэйли, 90 мг/мл, раствор для подкожного введения

1 мл раствора содержит 90 мг теклистамаба.

Каждый флакон содержит 153 мг теклистамаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного

препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная жидкость или жидкость с коричневатым или коричневато-желтоватым или желтоватым оттенком, которая может содержать незначительное количество небольших прозрачных или белых частиц белка.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Теквэйли в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, которые получили, по крайней мере, три предшествующих линии терапии, включавшей иммуномодулирующий препарат, ингибитор протеасом и антитело к CD38, и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия препаратом Теквэйли должна назначаться и проводиться под контролем врачей, имеющих опыт лечения множественной миеломы.

Препарат Теквэйли должен вводиться медицинским работником, в распоряжении которого находится соответствующим образом обученный медицинский персонал и надлежащее медицинское оборудование для оказания помощи в случае тяжелых реакций, включая синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) (см. раздел 4.4.).

Режим дозирования

Перед каждым введением препарата Теквэйли в рамках схемы постепенного повышения доз следует проводить премедикацию (см. ниже).

Схему постепенного повышения доз препарата Теквэйли не следует проводить у пациентов с активными инфекциями (см. таблицу 3 и раздел 4.4.).

Рекомендуемая схема дозирования

Рекомендуемая схема дозирования препарата Теквэйли приведена в таблице 1. Рекомендуемые дозы препарата Теквэйли – 1,5 мг/кг в виде подкожных (п/к) инъекций еженедельно, с предварительным введением доз 0,06 мг/кг и 0,3 мг/кг в рамках схемы постепенного повышения доз. Для пациентов, у которых в течение как минимум 6 месяцев наблюдается полный ответ на терапию или лучше, можно рассмотреть снижение частоты введения дозы 1,5 мг/кг подкожно до одного раза каждые две недели (см. раздел 5.1).

Терапию препаратом Теквэйли следует начинать согласно схеме постепенного повышения доз, приведенной в таблице 1, с целью снижения частоты и тяжести СВИ. Учитывая риск СВИ, пациентам следует дать указание оставаться поблизости от лечебного учреждения, и проводить ежедневный мониторинг клинических проявлений и симптоматики на протяжении 48 часов после всех введений в рамках схемы постепенного повышения доз препарата Теквэйли (см. раздел 4.4.).

Несоблюдение рекомендаций по дозам или схеме дозирования при начале терапии или при ее возобновлении после приостановки может привести к повышению частоты и тяжести нежелательных реакций, обусловленных механизмом действия, в особенности – СВИ (см. раздел 4.4.).

Таблица 1. Схема дозирования препарата Теквэйли

Схема дозирования	День	Доза ^a	
Все пациенты			
Схема постепенного повышения доз ^b	День 1	Введение 1 в рамках постепенного повышения доз	0,06 мг/кг подкожно однократно
	День 3 ^c	Введение 2 в рамках постепенного повышения доз	0,3 мг/кг подкожно однократно
	День 5 ^d	Первое введение поддерживающей дозы	1,5 мг/кг подкожно однократно
Схема еженедельных введений ^b	Через одну неделю после первого введения поддерживающей дозы и далее еженедельно ^e	Последующие введения поддерживающих доз	1,5 мг/кг подкожно 1 раз в неделю
Пациенты, у которых в течение как минимум 6 месяцев наблюдается полный ответ на терапию или лучше			
Схема введений каждые две недели ^b	Рассмотреть снижение частоты введения дозы 1,5 мг/кг подкожно до одного раза каждые две недели		

^a Доза рассчитывается на основании фактической массы тела и должна вводиться подкожно.

^b Рекомендации по возобновлению введения препарата Теквэйли после приостановки терапии приведены в таблице 2.

^c Введение 2 в рамках постепенного повышения доз может проводиться в промежутке от двух до семи дней после введения 1 в рамках постепенного повышения доз.

^d Первое введение поддерживающей дозы может проводиться в промежутке от двух до семи дней

после введения 2 в рамках постепенного повышения доз. Оно представляет собой первое введение препарата в поддерживающей дозе (1,5 мг/кг).

е Между еженедельными введениями поддерживающей дозы должно проходить минимум 5 суток.

В таблицах 9, 10 и 11 указаны дозы препарата, рассчитанные для диапазонов массы тела (см. раздел 6.6).

Длительность терапии

Терапию препаратом Теквэйли следует проводить вплоть до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Лекарственные препараты для премедикации

За 1-3 часа до каждого введения препарата Теквэйли в рамках схемы постепенного повышения доз (см. таблицу 1) необходимо применять следующие лекарственные препараты для премедикации с целью снижения риска СВИ (см. разделы 4.4. и 4.8.):

- Кортикостероид (дексаметазон в дозе 16 мг внутрь или внутривенно);
- Антигистаминный препарат (дифенгидрамин в дозе 50 мг внутрь или внутривенно, либо эквивалент);
- Жаропонижающий препарат (парацетамол в дозе 650-1000 мг внутрь или внутривенно, либо эквивалент).

Применение лекарственных препаратов для премедикации может также потребоваться и перед последующими введениями препарата Теквэйли у следующих пациентов:

- Пациенты, которым повторно осуществляются введения препарата Теквэйли в рамках схемы постепенного повышения доз, вследствие предшествующего приостановления терапии (см. таблицу 2), либо
- Пациенты, у которых развился СВИ после предшествующего введения (см. таблицу 3).

Профилактика реактивации опоясывающего герпеса

Перед началом терапии препаратом Теквэйли следует рассмотреть вопрос о проведении противовирусной профилактики для предотвращения реактивации вируса опоясывающего герпеса, согласно локальным протоколам, принятым в конкретном лечебном учреждении.

Возобновление терапии препаратом Теквэйли после приостановки терапии

В случае приостановки лечения препаратом Теквэйли возобновлять терапию следует согласно рекомендациям, изложенным в таблице 2, после чего терапия препаратом Теквэйли продолжается в соответствии со схемой дозирования (см. таблицу 1). Лекарственные препараты для премедикации следует применять согласно указаниям в таблице 2. За пациентами следует проводить надлежащий мониторинг (см. раздел 4.2.).

Таблица 2. Рекомендации по возобновлению терапии препаратом Теквэйли после приостановки лечения.

Последняя введенная доза	Длительность приостановки терапии после введения последней дозы	Действия
Введение 1 в рамках схемы постепенного повышения доз	Более 7 дней	Возобновить схему постепенного повышения доз препарата Теквэйли, начиная с введения 1 (0,06 мг/кг) ^a
Введение 2 в рамках схемы постепенного повышения доз	От 8 до 28 дней	Повторить введение 2 в рамках постепенного повышения доз (0,3 мг/кг) ^a и продолжать схему постепенного повышения доз препарата Теквэйли
	Более 28 дней	Возобновить схему постепенного повышения доз препарата Теквэйли, начиная с введения 1 в рамках постепенного повышения доз (0,06 мг/кг) ^a
Любые введения поддерживающих доз	От 8 до 62 дней	Продолжать введение препарата Теквэйли в последней поддерживающей дозе и схеме (1,5 мг/кг 1 раз в неделю или 1,5 мг/кг 1 раз каждые две недели)
	От 63 до 111 дней	Возобновить схему постепенного повышения доз препарата Теквэйли, начиная с введения 2 (0,3 мг/кг) ^a
	Более 111 дней	Возобновить схему постепенного повышения доз препарата Теквэйли, начиная с введения 1 (0,06 мг/кг) ^a

^a Перед введением препарата Теквэйли следует провести премедикацию лекарственными препаратами, а также надлежащий мониторинг за пациентами.

Коррекция дозы

Терапию препаратом Теквэйли следует начинать в соответствии со схемой постепенного повышения доз, приведенной в таблице 1.

Снижение доз препарата Теквэйли не рекомендуется.

В случае проявлений токсичности, связанных с препаратом Теквэйли, может потребоваться приостановить терапию (см. раздел 4.4.). Рекомендации по возобновлению терапии

препаратом Теквэйли после ее приостановки приведены в таблице 2.

Рекомендуемые действия в случае развития нежелательных реакций после введения препарата Теквэйли перечислены в таблице 3.

Таблица 3. Рекомендуемые действия в случае развития нежелательных реакций после введения препарата Теквэйли.

