

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

TECVAYLI 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
TECVAYLI 90 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

TECVAYLI 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
Ett 3 ml hetteglass inneholder 30 mg teklistamab (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
Ett 1,7 ml hetteglass inneholder 153 mg teklistamab (90 mg/ml).

Teklistamab er et humanisert immunglobulin G4-prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA) bispesifikt antistoff rettet mot B-cellemodningsantigenet (BCMA) og CD3-reseptorer, som produseres i en mammalsk cellelinje (ovarieceller fra kinesisk hamster [CHO]) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Oppløsningen er fargeløs til lysegul, med pH 5,2 og osmolaritet på ca. 296 mOsm/l (10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning) og ca. 357 mOsm/l (90 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

TECVAYLI er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med TECVAYLI skal innledes under veiledning og tilsyn av lege med erfaring innen behandling av myelomatose.

TECVAYLI skal administreres av helsepersonell med tilstrekkelig medisinsk opplæring og tilgang til nødvendig medisinsk utstyr for å håndtere alvorlige reaksjoner, inkludert cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) (se pkt. 4.4).

Dosering

Legemidler til forbehandling skal administreres før hver dose av TECVAYLI i doseringsplanen for opptrapping (se nedenfor).

Doseringsplanen for opptrapping av TECVAYLI skal ikke brukes hos pasienter med aktiv infeksjon (se tabell 3 og pkt. 4.4).

Anbefalt doseringsplan

Den anbefalte doseringsplanen for TECVAYLI er angitt i tabell 1. De anbefalte dosene av TECVAYLI er 1,5 mg/kg ved subkutan (s.c.) injeksjon hver uke, etter opptrappingsdoser på 0,06 mg/kg og 0,3 mg/kg. Hos pasienter som har komplett respons eller bedre i minst 6 måneder, kan en redusert doseringsfrekvens med 1,5 mg/kg s.c. annenhver uke vurderes (se pkt. 5.1).

Behandling med TECVAYLI skal innledes i henhold til doseringsplanen for opptrapping i tabell 1 for å redusere insidensen og alvorlighetsgraden av cytokinfrigjøringsyndrom. På grunn av risikoen for cytokinfrigjøringsyndrom, skal pasienter instrueres om å oppholde seg i nærheten av et legesenter, og overvåkes for tegn og symptomer daglig i 48 timer etter administrering av enhver dose i doseringsplanen for opptrapping av TECVAYLI (se pkt. 4.4).

Følges ikke de anbefalte dosene eller doseringsplanen for innledende behandling, eller gjenopptatt behandling etter doseutsettelse, kan frekvens og alvorlighetsgrad av bivirkninger relatert til virkningsmekanismen øke, særlig cytokinfrigjøringsyndrom (se pkt. 4.4).

Tabell 1: TECVAYLI doseringsplan

Tabell 10.1.1. Doseringsplan			
Doseringsplan	Dag	Dose ^a	
Alle pasienter			
Doseringsplan for opptrapping ^b	Dag 1	Opptrappingsdose 1	0,06 mg/kg s.c. enkeltdose
	Dag 3 ^c	Opptrappingsdose 2	0,3 mg/kg s.c. enkeltdose
	Dag 5 ^d	Første vedlikeholdsdose	1,5 mg/kg s.c. enkeltdose
Ukentlig doseringsplan ^b	Én uke etter første vedlikeholdsdose og deretter hver uke ^e	Påfølgende vedlikeholdsdoser	1,5 mg/kg s.c. én gang i uken
Pasienter som har komplett respons eller bedre i minst 6 måneder			
Doseringsplan annenhver uke (hver 2. uke) ^b	Vurder å redusere doseringsfrekvensen til 1,5 mg/kg s.c. annenhver uke		

^a Dosen er basert på faktisk kroppsvekt og skal administreres subkutan.

^b Se tabell 2 for anbefalinger om gjenopptatt behandling med TECVAYLI etter doseutsettelse.

^c Opptrappingsdose 2 kan gis mellom to og syv dager etter opptrappingsdose 1.

^d Første vedlikeholdsdose kan gis mellom to og syv dager etter opptrappingsdose 2. Dette er første fulle vedlikeholdsdose (1,5 mg/kg).

^e Oppretthold minst fem dager mellom ukentlige vedlikeholdsdoser.

Varighet av behandling

Pasienter skal behandles med TECVAYLI frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Legemidler til forbehandling

Følgende legemidler til forbehandling skal administreres 1 til 3 timer før hver dose i doseringsplanen for opptrapping av TECVAYLI (se tabell 1) for å redusere risikoen for cytokinfrigjøringsyndrom (se pkt. 4.4 og 4.8).