Нежелательные реакции	Степень	Действия
Синдром высвобождения цитокинов ^a (см. раздел 4.4.)	Степень 1	• Приостановить терапию препаратом Теквэйли, пока нежелательная реакция не разрешится. • См. действия в случае развития СВЦ в таблице 4. • Перед очередным введением препарата Теквэйли – применять препараты для премедикации.
	Степень 2	• Приостановить терапию препаратом Теквэйли, пока нежелательная реакция не разрешится. • См. действия в случае развития СВЦ в таблице 4. • Перед очередным введением препарата Теквэйли – применять препараты для премедикации. • Ежедневно проводить мониторинг состояния пациента в течение 48 часов после введения следующей дозы препарата Теквэйли. Проинструктировать пациентов оставаться в непосредственной близости от лечебного учреждения во время ежедневного
	Степень 3 (длительность менее 48 часов)	• Температуру тела $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ в сочетании с одним из следующих признаков: • Гипотензия, требующая

	применения одного монитора. вазопрессора, с вазопрессином или без него, либо Потребность в применении кислорода через назальную канюлю с высокой скоростью потока^c, лицевую маску, нереверсивную маску или маску Вентури.	
	Степень 3 (повторное возникновение или длительность более 48 часов) - Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ в сочетании с одним из следующих признаков: - Гипотензия, требующая применения одного вазопрессора, с вазопрессином или без него, либо - Потребность в применении кислорода через назальную канюлю с высокой скоростью потока^c, лицевую маску, нереверсивную маску или маску Вентури. Степень 4 - Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ в сочетании с одним из следующих признаков: - Гипотензия, требующая применения нескольких вазопрессоров (кроме вазопрессина), либо - Потребность в	- Окончательно отменить терапию препаратом Теквэйли. - См. действия в случае развития СВЦ в таблице 4.

	кислородной поддержке с положительным давлением (например, в виде непрерывного положительного давления в дыхательных путях [CPAP], двухуровневого положительного давления в дыхательных путях [BiPAP], интубации и искусственной вентиляции легких).	
Синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ICANS) ^d (см. раздел 4.4.)	Степень 1	• Приостановить терапию препаратом Теквэили, пока нежелательная реакция не разрешится. • См. действия в случае развития синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками, в таблице 5.
	Степень 2 Степень 3 (первый эпизод)	• Приостановить терапию препаратом Теквэили, пока нежелательная реакция не разрешится. • См. действия в случае развития синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками, в таблице 5. • Ежедневно проводить мониторинг состояния пациента в течение 48 часов после введения следующей дозы препарата Теквэили. Проинструктировать пациентов оставаться в

		непосредственной близости от лечебного учреждения во время ежедневного мониторинга.
	Степень 3 (повторное возникновение) Степень 4	- Окончательно отменить терапию препаратом Теквэйли. - См. действия в случае развития синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками, в таблице 5.
Инфекции (см. раздел 4.4.)	Все степени	Не вводить препарат Теквэйли в рамках схемы постепенного повышения доз у пациентов с активной инфекцией. Схему постепенного повышения доз препарата Теквэйли можно применять после разрешения активной инфекции.
	Степень 3 Степень 4	Приостановить последующие введения поддерживающих доз препарата Теквэйли (т.е. доз, вводимых после завершения схемы постепенного повышения доз препарата Теквэйли), пока тяжесть инфекций не снизится до степени 2 или более низкой степени.
Гематологическая токсичность (см. разделы 4.4. и 4.8.)	Абсолютное число нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$	Приостановить терапию препаратом Теквэйли, пока абсолютное число нейтрофилов не составит $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или выше.

	Фебрильная нейтропения	Приостановить терапию препаратом Теквэйли, пока абсолютное число нейтрофилов не составит $1,0 \times 10^9/\text{л}$ или выше, и пока лихорадка не разрешится.
	Уровень гемоглобина менее 8 г/дл	Приостановить терапию препаратом Теквэйли, пока уровень гемоглобина не составит 8 г/дл или выше.
	Уровень тромбоцитов менее 25 000/мкл Уровень тромбоцитов от 25 000/мкл до 50 000/мкл с кровотечениями	Приостановить терапию препаратом Теквэйли, пока уровень тромбоцитов не составит 25 000/мкл или выше, при отсутствии объективных признаков кровотечений.
Прочие нежелательные реакции (см. раздел 4.8.) ^e	Степень 3 Степень 4	Приостановить терапию препаратом Теквэйли, пока тяжесть нежелательной реакции не снизится до степени 2 или более низкой степени.

^a Согласно классификации степеней СВИ Американского общества трансплантологии и клеточной терапии (ASTCT) (Lee et al 2019).

^b Вследствие СВИ. Лихорадка может не всегда появляться одновременно с гипотензией или гипоксией, поскольку она может быть замаскирована такими вмешательствами, как применение жаропонижающих препаратов или антицитокиновой терапии (например, тоцилизумаба или кортикостероидов).

^c Назальная канюля с низкой скоростью потока определяется как ≤ 6 л/мин, а назальная канюля с высокой скоростью потока определяется как > 6 л/мин.

^d На основании оценки степени тяжести ICANS согласно классификации ASTCT.

^e На основании критериев общей терминологии нежелательных явлений Национального онкологического института (NCI-CTCAE), версия 4.03.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени не

требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени не требуется (см. раздел 5.2.).

Дети

Препарат Теквэйли для лечения множественной миеломы у детей до 18 лет не применяется.

Способ применения

Препарат Теквэйли предназначен только для подкожного введения.

Необходимый объем препарата Теквэйли вводится в подкожную клетчатку живота (предпочтительная область инъекции). В качестве альтернативы препарат Теквэйли можно вводить в подкожную клетчатку других локализаций (например, бедра). Если требуется несколько инъекций, их следует выполнять на расстоянии не менее 2 см друг от друга. Инъекции не следует проводить в область татуировок или рубцов, а также в участки, где на коже имеются покраснения, кровоподтеки, болезненность, уплотнения, либо где кожа не является интактной.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к теклистамабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо записывать торговое наименование и номер серии введенного препарата.

Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ)

У пациентов, получающих препарат Теквэйли, может развиваться СВЦ, включая реакции, представляющие угрозу для жизни или приводящие к смерти.

Клинические проявления и симптоматика СВЦ могут включать, помимо прочего, лихорадку, гипоксию, озноб, гипотензию, тахикардию, головную боль и повышение активности печеночных ферментов. Осложнения СВЦ, представляющие потенциальную угрозу для жизни, могут включать нарушение функции сердца, респираторный дистресс-синдром взрослых, неврологическую токсичность, почечную и/или печеночную недостаточность, а также диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС). Для снижения риска СВЦ терапию препаратом Теквэйли следует начинать согласно схеме постепенного повышения доз. С целью снижения риска СВЦ перед каждым введением

препарата Теквэйли в рамках схемы постепенного повышения доз следует применять премедикацию (кортикостероиды, антигистаминные препараты и жаропонижающие препараты; см. раздел 4.2.).

Ниже перечислены пациенты, которых следует проинструктировать оставаться поблизости от лечебного учреждения, и которым следует проводить ежедневный мониторинг на протяжении 48 часов:

- Если препарат Теквэйли был введен пациенту в рамках схемы постепенного повышения доз (мониторинг на предмет СВЦ).
- Если препарат Теквэйли был введен пациенту, у которого ранее имелся СВЦ степени 2 или выше.

У пациентов с эпизодами СВЦ после предшествующего введения, следует применять лекарственные препараты для премедикации перед очередным введением препарата Теквэйли.

Пациентам следует рекомендовать обращаться за медицинской помощью в случае появления клинических проявлений или симптоматики СВЦ. При первых признаках СВЦ следует немедленно оценить необходимость госпитализации пациента. Следует проводить поддерживающую терапию, применить тоцилизумаб и/или кортикостероиды, в зависимости от степени тяжести, согласно указаниям в таблице 4 ниже. Применение миелоидных факторов роста, в особенности – гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), потенциально может усиливать симптоматику СВЦ, и во время СВЦ их следует избегать. Терапию препаратом Теквэйли следует приостановить до тех пор, пока СВЦ не разрешится, согласно указаниям в таблице 3 (см. раздел 4.2.).

Действия, предпринимаемые при развитии синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ)

СВЦ следует выявлять на основании клинических проявлений. Следует обследовать пациентов на предмет других причин лихорадки, гипоксии и гипотензии, а также проводить соответствующее лечение.

В случае подозрения на СВЦ терапию препаратом Теквэйли следует приостановить до тех пор, пока нежелательная реакция не разрешится (см. таблицу 3). В случае развития СВЦ следует действовать согласно рекомендациям в таблице 4. Необходимо проводить поддерживающую терапию в случае развития СВЦ (включая, помимо прочего, жаропонижающие средства, внутривенную инфузионную поддержку, вазопрессоры, вспомогательную оксигенотерапию и т.д.). Следует рассмотреть вопрос о проведении лабораторных анализов с целью мониторинга на предмет диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), а также для оценки гематологических

параметров, функции легких, сердца, почек и печени.

Таблица 4. Рекомендации по применению тоцилизумаба и кортикостероидов при развитии синдрома высвобождения цитокинов.