- Kortikosteroid (oral eller intravenøs deksametason 16 mg)
- Antihistamin (oral eller intravenøs difenhydramin 50 mg, eller tilsvarende)
- Antipyretikum (oral eller intravenøs paracetamol 650 til 1 000 mg, eller tilsvarende)

Administrering av legemidler til forbehandling kan også være nødvendig før administrering av påfølgende doser av TECVAYLI hos følgende pasienter:

- Pasienter som gjentar doser i doseringsplanen for opptrapping av TECVAYLI på grunn av doseutsettelse (tabell 2), eller
- Pasienter som har fått CRS etter forrige dose (tabell 3).

Forebygging av herpes zoster-virusreakivering

Før oppstart av behandling med TECVAYLI, skal antiviral profylakse overveies til forebygging av herpes zoster-virusreakivering, i henhold til institusjonens retningslinjer.

Gjenopptatt behandling med TECVAYLI etter doseutsettelse

Dersom en dose med TECVAYLI utsettes, skal behandling gjenopptas basert på anbefalingene listet opp i tabell 2 og TECVAYLI gjenopptas i henhold til doseringsplanen (se tabell 1). Legemidler til forbehandling skal administreres som anvist i tabell 2. Pasienter skal overvåkes som anvist (se pkt. 4.2).

Tabell 2: Anbefalinger for gjenopptatt behandling med TECVAYLI etter doseutsettelse

Sist administrerte dose	Varighet av utsettelse fra sist administrerte dose	Tiltak
Opptappingsdose 1	Mer enn 7 dager	Gjenoppta doseringsplan for opptrapping av TECVAYLI med opptappingsdose 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Opptappingsdose 2	8 dager til 28 dager	Gjenta opptappingsdose 2 (0,3 mg/kg) ^a og fortsett med doseringsplan for opptrapping av TECVAYLI.
	Mer enn 28 dager	Gjenoppta doseringsplan for opptrapping av TECVAYLI med opptappingsdose 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Enhver vedlikeholdsdose	8 dager til 28 dager	Fortsett med TECVAYLI med siste vedlikeholdsdose og doseringsplan.
	Mer enn 28 dager	Gjenoppta doseringsplan for opptrapping av TECVAYLI med opptappingsdose 1 (0,06 mg/kg) ^a .

^a Legemidler til forbehandling skal administreres før TECVAYLI-dosen, og pasienter skal overvåkes som anvist.

Dosemodifiseringer

Behandling med TECVAYLI skal innledes i henhold til doseringsplanen for opptrapping i tabell 1.

Dosereduksjon av TECVAYLI er ikke anbefalt.

Doseutsettelse kan være nødvendig for håndtering av toksisitet relatert til TECVAYLI (se pkt. 4.4). Anbefalinger for å gjenoppta behandling av TECVAYLI etter en doseutsettelse er angitt i tabell 2.

Anbefalte tiltak ved bivirkninger etter administrering av TECVAYLI er listet opp i tabell 3.

Tabell 3: Anbefalte tiltak ved bivirkninger etter administrering av TECVAYLI

Bivirkninger	Grad	Tiltak
Cytokinfrigjørings-syndrom ^a (se pkt. 4.4)	Grad 1 • Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$	• Utsett TECVAYLI til bivirkning opphører. • Se tabell 4 for behandling av cytokinfrigjøringssyndrom. • Administrer legemidler til forbehandling før neste dose av TECVAYLI.
	Grad 2 • Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ med enten: • Hypotensjon som responderer på væsketilførsel og ikke krever vasopressorer, eller • Behov for oksygen via nesekateter med lav luftstrøm^c eller innblåsing Grad 3 (varighet: under 48 timer) • Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ med enten: • Hypotensjon som krever én vasopressor med eller uten vasopressin, eller • Behov for oksygen via nesekateter med høy luftstrøm^c, ansiktsmaske, ikke-rebreather-maske eller venturimaske	• Utsett TECVAYLI til bivirkning opphører. • Se tabell 4 for behandling av cytokinfrigjøringssyndrom. • Administrer legemidler til forbehandling før neste dose av TECVAYLI. • Overvåk pasienten daglig i 48 timer etter neste dose av TECVAYLI. Instruer pasienter om å oppholde seg i nærheten av et legesenter i forbindelse med daglig overvåkning.
	Grad 3 (tilbakefall eller varighet: over 48 timer) • Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ med enten: • Hypotensjon som krever én vasopressor med eller uten vasopressin, eller • Behov for oksygen via nesekateter med høy luftstrøm^c, ansiktsmaske, ikke-rebreather-maske eller venturimaske Grad 4 • Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ med enten: • Hypotensjon som krever flere vasopressorer (unntatt vasopressin), eller • Behov for oksygen via positivt trykk (f.eks. kontinuerlig positivt lufttrykk [CPAP], to-nivås positivt lufttrykk [BiPAP], intubering og mekanisk pustestøtte)	• Seponer behandling med TECVAYLI permanent. • Se tabell 4 for behandling av cytokinfrigjøringssyndrom.

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitets-syndrom (ICANS) ^d (se pkt. 4.4)	Grad 1	• Utsett TECVAYLI til bivirkning opphører. • Se tabell 5 for behandling av immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom.
	Grad 2 Grad 3 (første forekomst)	• Utsett TECVAYLI til bivirkning opphører. • Se tabell 5 for behandling av immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom. • Overvåk pasienten daglig i 48 timer etter neste dose av TECVAYLI. Instruer pasienter om å oppholde seg i nærheten av et legesenter i forbindelse med daglig overvåkning.
	Grad 3 (tilbakefall) Grad 4	• Seponer behandling med TECVAYLI permanent. • Se tabell 5 for behandling av immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom.
Infeksjoner (se pkt. 4.4)	Alle grader	• Bruk ikke doseringsplan for opptopping av TECVAYLI hos pasienter med aktiv infeksjon. Doseringsplan for opptopping av TECVAYLI kan brukes etter opphør av aktiv infeksjon.
	Grad 3 Grad 4	• Utsett påfølgende vedlikeholdsdoser med TECVAYLI (dvs. doser administrert etter doseringsplan for opptopping av TECVAYLI) til infeksjon bedres til grad 2 eller bedre.
Hematologisk toksisitet (se pkt. 4.4 og 4.8)	Absolutt nøytrofiltall under $0,5 \times 10^9/l$	• Utsett TECVAYLI til absolutt nøytrofiltall er $0,5 \times 10^9/l$ eller høyere.
	Febril nøytropeni	• Utsett TECVAYLI til absolutt nøytrofiltall er $1,0 \times 10^9/l$ eller høyere, og feber opphører.
	Hemoglobin under 8 g/dl	• Utsett TECVAYLI til hemoglobin er 8 g/dl eller høyere.
	Trombocytall under 25 000/mikrol Trombocytall mellom 25 000/mikrol og 50 000/mikrol med blødning	• Utsett TECVAYLI til trombocytall er 25 000/mikrol eller høyere, og ingen tegn på blødning.
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8) ^e	Grad 3 Grad 4	• Utsett TECVAYLI til bivirkning bedres til grad 2 eller bedre.

-
- ^a Basert på ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) gradering for CRS (Lee et al 2019).
^b Forbundet med CRS. Feber foreligger ikke alltid samtidig med hypotensjon eller hypoksi da det kan maskeres av intervensjoner som antipyretika eller anti-cytokinbehandling (f.eks. tocilizumab eller kortikosteroider).
^c Nesekateter med lav luftstrøm gir ≤ 6 l/minutt, og nesekateter med høy luftstrøm gir > 6 l/minutt.
^d Basert på ASTCT-gradering for ICANS.
^e Basert på NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), versjon 4.03.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke TECVAYLI i den pediatriske populasjonen for behandling av myelomatose.

Eldre (65 år eller eldre)

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt for pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt for pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

TECVAYLI er kun til subkutan injeksjon.

For instruksjoner om håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS)

Cytokinfrigjøringssyndrom, inkludert livstruende eller fatale reaksjoner, kan oppstå hos pasienter som får TECVAYLI.

Kliniske tegn og symptomer på CRS kan omfatte, men er ikke begrenset til, feber, hypoksi, frysninger, hypotensjon, takykardi, hodepine og forhøyede leverenzymmer. Potensielt livstruende komplikasjoner av CRS kan omfatte hjertedysfunksjon, akutt lungesviktsyndrom, nevrologisk toksisitet, nyre- og/eller leversvikt og disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC).

Behandling skal innledes med TECVAYLI i henhold til doseringsplanen for opptrapping for å redusere risiko for CRS. Legemidler til forbehandling (kortikosteroider, antihistaminer og antipyretika) skal administreres før hver dose i doseringsplanen for opptrapping av TECVAYLI for å redusere risiko for CRS (se pkt. 4.2).