Степень^е	Имеющиеся клинические проявления	Тоцилизумаб^а	Кортикостероиды^б
Степень 1	Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{с}}$	Можно рассмотреть	Не применимо
Степень 2	Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{с}}$ в сочетании с одним из следующих признаков: • Гипотензия с наличием ответа на введение жидкости и без необходимости применения вазопрессоров, либо • Потребность в применении кислорода через назальную канюлю с низкой скоростью потока^д или в режиме blow-by.	Ввести тоцилизумаб^б внутривенно в дозе 8 мг/кг в течение 1 часа (не превышая дозу в 800 мг). Повторно вводить тоцилизумаб каждые 8 часов по потребности при отсутствии ответа на внутривенное введение жидкостей или увеличение интенсивности оксигенотерапии. В течение 24 часов можно ввести не более 3 доз; общее максимальное количество доз – 4.	При отсутствии улучшения в течение 24 часов от начала применения тоцилизумаба следует вводить метилпреднизолон внутривенно в дозе 1 мг/кг, 2 раза в сутки, либо дексаметазон внутривенно в дозе 10 мг, каждые 6 часов. Продолжать применение кортикостероидов до тех пор, пока тяжесть явления не станет соответствовать степени 1 или ниже, после чего постепенно отменить путем уменьшения дозы на протяжении 3 суток.
Степень 3	Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{с}}$ в сочетании с одним из следующих признаков: • Гипотензия, требующая применения одного вазопрессора, с вазопрессином или без него, либо • Потребность в применении кислорода	Ввести тоцилизумаб внутривенно в дозе 8 мг/кг в течение 1 часа (не превышая дозу в 800 мг). Повторно вводить тоцилизумаб каждые 8 часов по потребности при отсутствии ответа	При отсутствии улучшения – вводить метилпреднизолон внутривенно в дозе 1 мг/кг, 2 раза в сутки, либо дексаметазон внутривенно в дозе 10 мг, каждые 6 часов. Продолжать

	через назальную канюлю с высокой скоростью потока ^d , лицевую маску, нереверсивную маску или маску Вентури.	на внутривенное применение введение жидкостей или увеличение интенсивности оксигенотерапии. В течение 24 часов можно ввести не более 3 доз; общее максимальное количество доз – 4.	кортикостероидов до тех пор, пока тяжесть явления не станет соответствовать степени 1 или ниже, после чего постепенно отменить путем уменьшения дозы на протяжении 3 суток.
Степень 4	Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в сочетании с одним из следующих признаков: • Гипотензия, требующая применения нескольких вазопрессоров (кроме вазопрессина), либо • Потребность в кислородной поддержке с положительным давлением (например, в виде непрерывного положительного давления в дыхательных путях [CPAP], двухуровневого положительного давления в дыхательных путях [BiPAP], интубации и искусственной вентиляции легких).	Ввести тоцилизумаб внутривенно в дозе 8 мг/кг в течение 1 часа (не превышая дозу в 800 мг). Повторно вводить тоцилизумаб каждые 8 часов по потребности, при отсутствии ответа на внутривенное введение жидкостей и увеличение интенсивности оксигенотерапии. В течение 24 часов можно ввести не более 3 доз; общее максимальное количество доз – 4.	Применять кортикостероиды как описано выше, либо вводить метилпреднизолон внутривенно в дозе 1000 мг в сутки на протяжении 3 суток, согласно решению лечащего врача. При отсутствии улучшения или при нарастающем ухудшении состояния следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных иммунодепрессантов ^b .

^a См. подробное инструкцию по медицинскому применению тоцилизумаба.

^b При отсутствии ответа проводить лечение СВЦ согласно локальным протоколам, принятым в конкретном лечебном учреждении.

^c Вследствие СВЦ. Лихорадка может не всегда проявляться одновременно с гипотензией или гипоксией, поскольку она может быть замаскирована такими вмешательствами, как применение

жаропонижающих препаратов или антицитокиновой терапии (например, тоцилизумаба или кортикостероидов).

- ^d Назальная канюля с низкой скоростью потока определяется как ≤ 6 л/мин, а назальная канюля с высокой скоростью потока определяется как >6 л/мин.
- ^e На основании оценки степени тяжести СБЦ согласно классификации ASTCT (Lee et al 2019).

Неврологическая токсичность, включая ICANS

После терапии препаратом Теквэйли развивались серьезные или представляющие угрозу для жизни проявления неврологической токсичности, включая синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ICANS).

Пациентов следует наблюдать на предмет клинических проявлений или симптоматики неврологической токсичности во время терапии, а также проводить надлежащее лечение. Пациентам следует дать указание обращаться за медицинской помощью в случае проявлений или симптоматики неврологической токсичности. При первом признаке неврологической токсичности, включая ICANS, следует провести немедленную оценку состояния пациентов и лечение в зависимости от степени тяжести. Пациентам, у которых после предыдущего введения препарата Теквэйли развился синдром ICANS степени 2 или выше, либо при первом появлении синдрома ICANS степени 3, следует дать указание оставаться поблизости от лечебного учреждения, обеспечивая ежедневный мониторинг на предмет проявлений и симптоматики в течение 48 часов.

В случае развития синдрома ICANS и других проявлений неврологической токсичности, терапию препаратом Теквэйли следует приостановить, согласно указаниям в таблице 3 (см. раздел 4.2.).

Учитывая потенциальную возможность развития ICANS, пациентам следует рекомендовать воздержаться от управления транспортными средствами или работы со сложными механизмами во время схемы постепенного повышения доз Теквэйли, а также на протяжении 48 часов после ее завершения, как и в случае появления какой-либо неврологической симптоматики, отсутствовавшей ранее (см. раздел 4.7.).

Действия, предпринимаемые при развитии неврологической токсичности

При первом проявлении неврологической токсичности, включая ICANS, следует рассмотреть вопрос о проведении неврологического осмотра. Следует исключить другие причины неврологической симптоматики. Терапию препаратом Теквэйли следует остановить до тех пор, пока нежелательная реакция не разрешится (см. таблицу 3). В случае тяжелых и представляющих угрозу для жизни проявлений неврологической токсичности следует обеспечить интенсивную терапию и поддерживающие лечебные мероприятия. Общие подходы к действиям в случае развития неврологической токсичности, например,

ICANS, с сопутствующим СВЦ или без него, обобщены в таблице 5.

Таблица 5. Рекомендации по ведению пациентов в случае развития синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками (ICANS).

Степень	Имеющиеся клинические проявления ^a	С сопутствующим СВЦ	Без сопутствующего СВЦ
Степень 1	7-9 баллов по ICE ^b Или сниженный уровень сознания ^c : пробуждается спонтанно.	Мероприятия в случае развития СВЦ – согласно таблице 4.	Проводить мониторинг неврологической симптоматики, а также рассмотреть вопрос о консультации невролога и проведении неврологического осмотра, согласно решению лечащего врача.
		Проводить мониторинг неврологической симптоматики, а также рассмотреть вопрос о консультации невролога и проведении неврологического осмотра, согласно решению лечащего врача.	
		Рассмотреть вопрос о применении противосудорожных препаратов без седативного эффекта (например, леветирацетама) для профилактики судорог.	
Степень 2	3-6 баллов по ICE ^b Или сниженный уровень сознания ^c : пробуждается в ответ на голос.	Вводить тоцилизумаб согласно таблице 4 в случае развития СВЦ.	Вводить дексаметазон ^d внутривенно в дозе 10 мг, каждые 6 часов.
		В отсутствие улучшения после начала применения тоцилизумаба – вводить дексаметазон ^d внутривенно в дозе 10 мг, каждые 6 часов, если пациент еще не получает другие кортикостероиды. Продолжать терапию дексаметазоном до тех пор, пока явление не	Продолжать терапию дексаметазоном до тех пор, пока явление не разрешится до степени 1 или ниже, после чего постепенно отменить путем снижения дозы.

		разрешится до степени 1 или ниже, после чего постепенно отменить путем снижения дозы.	
		Рассмотреть вопрос о применении противосудорожных препаратов без седативного эффекта (например, леветирацетама) для профилактики судорог. Рассмотреть вопрос о консультации невролога и консультации иных специалистов для дополнительного обследования, по мере необходимости.	
Степень 3	0-2 баллов по ICE ^b Или сниженный уровень сознания ^c : пробуждается только в ответ на тактильную стимуляцию, либо Судороги ^c , один из следующих вариантов: • Любые клинически проявляющиеся судороги, очаговые или генерализованные, быстро разрешающиеся, либо • Судороги без конвульсий имеются на ЭЭГ и разрешаются при проведении вмешательств, либо Повышение внутричерепного давления: очаговый/локальный отек головного мозга при нейровизуализации ^c .	Вводить тоцилизумаб согласно таблице 4 по поводу СВЦ. Кроме того, вводить дексаметазон ^d внутривенно в дозе 10 мг с первым введением тоцилизумаба, а далее вводить повторно каждые 6 часов. Продолжать терапию дексаметазоном до тех пор, пока явление не разрешится до степени 1 или ниже, после чего постепенно отменить путем снижения дозы. Рассмотреть вопрос о применении противосудорожных препаратов без седативного эффекта (например, леветирацетама) для профилактики судорог. Рассмотреть вопрос о консультации невролога и консультации иных специалистов для дополнительного обследования, по мере необходимости.	Вводить дексаметазон ^d внутривенно в дозе 10 мг, каждые 6 часов. Продолжать терапию дексаметазоном до тех пор, пока явление не разрешится до степени 1 или ниже, после чего постепенно отменить путем снижения дозы.

Степень 4	0 баллов по ICE^b Или сниженный уровень сознания в виде одного из следующих признаков: • Пациент не поддается пробуждению, либо для пробуждения требуется энергичная или многократная тактильная стимуляция, либо • Ступор или кома, либо Судороги^c, в виде одного из следующих признаков: • Представляющие угрозу для жизни длительные судороги (>5 минут), либо • Многократные судороги, проявляющиеся клинически или по данным ЭЭГ, без возврата в исходному состоянию в промежутке между ними, или Двигательные нарушения^c: • Глубокая очаговая двигательная слабость, например, в виде гемипареза или параспареза, либо Повышение внутричерепного давления/отек головного мозга, с такими признаками/симптомами	Вводить тоцилизумаб согласно таблице 4 в случае развития СВЦ. Как выше, либо рассмотреть вопрос о введении метилпреднизолона внутривенно в дозе 1000 мг/сут с первым введением тоцилизумаба и далее вводить метилпреднизолон внутривенно в дозе 1000 мг/сут, на протяжении 2 или более суток. Рассмотреть вопрос о применении противосудорожных препаратов без седативного эффекта (например, левитирацетама) для профилактики судорог. Рассмотреть вопрос о консультации невролога и консультации иных специалистов для дополнительного обследования, по мере необходимости. В случае повышения внутричерепного давления/отека головного мозга – руководствоваться протоколом, принятым в конкретном лечебном учреждении.	Применять описанные выше меры, либо рассмотреть вопрос о введении метилпреднизолона внутривенно в дозе 1000 мг/сут, на протяжении 3 суток; в случае улучшения состояния – продолжать согласно описанию выше.
-----------	--	--	---

	как ^c : • Диффузный отек головного мозга по данным нейровизуализации, либо • Поза, соответствующая децеребрации или декорткации, либо • Паралич VI черепно-мозгового нерва, либо • Отек диска зрительного нерва, либо • Триада Кушинга.	
--	--	--

- ^a Проводимые мероприятия определяются наиболее тяжелым явлением, которое не объясняется какими-либо иными причинами.
- ^b Если пациента удастся пробудить и выполнить оценку ICE (энцефалопатии, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками), она должна включать следующие аспекты: **Ориентация** (ориентация в годе, месяце, городе, больнице = 4 балла); **Наименование** (назвать 3 распространенных предмета, например, указать часы, ручку, кнопку = 3 балла); **Выполнение команд** (например, «Покажите мне 2 пальца» или «Закройте глаза и высуньте язык» = 1 балл); **Письменная речь** (способность написать стандартное предложение = 1 балл); и **Внимание** (счет в обратном порядке от 100 десятками = 1 балл). Если пациента не удастся пробудить и выполнить оценку ICE (степень 4 ICANS) = 0 баллов.
- ^c Не вследствие каких-либо других причин.
- ^d Все упоминания введений дексаметазона относятся как к дексаметазону, так и к соответствующим эквивалентам.

Инфекции

У пациентов, получавших препарат Теквэйли, были описаны случаи тяжелых, представляющих угрозу для жизни или приводящих к смертельным исходам инфекций (см. раздел 4.8.). Во время терапии препаратом Теквэйли имели место как новые вирусные инфекции, так и реактивация ранее имевшихся вирусных инфекций.

Перед началом терапии препаратом Теквэйли и во время нее за пациентами следует проводить мониторинг на предмет клинических проявлений и симптоматики инфекций, а также проводить надлежащее лечение. Следует проводить антимикробную профилактику, согласно локальным протоколам, принятым в конкретном лечебном учреждении.

У пациентов с активной инфекцией не следует проводить схему постепенного повышения доз Теквэйли. Последующие введения препарата Теквэйли следует приостановить согласно указаниям в таблице 3 (см. раздел 4.2.).

У пациентов, получающих терапию препаратом Теквэйли, также отмечалась прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), которая может приводить к летальному исходу. Пациентов следует наблюдать на предмет появления новых или изменений в ранее имевшихся неврологических жалобах или симптомах. Лечение препаратом Теквэйли должно быть приостановлено и надлежащее диагностическое обследование должно быть инициировано при подозрении на ПМЛ. Терапия препаратом Теквэйли должна быть отменена в случае подтвержденного диагноза ПМЛ.

Реактивация вируса гепатита В

У пациентов, получавших лекарственные препараты, действующие в отношении В-лимфоцитов, может произойти реактивация вируса гепатита В, а в некоторых случаях она может привести к фульминантному гепатиту, печеночной недостаточности и смертельному исходу.

У пациентов с объективными признаками положительного серологического статуса на вирус гепатита В следует проводить мониторинг на предмет клинических и лабораторных признаков реактивации вируса гепатита В во время терапии препаратом Теквэйли, а также на протяжении 6 месяцев после окончания терапии препаратом Теквэйли.

В случае реактивации вируса гепатита В во время терапии препаратом Теквэйли, следует приостановить терапию согласно указаниям в таблице 3 и действовать согласно локальным протоколам, принятым в конкретном лечебном учреждении (см. раздел 4.2.).

Гипогаммаглобулинемия

У пациентов, получавших препарат Теквэйли, сообщалось о случаях гипогаммаглобулинемии (см. раздел 4.8.).

Во время терапии препаратом Теквэйли следует проводить мониторинг уровней иммуноглобулинов. Для лечения гипогаммаглобулинемии у 39% пациентов проводилась терапия иммуноглобулинами внутривенно или подкожно. Следует проводить лечение пациентов согласно локальным протоколам, принятым в конкретном лечебном учреждении, включая профилактику инфекций, профилактическое применение антибиотиков или противовирусных препаратов, а также заместительную терапию иммуноглобулинами.

Вакцины

Во время терапии препаратом Теквэйли может быть ослаблен иммунный ответ на вакцинацию.

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами во время или после терапии препаратом Теквэйли не изучена. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не

рекомендуется на протяжении по крайней мере 4 недель до начала терапии, во время терапии и на протяжении по крайней мере 4 недель после окончания терапии.

Нейтропения

У пациентов, получавших препарат Теквэйли (см. раздел 4.8.), описаны случаи нейтропении и фебрильной нейтропении.

Следует проводить мониторинг всех показателей общего клинического анализа крови как в начале лечения, так и периодически во время терапии. Следует проводить поддерживающие мероприятия согласно локальным протоколам, принятым в конкретном лечебном учреждении.

У пациентов с нейтропенией следует проводить мониторинг на предмет признаков инфекции.

Терапию препаратом Теквэйли следует приостановить согласно указаниям в таблице 3 (см. раздел 4.2.).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

Первоначальное высвобождение цитокинов, связанное с началом терапии препаратом Теквэйли, может привести к подавлению активности изоферментов CYP450. Наиболее высокий риск взаимодействия ожидается в период от начала схемы постепенного повышения доз препарата Теквэйли и до истечения 7 суток после первого введения поддерживающей дозы, либо во время эпизода СВИЦ. В течение этого периода у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, являющимися субстратами CYP450 с узким терапевтическим индексом, следует проводить мониторинг токсичности или концентраций лекарственных препаратов (например, циклоспорина). По мере необходимости следует проводить коррекцию сопутствующего лекарственного препарата.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Перед началом терапии препаратом Теквэйли у женщин с детородным потенциалом следует подтвердить отсутствие или наличие беременности.

Женщинам с детородным потенциалом следует соблюдать эффективную контрацепцию во

время терапии и на протяжении по крайней мере 5 месяцев после завершающего введения препарата Теквэйли. В клинических исследованиях пациенты мужского пола, половые партнеры которых обладали детородным потенциалом, соблюдали эффективную контрацепцию во время терапии и на протяжении по крайней мере 3 месяцев после завершающего введения теклистамаба.