Følgende pasienter skal instrueres om å oppholde seg i nærheten av et legesenter og overvåkes daglig i 48 timer:

- Dersom en pasient har fått en dose i doseringsplanen for opptrapping av TECVAYLI (for CRS).
- Dersom en pasient har fått TECVAYLI etter CRS av grad 2 eller høyere.

Pasienter som har fått CRS etter forrige dose, skal få administrert legemidler til forbehandling før neste dose av TECVAYLI.

Pasienter skal instrueres til å oppsøke lege dersom tegn eller symptomer på CRS oppstår. Ved første tegn på CRS skal pasienter umiddelbart evalueres for sykehusinnleggelse. Støttebehandling og behandling med tocilizumab og/eller kortikosteroider skal innledes basert på alvorlighetsgrad som anvist i tabell 4 nedenfor. Bruk av myeloide vekstfaktorer, særlig granulocyt-makrofagkolonistimulerende faktor (GM-CSF), har potensiale til å forverre CRS-symptomer og bør unngås ved CRS. Behandling med TECVAYLI skal utsettes til CRS opphører som anvist i tabell 3 (se pkt. 4.2).

Behandling av cytokinfrigjøringsyndrom

CRS skal identifiseres basert på kliniske funn. Pasienter skal evalueres og behandles for andre årsaker til feber, hypoksi og hypotensjon.

Ved mistanke om CRS skal TECVAYLI utsettes til bivirkningen opphører (se tabell 3). CRS skal behandles i henhold til anbefalingene i tabell 4. Støttebehandling for CRS (inkludert, men ikke begrenset til antipyretika, intravenøs væsketilførsel, vasopressorer, oksygentilførsel osv.) skal administreres etter behov. Laboratorieprøver for å overvåke for disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), hematologiske parametre, samt lunge-, hjerte-, nyre- og leverfunksjon, skal overveies.

Tabell 4: Anbefalinger for behandling av cytokinfrigjøringsyndrom med tocilizumab og kortikosteroider

Grad ^c	Foreliggende symptomer	Tocilizumab ^a	Kortikosteroider ^b
Grad 1	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^c$	Kan vurderes	Ikke relevant
Grad 2	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^c$ med enten: • Hypotensjon som responderer på væsketilførsel og ikke krever vasopressorer, eller • Behov for oksygen via nesekateter med lav luftstrøm^d eller innblåsing	Administrer tocilizumab^b 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg). Gjenta tocilizumab hver 8. time etter behov ved manglende respons på intravenøs væsketilførsel eller økt oksygentilførsel. Begrens til maksimalt 3 doser i løpet av 24 timer, maksimalt totalt 4 doser.	Dersom ingen bedring i løpet av 24 timer etter oppstart med tocilizumab, administrer metylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to ganger daglig, eller deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time. Forsett med kortikosteroider til hendelsen er av grad 1 eller lavere, nedtrapp deretter over 3 dager.

Grad 3	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ med enten: • Hypotensjon som krever én vasopressor med eller uten vasopressin, eller • Behov for oksygen via nesekateter med høy luftstrøm^d, ansiktsmaske, ikke-rebreather-maske eller venturimaske	Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg). Gjenta tocilizumab hver 8. time etter behov ved manglende respons på intravenøs væsketilførsel eller økt oksygentilførsel. Begrens til maksimalt 3 doser i løpet av 24 timer, maksimalt totalt 4 doser.	Dersom ingen bedring, administrer metylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to ganger daglig, eller deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time. Forsett med kortikosteroider til hendelsen er av grad 1 eller lavere, nedtrapp deretter over 3 dager.
Grad 4	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ med enten: • Hypotensjon som krever flere vasopressorer (unntatt vasopressin), eller • Behov for oksygen via positivt trykk (f.eks. kontinuerlig positivt lufttrykk [CPAP], to-nivås positivt lufttrykk [BiPAP], intubering og mekanisk pustestøtte)	Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg). Gjenta tocilizumab hver 8. time etter behov ved manglende respons på intravenøs væsketilførsel eller økt oksygentilførsel. Begrens til maksimalt 3 doser i løpet av 24 timer, maksimalt totalt 4 doser.	Som overfor, eller administrer metylprednisolon 1000 mg intravenøst daglig i 3 dager, i henhold til legens vurdering. Dersom ingen bedring eller dersom tilstanden forverres, vurder andre immunsuppressiva ^b .

^a Se preparatomtale for tocilizumab for nærmere opplysninger.

^b Ikke-responderende CRS behandles i henhold til institusjonens retningslinjer.

^c Forbundet med CRS. Feber foreligger ikke alltid samtidig med hypotensjon eller hypoksi da det kan maskeres av intervensjoner som antipyretika eller anti-cytokinbehandling (f.eks. tocilizumab eller kortikosteroider).

^d Nesekateter med lav luftstrøm gir ≤ 6 l/minutt, og nesekateter med høy luftstrøm gir > 6 l/minutt.

^e Basert på ASTCT-gradering for CRS (Lee et al 2019).

Nevrologisk toksisitet, inkludert ICANS

Alvorlig eller livstruende nevrologisk toksisitet, inkludert immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) oppsto etter behandling med TECVAYLI.

Pasienter skal overvåkes for tegn eller symptomer på nevrologisk toksisitet under behandling og behandles umiddelbart.

Pasienter skal instrueres om å oppsøke helsepersonell dersom tegn eller symptomer på nevrologisk toksisitet oppstår. Ved første tegn på nevrologisk toksisitet, inkludert ICANS, skal pasienter umiddelbart evalueres og behandles basert på alvorlighetsgrad. Pasienter som har fått ICANS av grad 2 eller høyere eller første forekomst av ICANS av grad 3 ved forrige dose av TECVAYLI, skal instrueres om å oppholde seg i nærheten av et legesenter og overvåkes for tegn og symptomer daglig i 48 timer.

Ved ICANS og annen nevrologisk toksisitet skal behandling med TECVAYLI utsettes som anvist i tabell 3 (se pkt. 4.2).

På grunn av potensialet for ICANS, skal pasienter rådes til å avstå fra å kjøre eller håndtere tunge maskiner under doseringsplan for opptrapping av TECVAYLI og i 48 timer etter fullføring av

doseringsplan for opptrapping av TECVAYLI samt ved eventuell ny forekomst av neurologiske symptomer (se pkt. 4.7).

Behandling av neurologisk toksisitet

Ved første tegn på neurologisk toksisitet, inkludert ICANS, skal en neurologisk utredning vurderes. Andre årsaker til neurologiske symptomer skal utelukkes. TECVAYLI skal utsettes til bivirkningen opphører (se tabell 3). Det skal gis intensivbehandling og støttebehandling ved alvorlige eller livstruende neurologiske bivirkninger. Generell behandling for neurologisk toksisitet (f.eks. ICANS med eller uten samtidig CRS) er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5: Retningslinjer for behandling av immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksitetssyndrom (ICANS)

Grad	Foreliggende symptomer ^a	Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 1	ICE-skår 7-9 ^b Eller nedsatt bevissthetsnivå ^c : våkner spontant.	Behandling av CRS som angitt i tabell 4.	Overvåk neurologiske symptomer og vurder neurologisk konsultasjon og utredning, i henhold til legens vurdering.
		Overvåk neurologiske symptomer og vurder neurologisk konsultasjon og utredning, i henhold til legens vurdering.	
		Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.	
Grad 2	ICE-skår 3-6 ^b Eller nedsatt bevissthetsnivå ^c : våkner av stemmer.	Administrer tocilizumab som angitt i tabell 4 for behandling av CRS.	Administrer deksametason ^d 10 mg intravenøst hver 6. time.
		Dersom ingen bedring etter oppstart med tocilizumab, administrer deksametason ^d 10 mg intravenøst hver 6. time, hvis ikke det allerede gis andre kortikosteroider. Forsett med deksametason til bedring til grad 1 eller bedre, deretter nedtrapping.	Forsett med deksametason til bedring til grad 1 eller bedre, deretter nedtrapping.
		Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse. Vurder neurologisk konsultasjon og andre spesialister for videre utredning, etter behov.	

Grad 3	ICE-skår 0-2 ^b Eller nedsatt bevissthetsnivå ^c : våkner av berøringsstimuli, eller krampeanfall ^c , enten: • ethvert klinisk krampeanfall, fokalt eller generalisert, som opphører raskt, eller • ikke-konvulsive anfall på elektroencefalogram (EEG) som opphører ved intervensjon, eller økt intrakranielt trykk: Fokalt/lokalt ødem på nevroskanning ^c .	Administrer tocilizumab som angitt i tabell 4 for behandling av CRS. Administrer i tillegg deksametason ^d 10 mg intravenøst sammen med første dose tocilizumab og gjenta dosering hver 6. time. Forsett med deksametason til bedring til grad 1 eller bedre, deretter nedtrapping.	Administrer deksametason ^d 10 mg intravenøst hver 6. time. Forsett med deksametason til bedring til grad 1 eller bedre, deretter nedtrapping.
		Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse. Vurder nevrologisk konsultasjon og andre spesialister for videre utredning, etter behov.	
Grad 4	ICE-skår 0 ^b Eller nedsatt bevissthetsnivå ^c enten: • pasient som ikke kan vekkes eller som krever kraftige eller gjentatte berøringsstimuli for å våkne, eller • stupor eller koma, eller krampeanfall ^c , enten:	Administrer tocilizumab som angitt i tabell 4 for behandling av CRS. Som ovenfor, eller vurder administrasjon av metylprednisolon 1000 mg daglig intravenøst sammen med første dose tocilizumab, og fortsett med metylprednisolon 1000 mg daglig intravenøst i 2 eller flere dager.	Som ovenfor, eller vurder administrasjon av metylprednisolon 1000 mg daglig intravenøst i 3 dager; hvis bedring, behandles som ovenfor.