Беременность

Данные о применении теклистамаба у беременных женщин, как и полученные на животных данные, которые позволили бы оценить риск применения теклистамаба во время беременности, отсутствуют. Известно, что человеческий IgG после первого триместра беременности проникает через плаценту. В связи с этим теклистамаб, представляющий собой гуманизированное антитело на основе IgG4, потенциально может передаваться от матери плоду, находящемуся в процессе развития. Теквэйли не рекомендуется применять у беременных женщин. Применение препарата Теквэйли сопровождается гипогаммаглобулинемией, в связи с этим следует рассмотреть вопрос об измерении уровней иммуноглобулина у новорожденных, матери которых получают препарат Теквэйли.

Лактация

Неизвестно, проникает ли теклистамаб в молоко человека или животных, а также влияет ли он на младенцев, которые находятся на грудном вскармливании, или на выработку молока. Учитывая потенциальную возможность серьезных нежелательных реакций, связанных с препаратом Теквэйли, у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, пациентам следует рекомендовать воздерживаться от грудного вскармливания во время терапии препаратом Теквэйли и на протяжении по крайней мере 5 месяцев после завершающего введения.

Фертильность

Данные о влиянии теклистамаба на фертильность отсутствуют. Влияние теклистамаба на мужскую и женскую фертильность в исследованиях у животных не изучалось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Теквэйли оказывает выраженное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Учитывая потенциальную возможность развития синдрома ICANS, у пациентов, получающих препарат Теквэйли, повышен риск угнетения уровня сознания (см. раздел 4.8.). Пациентам следует дать указание избегать управления транспортными средствами и

работы со сложными или потенциально опасными механизмами во время и на протяжении 48 часов после завершения схемы постепенного повышения доз препарата Теквэйли, а также если у них впервые появилась какая-либо неврологическая симптоматика (см. таблицу 1) (см. разделы 4.2. и 4.4.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями любой степени тяжести у пациентов являлись: гипогаммаглобулинемия (75%), синдром высвобождения цитокинов (72%), нейтропения (71%), анемия (55%), скелетно-мышечная боль (52%), утомляемость (41%), тромбоцитопения (40%), реакция в области инъекции (38%), инфекция верхних дыхательных путей (37%), лимфопения (35%), диарея (28%), пневмония (28%), тошнота (27%), повышение температуры тела (27%), головная боль (24%), кашель (24%), запор (21%) и боль (21%).

У 65% пациентов, получавших препарат Теквэйли, отмечались серьезные нежелательные реакции, включая пневмонию (16%), COVID-19 (15%), синдром высвобождения цитокинов (8%), сепсис (7%), повышение температуры тела (5%), скелетно-мышечную боль (5%), острое повреждение почек (4,8%), диарею (3,0%), воспаление подкожной клетчатки (2,4%), гипоксию (2,4%), фебрильную нейтропению (2,4%) и энцефалопатию (2,4%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Данные по безопасности препарата Теквэйли оценивались в исследовании MajesTEC-1, в котором участвовали 165 взрослых пациентов с множественной миеломой, получавших рекомендованный режим дозирования препарата Теквэйли в виде монотерапии. Медиана длительности терапии препаратом Теквэйли составила 8,5 месяца (с разбросом от 0,2 до 24,4 месяца).

В таблице 6 обобщены нежелательные реакции, отмечавшиеся у пациентов, получавших препарат Теквэйли. Данные по безопасности препарата Теквэйли были также оценены в популяции всех получавших терапию пациентов (N=302) и дополнительных нежелательных реакций при этом выявлено не было.

Ниже перечислены нежелательные реакции, наблюдавшиеся во время клинических исследований, в порядке убывания частоты. Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах одной группы частоты нежелательные реакции расположены в порядке

убывания их серьезности.

Таблица 6. Нежелательные реакции у пациентов с множественной миеломой, получавших препарат Теквэйли в исследовании MajesTEC-1 в рекомендуемой дозе в виде монотерапии.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота (всех степеней тяжести)	N=165	
			n (%)	
			Любая степень	Степень 3 или 4
Инфекции и инвазии	Пневмония ¹	Очень часто	46 (28%)	32 (19%)
	Сепсис ²	Часто	13 (7,9%)	11 (6,7%)
	COVID-19 ³	Очень часто	30 (18%)	20 (12%)
	Инфекция верхних дыхательных путей ⁴	Очень часто	61 (37%)	4 (2,4%)
	Воспаление подкожной клетчатки	Часто	7 (4,2%)	5 (3,0%)
	Инфекция мочевыводящих путей ^{5,21}	Очень часто	23 (14%)	10 (6,1%)
	Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия ²¹	Нечасто	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения	Очень часто	117 (71%)	106 (64%)
	Фебрильная нейтропения	Часто	6 (3,6%)	5 (3,0%)
	Тромбоцитопения	Очень часто	66 (40%)	35 (21%)
	Лимфопения	Очень часто	57 (35%)	54 (33%)
	Анемия ⁶	Очень часто	90 (55%)	61 (37%)
	Лейкопения	Очень часто	29 (18%)	12 (7,3%)
	Гипофибриногенемия	Часто	16 (9,7%)	2 (1,2%)
Нарушения со стороны иммунной системы	Синдром высвобождения цитокинов	Очень часто	119 (72%)	1 (0,6%)
	Гипогаммаглобулинемия ⁷	Очень часто	123 (75%)	3 (1,8%)
Нарушения метаболизма и питания	Гиперамилаземия	Часто	6 (3,6%)	4 (2,4%)
	Гиперкалиемия	Часто	8 (4,8%)	2 (1,2%)
	Гиперкальциемия	Очень часто	19 (12%)	5 (3,0%)
	Гипонатриемия	Часто	13 (7,9%)	8 (4,8%)
	Гипокалиемия	Очень часто	23 (14%)	8 (4,8%)
	Гипокальциемия	Часто	12 (7,3%)	0
	Гипофосфатемия	Очень часто	20 (12%)	10 (6,1%)
	Гипоальбуминемия	Часто	4 (2,4%)	1 (0,6%)
	Гипомагниемия	Очень часто	22 (13%)	0

	Снижение аппетита	Очень часто	20 (12%)	1 (0,6%)
	Гипогликемия ²¹	Часто	4 (2,4%)	0
Нарушения со стороны нервной системы	Синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками	Часто	5 (3,0%)	0
	Энцефалопатия ⁸	Часто	16 (9,7%)	0
	Периферическая нейропатия ⁹	Очень часто	26 (16%)	1 (0,6%)
	Головная боль	Очень часто	39 (24%)	1 (0,6%)
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечение ¹⁰	Очень часто	20 (12%)	5 (3,0%)
	Гипертензия ¹¹	Очень часто	21 (13%)	9 (5,5%)
	Гипотензия ²¹	Очень часто	18 (11%)	4 (2,4%)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Гипоксия	Часто	16 (9,7%)	6 (3,6%)
	Одышка ¹²	Очень часто	22 (13%)	3 (1,8%)
	Кашель ¹³	Очень часто	39 (24%)	0
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Очень часто	47 (28%)	6 (3,6%)
	Боль в животе ^{14,21}	Очень часто	20 (12%)	2 (1,2%)
	Рвота	Очень часто	21 (13%)	1 (0,6%)
	Тошнота	Очень часто	45 (27%)	1 (0,6%)
	Запор	Очень часто	34 (21%)	0
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Скелетно-мышечная боль ¹⁵	Очень часто	85 (52%)	14 (8,5%)
	Мышечные спазмы ²¹	Очень часто	17 (10%)	0
Общие нарушения и реакции в месте введения	Повышение температуры тела	Очень часто	45 (27%)	1 (0,6%)
	Реакция в области инъекции ¹⁶	Очень часто	62 (38%)	1 (0,6%)
	Боль ¹⁷	Очень часто	34 (21%)	3 (1,8%)
	Отек ¹⁸	Очень часто	23 (14%)	0
	Утомляемость ¹⁹	Очень часто	67 (41%)	5 (3,0%)

Лабораторные и инструментальные данные	Повышение креатинина в крови	Часто	9 (5,5%)	0
	Повышение активности трансаминаз ²⁰	Часто	16 (9,7%)	4 (2,4%)
	Повышение активности липазы	Часто	10 (6,1%)	2 (1,2%)
	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Очень часто	18 (11%)	3 (1,8%)
	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы	Часто	16 (9,7%)	5 (3,0%)
	Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени	Часто	13 (7,9%)	2 (1,2%)
	Повышение международного нормализованного отношения	Часто	10 (6,1%)	2 (1,2%)

Нежелательные явления кодируются с использованием MedDRA версии 24.0.

Примечание: в представленных данных включены диагнозы СВЦ и ICANS; симптоматика СВЦ и ICANS при этом исключена.

- ¹ Пневмония включает пневмонию, вызываемую *Enterobacter*, инфекцию нижних дыхательных путей, вирусную инфекцию нижних дыхательных путей, метапневмовирусную пневмонию, пневмонию, вызываемую *Pneumocystis jirovecii*, пневмонию, аденовирусную пневмонию, бактериальную пневмонию, пневмонию, вызываемую представителями рода *Klebsiella*, пневмонию, вызываемую представителями рода *Moraxella*, пневмококковую пневмонию, псевдомонадную пневмонию, пневмонию, вызываемую респираторно-синцитиальным вирусом, стафилококковую пневмонию и вирусную пневмонию.
- ² Сепсис включает бактериемию, менингококковый сепсис, нейтропенический сепсис, псевдомонадную бактериемию, псевдомонадный сепсис, сепсис и стафилококковую бактериемию.
- ³ COVID-19 включает как бессимптомное течение COVID-19, так и COVID-19.
- ⁴ Инфекция дыхательных путей включает бронхит, назофарингит, фарингит, инфекцию дыхательных путей, бактериальную инфекцию дыхательных путей, ринит, риновирусную инфекцию, синусит, трахеит, инфекцию верхних дыхательных путей, а также вирусную инфекцию верхних дыхательных путей.
- ⁵ Инфекция мочевыводящих путей включает цистит; цистит, вызванный бактериями рода *Escherichia*; цистит, вызванный бактериями рода *Klebsiella*; инфекцию мочевыводящих путей,

- вызванную бактериями рода *Escherichia*; инфекцию мочевыводящих путей и бактериальную инфекцию мочевыводящих путей.
- ⁶ Анемия включает анемию, дефицит железа и железодефицитную анемию.
 - ⁷ Гипогаммаглобулинемия включает пациентов с такими нежелательными явлениями как гипогаммаглобулинемия, гипоглобулинемия, снижение иммуноглобулинов и/или пациентов с уровнями IgG в лабораторных анализах ниже 500 мг/дл после терапии теклистабом.
 - ⁸ Энцефалопатия включает спутанное сознание, снижение уровня сознания, летаргию, нарушение памяти и сонливость.
 - ⁹ Периферическая нейропатия включает дизестезию, гипестезию, гипестезию ротовой полости, невралгию, парестезию, парестезию в ротовой полости, периферическую сенсорную нейропатию и ишиас.
 - ¹⁰ Кровотечения включают конъюнктивальное кровоизлияние, носовое кровотечение, гематому, гематурию, гемоперитонеум, кровотечение из геморроидальных узлов, кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, мелену, кровотечение в ротовой полости и субдуральную гематому.
 - ¹¹ Гипертензия включает эссенциальную гипертензию и гипертензию.
 - ¹² Одышка включает острую дыхательную недостаточность, одышку и одышку при нагрузке.
 - ¹³ Кашель включает аллергический кашель, кашель, продуктивный кашель, а также синдром кашля вследствие нарушений со стороны верхних дыхательных путей.
 - ¹⁴ Боль в животе включает дискомфорт в животе, боль в животе и боль в верхней части живота.
 - ¹⁵ Скелетно-мышечная боль включает артралгию, боль в спине, боль в костях, скелетно-мышечную боль в грудной клетке, скелетно-мышечную боль, миалгию, боль в шее и боль в конечности.
 - ¹⁶ Реакция в области инъекции включает подкожный кровоподтек в области инъекции, воспаление подкожной клетчатки в области инъекции, дискомфорт в области инъекции, эритему в области инъекции, гематому в области инъекции, уплотнение в области инъекции, воспаление в области инъекции, отек в области инъекции, зуд в области инъекции, сыпь в области инъекции, реакцию в области инъекции и отек в области инъекции.
 - ¹⁷ Боль включает боль в ушах, боль в пояснице, боль в паховой области, некардиогенную боль в грудной клетке, боль в ротоглотке, боль, боль в челюсти, зубную боль и боль, обусловленную опухолью.
 - ¹⁸ Отек включает отек лица, перегрузку жидкостью, периферический отек и периферическую припухлость.
 - ¹⁹ Утомляемость включает астению, утомляемость и общее недомогание.
 - ²⁰ Повышение активности трансаминаз включает повышение аланинаминотрансферазы и повышение аспартатаминотрансферазы.
 - ²¹ Новые термины нежелательных реакций, выявленные с использованием долгосрочного наблюдения в исследовании MajesTEC-1.

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром высвобождения цитокинов

В исследовании MajesTEC-1 (N=165) СВЦ после терапии препаратом Теквэйли отмечался у 72% пациентов. У одной трети (33%) пациентов отмечалось более одного эпизода СВЦ.

У большинства пациентов эпизоды СВИ отмечались после введения 1 в рамках постепенного повышения доз (44%), введения 2 в рамках постепенного повышения доз (35%), либо первого введения поддерживающей дозы (24%). Менее чем у 3% пациентов первый эпизод СВИ развивался после дальнейших введений препарата Теквэйли. Явления СВИ были степени 1 (50%), степени 2 (21%) или степени 3 (0,6%). Медиана времени до развития СВИ составила 2 дня (с разбросом от 1 до 6 дней) после последнего введения, а медиана длительности – 2 дня (с разбросом от 1 до 9 дней).

Наиболее частые проявления и симптоматика, сопровождающие СВИ, были следующими: лихорадка (72%), гипоксия (13%), озноб (12%), гипотензия (12%), синусовая тахикардия (7%), головная боль (7%), а также повышение активности печеночных ферментов (повышение аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) (по 3,6% в каждом случае).

В исследовании MajesTEC-1 тоцилизумаб, кортикостероиды, а также тоцилизумаб в комбинации с кортикостероидами использовались для лечения в 32%, 11% и 3% случаев СВИ, соответственно.

Неврологическая токсичность, включая ICANS

В исследовании MajesTEC-1 (N=165) явления неврологической токсичности отмечались у 15% пациентов, получавших препарат Теквэйли. Явления неврологической токсичности были степени 1 (8,5%), степени 2 (5,5%) или степени 4 (<1%). Наиболее часто отмечавшимся явлением неврологической токсичности была головная боль (8%).

Синдром ICANS, включая степень 3 и выше, отмечался в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде. Наиболее часто отмечавшимися клиническими проявлениями ICANS являлись спутанное сознание, снижение уровня сознания, дезориентация, дисграфия, афазия, апраксия и сонливость. Неврологическая токсичность может появляться одновременно с СВИ, после разрешения СВИ, либо в отсутствие СВИ. Время до развития ICANS составляло от 0 до 21 дня после последнего введения.

Иммуногенность

У пациентов, получавших теклистамаб подкожно в виде монотерапии (N=238), в исследовании MajesTEC-1 проводилась оценка наличия антител к теклистамабу с помощью иммунного анализа на основе электрохемилюминесценции. У 1 пациента (0,4%) появились нейтрализующие антитела к теклистамабу в низком титре.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Эл. почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Максимальная переносимая доза теклистамаба не установлена. В клинических исследованиях применялись дозы вплоть до 6 мг/кг.

Лечение

В случае передозировки у пациента следует проводить мониторинг на предмет каких-либо проявлений или симптоматики нежелательных реакций и немедленно начинать надлежащее симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; другие моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами.

Код АТХ: L01FX24.

Механизм действия

Теклистамаб представляет собой полноразмерное биспецифическое антитело IgG4-РАА, мишенью которого является рецептор CD3, экспрессируемый на поверхности Т-лимфоцитов, и антиген созревания В-лимфоцитов (BCMA), экспрессируемый на поверхности злокачественных клеток множественной миеломы В-клеточного ростка, а также на поздних стадиях В-лимфоцитов и плазматических клеток. Благодаря двум различным мишеням связывания теклистамаб может привлекать CD3⁺ Т-лимфоциты в непосредственную близость к BCMA⁺ клеткам, что вызывает активацию Т-лимфоцитов с последующим лизисом и гибелью BCMA⁺ клеток, опосредованными секретируемым перфорином и различными гранзимами, которые хранятся в секреторных пузырьках

цитотоксических Т-лимфоцитов. Этот эффект развивается безотносительно специфичности по отношению к Т-клеточным рецепторам и независимо от молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса на поверхности антигенпрезентирующих клеток.

Фармакодинамические эффекты

В течение первого месяца терапии наблюдались активация Т-лимфоцитов, перераспределение Т-лимфоцитов, уменьшение числа В-лимфоцитов и индукция цитокинов в сыворотке.