• livstruende, langvarig krampeanfall (> 5 minutter), eller • gjentatte kliniske eller elektriske krampeanfall uten at baseline nås mellom anfallene, eller motoriske funn^c: • dyp fokal motorisk svakhet, slik som hemiparese eller paraparese, eller økt intrakranielt trykk/cerebralt ødem^c, med tegn/symptomer som: • diffust cerebralt ødem på nevroskanning, eller • decerebral eller dekortikal posisjon, eller • kranienerve VI-lammelse, eller • papillødem, eller • cushings triade	Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse. Vurder nevrologisk konsultasjon og andre spesialister for videre utredning, etter behov. Ved økt intrakranielt trykk/cerebralt ødem, se institusjonens retningslinjer for behandling.
---	---

^a Behandling er avhengig av den mest alvorlige hendelsen som ikke kan tilskrives en annen årsak.

^b Hvis pasienten kan vekkes og er i stand til å gjennomføre immuneffektorcelle-assosiert encefalopati (ICE)-vurdering, vurderes: **Orientering** (orientert om år, måned, by, sykehus = 4 poeng); **Navnsetting** (navngi 3 objekter, f.eks. peke på klokke, penn, knapp = 3 poeng); **Følge kommandoer** (f.eks. "vis meg 2 fingre" eller "lukk øynene og rekk ut tungen" = 1 poeng); **Skriving** (evne til å skrive en standardsetning = 1 poeng); og **Konsentrasjon** (tell baklengs fra 100 med 10 om gangen = 1 poeng). Hvis pasienten ikke kan vekkes og ikke er i stand til å gjennomføre ICE-vurdering (ICANS av grad 4) = 0 poeng.

^c Kan ikke tilskrives en annen årsak.

^d Alle henvisninger til administrasjon av deksametason gjelder deksametason eller tilsvarende.

Infeksjoner

Alvorlige, livstruende eller fatale infeksjoner har blitt rapportert hos pasienter som får TECVAYLI (se pkt. 4.8). Nye eller reaktiverte virusinfeksjoner forekom under behandling med TECVAYLI. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har også forekommet under behandling med TECVAYLI.

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon før og under behandling med TECVAYLI, og gis hensiktsmessig behandling. Profylaktiske antimikrobielle midler skal administreres i henhold til institusjonens lokale retningslinjer.

Doseringsplanen for opptrapping av TECVAYLI skal ikke brukes hos pasienter med aktiv infeksjon. Ved påfølgende doser skal TECVAYLI utsettes som anvist i tabell 3 (se pkt. 4.2).

Reaktivering av hepatitt B-virus

Reaktivering av hepatitt B-virus kan forekomme hos pasienter som behandles med legemidler rettet mot B-celler, og i noen tilfeller medføre fulminant hepatitt, leversvikt og død.

Pasienter med tegn på positiv HBV-serologi skal overvåkes for kliniske tegn og laboratorietegn på HBV-reaktivering mens de får TECVAYLI, og i minst seks måneder etter avsluttet TECVAYLI-behandling.

Hos pasienter som utvikler reaktivering av HBV mens de får TECVAYLI, skal behandling med TECVAYLI utsettes som anvist i tabell 3 og egnet behandling gis i henhold til institusjonens lokale retningslinjer (se pkt. 4.2).

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi har blitt rapportert hos pasienter som får TECVAYLI (se pkt. 4.8).

Immunoglobulinnivåer skal overvåkes under behandling med TECVAYLI. Intravenøs eller subkutan immunoglobulinbehandling ble brukt til behandling av hypogammaglobulinemi hos 39 % av pasientene. Pasienter skal behandles i henhold til institusjonens lokale retningslinjer, inkludert infeksjonsforebygging, antibiotika- eller antiviral profylakse og administrasjon av immunoglobulinerstatning.

Vaksiner

Immunrespons på vaksiner kan reduseres ved bruk av TECVAYLI.

Sikkerhet ved immunisering med levende virusvaksiner under eller etter TECVAYLI-behandling har ikke blitt undersøkt. Vaksiner med levende virusvaksiner er ikke anbefalt i minst 4 uker før oppstart av behandling, under behandling og i minst 4 uker etter behandling.

Nøytropeni

Nøytropeni og febril nøytropeni har blitt rapportert hos pasienter som fikk TECVAYLI (se pkt. 4.8).

Komplett blodcelletelling skal foretas ved baseline og regelmessig under behandling. Støttebehandling skal gis i henhold til institusjonens lokale retningslinjer.

Pasienter med nøytropeni skal overvåkes for tegn på infeksjon.

Behandling med TECVAYLI skal utsettes som anvist i tabell 3 (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med TECVAYLI.

Den innledende frigjøringen av cytokiner forbundet med oppstart av TECVAYLI-behandling, kan hemme CYP450-enzymet. Den høyeste risikoen for interaksjon forventes fra oppstart av opptrappingsplan for TECVAYLI til 7 dager etter første vedlikeholdsdose eller under en CRS-hendelse. I denne perioden skal toksisitet eller legemiddelkonsentrasjon (f.eks. ciklosporin) overvåkes hos pasienter som samtidig får CYP450-substrater med smal terapeutisk indeks. Dosen av legemidlet som brukes samtidig, skal justeres ved behov.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Graviditetsstatus hos fertile kvinner skal bekreftes før oppstart av behandling med TECVAYLI.

Kvinner som kan bli gravid må bruke sikker prevensjon under behandling og i fem måneder etter siste dose med TECVAYLI. I kliniske studier brukte mannlige pasienter med fertile partnere sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter siste dose med teklistamab.

Graviditet

Det er ingen tilgjengelige data på bruk av teklistamab hos gravide kvinner eller data fra dyr for vurdering av risikoen til teklistamab ved graviditet. Det er kjent at humant IgG passerer placenta etter første trimester av graviditeten. Teklistamab, et humanisert IgG4-basert antistoff, har derfor potensial til å overføres fra moren til fosteret under utvikling. TECVAYLI er ikke anbefalt hos gravide kvinner. TECVAYLI er forbundet med hypogammaglobulinemi, og måling av immunglobulinnivåer bør derfor vurderes hos nyfødte av mødre behandlet med TECVAYLI.

Amming

Det er ukjent om teklistamab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller dyr, påvirker spedbarn som ammes eller påvirker melkeproduksjon. På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger av TECVAYLI hos spedbarn som ammes, skal pasienter frarådes å amme under behandling med TECVAYLI og i minst fem måneder etter siste dose.

Fertilitet

Det er ingen data på effekten av teklistamab på fertilitet. Effekter av teklistamab på fertilitet hos hanner og hunner har ikke blitt undersøkt i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TECVAYLI har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

På grunn av potensialet for ICANS, har pasienter som får TECVAYLI, risiko for nedsatt bevissthetsnivå (se pkt. 4.8). Pasienter skal instrueres om å unngå å kjøre og håndtere tunge eller potensielt farlige maskiner under og i 48 timer etter fullføring av doseringsplan for opptrapping av TECVAYLI samt ved eventuell ny forekomst av nevrologiske symptomer (tabell 1) (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

De hyppigste bivirkningene uavhengig av grad hos pasienter var hypogammaglobulinemi (75 %), cytokinfrigjøringssyndrom (72 %), nøyтроpeni (71 %), anemi (55 %), smerte i muskler og skjelett (52 %), fatigue (41 %), trombocytopeni (40 %), reaksjon på injeksjonsstedet (38 %), øvre luftveisinfeksjon (37 %), lymfopeni (35 %), diaré (28 %), pneumoni (28 %), kvalme (27 %), feber (27 %), hodepine (24 %), hoste (24 %), forstoppelse (21 %) og smerte (21 %).

Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 65 % av pasientene som fikk TECVAYLI, inkludert pneumoni (16 %), COVID-19 (15 %), cytokinfrigjøringssyndrom (8 %), sepsis (7 %), feber (5 %), smerte i muskler og skjelett (5 %), akutt nyreskade (4,8 %), diaré (3,0 %), cellulitt (2,4 %), hypoksi (2,4 %), febril nøyтроpeni (2,4 %) og encefalopati (2,4 %).