В течение одного месяца терапии теклистамабом у большинства пациентов, ответивших на лечение, отмечалось снижение содержания растворимого ВСМА, при этом у пациентов с более выраженным ответом на теклистамаб наблюдалось более значительное снижение содержания растворимого ВСМА.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность монотерапии препаратом Теквэйли изучалась у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой в рамках проводимого в единственной группе, открытого, многоцентрового исследования I/II фазы (MajesTEC-1). В этом исследовании участвовали пациенты, ранее получившие не менее 3 предшествующих линий терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий препарат и моноклональное антитело к CD38. К участию в этом исследовании не допускались пациенты, у которых имел место инсульт или судороги в течение предшествующих 6 месяцев, а также пациенты с функциональным статусом ≥ 2 по классификации Восточной объединенной онкологической группы (ФС по ECOG), с плазмоклеточным лейкозом, с известным активным поражением ЦНС или с клиническими проявлениями поражения мозговых оболочек вследствие множественной миеломы, либо с активными или документированными в анамнезе аутоиммунными заболеваниями, за исключением витилиго, сахарного диабета типа 1 и предшествующего аутоиммунного тиреоидита.

В рамках первоначального постепенного повышения доз пациенты получали препарат Теквэйли по 0,06 мг/кг и 0,3 мг/кг подкожно, с последующим переходом на поддерживающие дозы препарата Теквэйли по 1,5 мг/кг, вводимые подкожно 1 раз в неделю, вплоть до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности. Пациенты, у которых наблюдался полный ответ (ПО) на терапию или лучше в течение как минимум 6 месяцев, подлежали снижению частоты введения до 1,5 мг/кг подкожно 1 раз каждые две недели вплоть до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности (см. раздел 4.2). Медиана интервала между введением 1 в рамках постепенного повышения доз и введением 2 в рамках постепенного повышения доз составила 2,9 дня (с разбросом от 2 до 7 дней). Медиана интервала между введением 2 в рамках постепенного

повышения доз и первым введением поддерживающей дозы составила 3,1 дня (с разбросом от 2 до 9 дней). После каждого введения в рамках схемы постепенного повышения доз Теквэйли пациенты госпитализировались для проведения мониторинга продолжительностью не менее 48 часов.

В популяцию оценки эффективности были включены 165 пациентов. Медиана возраста составила 64 года (с разбросом от 33 до 84 лет), при этом у 15% участников возраст составлял ≥ 75 лет; 58% были мужского пола; 81% относились к европеоидной расе, 13% относились к негроидной расе, 2% были азиатского происхождения. Согласно ISS (Международной системе стадирования) на момент включения в исследование у 52% пациентов была I стадия заболевания, у 35% — II стадия, а у 12% — III стадия. Цитогенетические признаки высокого риска (наличие del(17p), t(4;14) или t(14;16)) имелись у 26% участников. У 17% участников имелись экстрамедуллярные плазмцитомы.

Медиана времени от первоначальной постановки диагноза множественной миеломы до включения в исследование составила 6 лет (с разбросом от 0,8 до 22,7 года). Медиана числа предшествующих линий терапии составила 5 (с разбросом от 2 до 14), при этом 23% пациентов ранее получили 3 линии терапии. У 82% пациентов ранее была проведена аутологичная трансплантация стволовых клеток, а у 4,8% пациентов ранее была проведена аллогенная трансплантация стволовых клеток. У 78% пациентов имелась рефрактерность к 3 классам препаратов (рефрактерность к ингибитору протеасом, иммуномодулирующему препарату и моноклональному антителу к CD38).

Результаты эффективности основаны на общей частоте ответов, которые определялись согласно заключениям независимого экспертного комитета (IRC) с использованием критериев Международной рабочей группы по миеломе (IMWG) от 2016 года (см. таблицу 7).

Таблица 7. Результаты эффективности в исследовании MajesTEC-1.

	Все получившие лечение (N=165)
Общая частота ответов (сПО, ПО, ОХЧО, ЧО) n(%)	104 (63,0%)
95% ДИ (%)	(55,2%, 70,4%)
Строгий полный ответ (сПО)	54 (32,7%)
Полный ответ (ПО)	11 (6,7%)
Очень хороший частичный ответ (ОХЧО)	32 (19,4%)
Частичный ответ (ЧО)	7 (4,2%)
Длительность ответа (месяцев)	

Число пациентов, достигших ответа	104
Длительность ответа (месяцев): медиана (95% ДИ)	18,4 (от 14,9, верхнюю границу оценить невозможно)
Время до первого ответа (месяцев)	
Число пациентов, достигших ответа	104
Медиана	1,2
Разброс	(0,2; 5,5)
Частота отрицательного статуса по МОБ¹ среди всех пациентов, получавших терапию, n (%) [N=165]	44 (26,7%)
95% ДИ (%)	(20,1%, 34,1%)
Частота отрицательного статуса по МОБ^{1,2} среди пациентов, достигших ПО или сПО, n (%) [N=65]	30 (46,2%)
95% ДИ (%)	(33,7%, 59,0%)

¹ Частота отрицательного статуса по МОБ определяется как доля участников, достигших отрицательного статуса по МОБ (в 10^{-5}) в любой временной точке после первоначального введения, и до прогрессирования заболевания (ПЗ) или последующей антимиеломной терапии.

² Рассматриваются только оценки МОБ (при пороговом уровне в 10^{-5}) в течение 3 месяцев от достижения ПО/сПО вплоть до смерти/прогрессирования заболевания/последующей терапии (эти категории взаимно исключают друг друга).

Результаты обновленного анализа эффективности после наблюдения за пациентами, ответившими на терапию (n=104), с медианой продолжительности 30,6 месяца, показали более высокую долю пациентов с ПО (7,3%) и сПО (38,8%) по сравнению с первичным анализом. Показатели отрицательного статуса по МОБ также увеличились у всех получавших терапию пациентов (29,1%) и у пациентов, достигших ПО или сПО (51,3%). Медиана длительности ответа составила 24,0 (17,0; верхнюю границу оценить невозможно) месяца.

Медиана наблюдения после изменения схемы введения препарата составила 12,6 (диапазон: от 1,0 до 24,7) месяца у пациентов, которые перешли на введение 1,5 мг/кг подкожно 1 раз каждые две недели.

5.2. Фармакокинетические свойства

После подкожного введения в диапазоне доз от 0,08 мг/кг до 3 мг/кг (что составляет от 0,05 до 2,0 раза от рекомендуемой дозы) продемонстрирована приблизительная пропорциональность фармакокинетики теклистамаба введенной дозе. Девяносто процентов от равновесной экспозиции достигалось после 12 еженедельных инъекций в поддерживающей дозе. Средний коэффициент кумуляции в период с первой по тринадцатую еженедельную инъекцию теклистамаба в поддерживающей дозе 1,5 мг/кг составлял 4,2 раза для максимальной концентрации теклистамаба в сыворотке (C_{max}), 4,1

раза для концентрации теклистамаба в сыворотке перед очередным введением (C_{trough}) и 5,3 раза для площади под кривой «концентрация-время» в течение интервала между еженедельными введениями (AUC_{tau}).

В таблице 8 представлены C_{max} , C_{trough} и AUC_{tau} .

Таблица 8. Параметры фармакокинетики теклистамаба для 13-го еженедельного введения в рекомендуемой поддерживающей дозе (1,5 мг/кг) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой в исследовании MajesTEC-1.

Параметры фармакокинетики	Теклистамаб Среднее геометрическое значение (CV%)
C_{max} (МКГ/МЛ)	23,8 (55%)
C_{trough} (МКГ/МЛ)	21,1 (63%)
AUC_{tau} (МКГ*ч/МЛ)	3838 (57%)

C_{max} = максимальная концентрация теклистамаба в сыворотке; C_{trough} = концентрация теклистамаба в сыворотке перед очередным введением; CV = коэффициент вариации для среднего геометрического; AUC_{tau} = площадь под кривой «концентрация-время» в течение интервала между еженедельными введениями.

Абсорбция

Средняя биодоступность теклистамаба при подкожном введении составляла 72%. Медиана (диапазон) времени достижения максимальной концентрации теклистамаба в сыворотке (T_{max}) после первой и тринадцатой еженедельных инъекций в поддерживающей дозе была равна 139 (19 – 168) часам и 72 (24 – 168) часам соответственно.

Распределение

Средний объем распределения составил 5,63 л (29% коэффициент вариации (CV)).

Элиминация

Клиренс теклистамаба снижается с течением времени, среднее (CV%) максимальное снижение от исходного уровня до тринадцатой еженедельной инъекции в поддерживающей дозе было равно 40,8% (56%). Средний геометрический (CV%) клиренс после тринадцатой еженедельной инъекции в поддерживающей дозе составляет 0,472 л/сут (64%). У пациентов, прекративших терапию теклистамабом после тринадцатой еженедельной инъекции в поддерживающей дозе, ожидаемая медиана времени до 50% снижения концентрации теклистамаба по сравнению с C_{max} (процентили 5-95) составляет 15 (7 – 33) дней после T_{max} , а до 97% снижения относительно C_{max} – 69 (32 – 163) дней после T_{max} .

По результатам популяционного анализа фармакокинетики (на основании данных исследования MajesTEC-1) установлено, что концентрации теклистамаба в сыворотке не зависели от наличия растворимого ВСМА.

Особые группы пациентов

Возраст и пол

Результаты популяционных анализов фармакокинетики показывают, что возраст (в диапазоне от 24 до 84 лет) и пол не оказывали влияния на фармакокинетику теклистамаба.

Почечная недостаточность

Формальных исследований препарата Теквэйли у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось.

Результаты популяционных анализов фармакокинетики показывают, что почечная недостаточность легкой степени ($60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2 \leq \text{расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ)} < 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) или почечная недостаточность средней степени ($30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2 \leq \text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) не оказывали значительного влияния на фармакокинетику теклистамаба. Объем данных по пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени ограничен.

Печеночная недостаточность

Формальных исследований препарата Теквэйли у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось.

Результаты популяционных анализов фармакокинетики показывают, что печеночная недостаточность легкой степени (общий билирубин > 1 и до 1,5 верхней границы нормы (ВГН), при любой активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), либо общий билирубин $\leq$ ВГН и АСТ $>$ ВГН) не оказывала значительного влияния на фармакокинетику теклистамаба. Данные по пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени отсутствуют.

Дети

Фармакокинетика препарата Теквэйли у детей в возрасте до 18 лет не изучена.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность и мутагенность

Исследований оценки потенциальной канцерогенности или генотоксичности теклистамаба у животных не проводилось.

Репродуктивная токсичность и фертильность

Исследований оценки эффектов теклистамаба в отношении репродуктивности и развития плода у животных не проводилось. В 5-недельном исследовании токсичности повторных доз у яванских макаков не было выявлено значимых эффектов в отношении органов мужской и женской репродуктивной системы при введении внутривенно доз вплоть до 30 мг/кг в неделю (что примерно в 22 раза превышает максимальную рекомендуемую дозу у человека, на основании экспозиции по AUC (площадь под кривой «концентрация-время»)).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия ацетата тригидрат

Уксусная кислота ледяная

Сахароза

Полисорбат 20

Динатрия эдетата дигидрат

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Подготовленный шприц с препаратом

Подготовленные шприцы с препаратом следует использовать немедленно. При невозможности немедленного введения срок хранения подготовленного шприца с препаратом не должен превышать 20 часов при температуре от 2 до 8 °С или при комнатной температуре (от 15 °С до 30 °С). Утилизировать шприц с препаратом по прошествии 20 часов, если препарат не был использован.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке (пачка картонная) для защиты от света. Не замораживать. Не встряхивать.

Условия хранения подготовленного шприца с препаратом см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Теквэйли, 10 мг/мл, раствор для подкожного введения

По 3 мл препарата во флаконе (стекло I типа) вместимостью 6 мл. Флакон укупорен пробкой из бутылкачука под алюминиевой обкаткой и закрыт отщелкивающейся пластиковой крышкой.

1 флакон препарата с листком-вкладышем помещен в пачку картонную с контролем первого вскрытия или без него.

Теквэйли, 90 мг/мл, раствор для подкожного введения

По 1,7 мл препарата во флаконе (стекло I типа) вместимостью 2 мл. Флакон укупорен пробкой из бутылкачука под алюминиевой обкаткой и

закрыт отщелкивающейся пластиковой крышкой.

1 флакон препарата с листком-вкладышем помещен в пачку картонную с контролем первого вскрытия или без него.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Очень важно строго соблюдать указания по приготовлению и введению препарата, изложенные в данном разделе, для минимизации потенциальных ошибок в дозировании препарата Теквэйли, 10 мг/мл, и препарата Теквэйли, 90 мг/мл.

Препарат Теквэйли следует вводить только путем подкожных инъекций. Не вводить препарат Теквэйли внутривенно.

Препарат Теквэйли должен вводиться медицинским работником, в распоряжении которого находится соответствующим образом обученный медицинский персонал и надлежащее медицинское оборудование для оказания помощи в случае тяжелых реакций, включая синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) (см. раздел 4.4.).

Флаконы препарата Теквэйли, 10 мг/мл, и препарата Теквэйли, 90 мг/мл, предназначены только для одноразового использования.

Для набора поддерживающей дозы нельзя объединять содержимое флаконов препарата с разными концентрациями.

При приготовлении и введении препарата Теквэйли следует соблюдать асептическую технику.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

Подготовка к введению препарата Теквэйли:

- Перед каждой инъекцией препарата Теквэйли проверьте назначенную дозу. Для минимизации ошибок при подготовке инъекций препарата Теквэйли воспользуйтесь таблицами ниже.
 - Воспользуйтесь таблицей 9 для определения общей дозы, объема инъекции и необходимого числа флаконов, в зависимости от фактической массы тела пациента, для введения 1 в рамках постепенного повышения доз с использованием флаконов препарата Теквэйли с концентрацией 10 мг/мл.

Таблица 9. Объем препарата Теквэйли (10 мг/мл) для введения 1 в рамках постепенного повышения доз (0,06 мг/кг).

	Масса тела (кг)	Общая доза (мг)	Объем инъекции (мл)	Число флаконов (1 флакон = 3 мл)
Введение 1 в рамках постепенного повышения доз (0,06 мг/кг)	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

- Воспользуйтесь таблицей 10 для определения общей дозы, объема инъекции и необходимого числа флаконов, в зависимости от фактической массы тела пациента, для введения 2 в рамках постепенного повышения доз с использованием флаконов препарата Теквэйли с концентрацией 10 мг/мл.

Таблица 10. Объем препарата Теквэйли (10 мг/мл) для введения 2 в рамках постепенного повышения доз (0,3 мг/кг).

	Масса тела (кг)	Общая доза (мг)	Объем инъекции (мл)	Число флаконов (1 флакон = 3 мл)
Введение 2 в рамках постепенного повышения доз (0,3 мг/кг)	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

- Воспользуйтесь таблицей 11 для определения общей дозы, объема инъекции и необходимого числа флаконов, в зависимости от фактической массы тела пациента, для введения поддерживающей дозы с использованием флаконов препарата Теквэйли с концентрацией 90 мг/мл.

Таблица 11. Объем препарата Теквэйли (90 мг/мл) для введения поддерживающей дозы (1,5 мг/кг).

Поддерживающая доза (1,5 мг/кг)	Масса тела (кг)	Общая доза (мг)	Объем инъекции (мл)	Число флаконов (1 флакон = 1,7 мл)
	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

- Достаньте соответствующий флакон препарата Теквэйли из холодильника (2–8°C) и дайте ему самостоятельно нагреться до комнатной температуры (15–30°C) в течение не менее 15 минут. Не согревайте препарат Теквэйли никаким другим способом.
- После выравнивания температур осторожно покрутите флакон в течение около 10 секунд для перемешивания его содержимого. Не встряхивайте.
- Наберите необходимый объем препарата Теквэйли из флакона/флаконов в шприц соответствующего размера, воспользовавшись для этого отдельной иглой.

- Объем инъекции не должен превышать 2,0 мл. Если для достижения нужной дозы требуется более 2,0 мл, то разделите объем на равные части с помощью нескольких шприцев.
- Препарат Теквэйли совместим с инъекционными иглами из нержавеющей стали, полипропиленовыми и поликарбонатными стенками шприцев.
- Замените иглу, используемую для набора препарата, иглой для инъекций соответствующего размера.
- Визуально изучите препарат Теквэйли перед введением на предмет наличия посторонних частиц и изменения цвета. Не используйте раствор в случае изменения цвета, помутнения или присутствия посторонних частиц.
 - Раствор препарата Теквэйли является прозрачной или опалесцирующей, бесцветной жидкостью или жидкостью с коричневатым или коричнево-желтоватым или желтоватым оттенком, которая может содержать незначительное количество небольших прозрачных или белых частиц белка.

Введение препарата Теквэйли:

- Введите необходимый объем препарата Теквэйли в подкожную клетчатку живота (предпочтительная область инъекции). В качестве альтернативы препарат Теквэйли можно вводить в подкожную клетчатку других локализаций (например, бедра). Если требуется несколько инъекций, их следует выполнять на расстоянии не менее 2 см друг от друга.
- Не проводить инъекции в область татуировок или рубцов, а также в участки, где на коже имеются покраснения, кровоподтеки, болезненность, уплотнения, либо где кожа не является интактной.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(007451)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 30.10.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Теквэйли доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>