Bivirkningstabell

Sikkerhetsdata for TECVAYLI ble evaluert i MajesTEC-1, som inkluderte 165 voksne pasienter med myelomatose som fikk det anbefalte doseringsregimet med TECVAYLI som monoterapi. Median varighet av TECVAYLI-behandling var 8,5 (variasjonsbredde: 0,2 til 24,4) måneder.

Tabell 6 oppsummerer bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk TECVAYLI. Sikkerhetsdata for TECVAYLI ble også evaluert i populasjonen av alle behandlede pasienter (N = 302), og ingen ytterligere bivirkninger ble identifisert.

Bivirkninger observert i kliniske studier er listet opp nedenfor etter frekvenskategori.

Frekvenskategorier er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 6: Bivirkninger hos pasienter med myelomatose behandlet med TECVAYLI i MajesTEC-1 ved den anbefalte dosen for monoterapibruk

Organklasser	Bivirkning	Frekvens (alle grader)	N = 165	
			n (%)	
			Alle grader	Grad 3 eller 4
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni ¹	Svært vanlige	46 (28 %)	32 (19 %)
	Sepsis ²	Vanlige	13 (7,9 %)	11 (6,7 %)
	COVID-19 ³	Svært vanlige	30 (18 %)	20 (12 %)
	Øvre luftveisinfeksjon ⁴	Svært vanlige	61 (37 %)	4 (2,4 %)
	Cellulitt	Vanlige	7 (4,2 %)	5 (3,0 %)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni	Svært vanlige	117 (71 %)	106 (64 %)
	Febril nøytropeni	Vanlige	6 (3,6 %)	5 (3,0 %)
	Trombocytopeni	Svært vanlige	66 (40 %)	35 (21 %)
	Lymfopeni	Svært vanlige	57 (35 %)	54 (33 %)
	Anemi ⁵	Svært vanlige	90 (55 %)	61 (37 %)
	Leukopeni	Svært vanlige	29 (18 %)	12 (7,3 %)
	Hypofibrinogenemi	Vanlige	16 (9,7 %)	2 (1,2 %)
Forstyrrelser i immunsystemet	Cytokinfrigjøringssyndrom	Svært vanlige	119 (72 %)	1 (0,6 %)
	Hypogammaglobulinemi ⁶	Svært vanlige	123 (75 %)	3 (1,8 %)

Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer	Hyperamylasemi	Vanlige	6 (3,6 %)	4 (2,4 %)
	Hyperkalemi	Vanlige	8 (4,8 %)	2 (1,2 %)
	Hyperkalsemi	Svært vanlige	19 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hyponatremi	Vanlige	13 (7,9 %)	8 (4,8 %)
	Hypokalemi	Svært vanlige	23 (14 %)	8 (4,8 %)
	Hypokalsemi	Vanlige	12 (7,3 %)	0
	Hypofosfatemi	Svært vanlige	20 (12 %)	10 (6,1 %)
	Hypoalbuminemi	Vanlige	4 (2,4 %)	1 (0,6 %)
	Hypomagnesemi	Svært vanlige	22 (13 %)	0
	Redusert appetitt	Svært vanlige	20 (12 %)	1 (0,6 %)
Nevrologiske sykdommer	Immuneffektorcelle- assosiert nevrotoksisitetssyndrom	Vanlige	5 (3,0 %)	0
	Encefalopati ⁷	Vanlige	16 (9,7 %)	0
	Nevropati, perifer ⁸	Svært vanlige	26 (16 %)	1 (0,6 %)
	Hodepine	Svært vanlige	39 (24 %)	1 (0,6 %)
Karsykdommer	Blødning ⁹	Svært vanlige	20 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hypertensjon ¹⁰	Svært vanlige	21 (13 %)	9 (5,5 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hypoksi	Vanlige	16 (9,7 %)	6 (3,6 %)
	Dyspné ¹¹	Svært vanlige	22 (13 %)	3 (1,8 %)
	Hoste ¹²	Svært vanlige	39 (24 %)	0
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige	47 (28 %)	6 (3,6 %)
	Oppkast	Svært vanlige	21 (13 %)	1 (0,6 %)
	Kvalme	Svært vanlige	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Forstoppelse	Svært vanlige	34 (21 %)	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerte i muskler og skjelett ¹³	Svært vanlige	85 (52 %)	14 (8,5 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Svært vanlige	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Reaksjon på injeksjonsstedet ¹⁴	Svært vanlige	62 (38 %)	1 (0,6 %)
	Smerte ¹⁵	Svært vanlige	34 (21 %)	3 (1,8 %)
	Ødem ¹⁶	Svært vanlige	23 (14 %)	0
	Fatigue ¹⁷	Svært vanlige	67 (41 %)	5 (3,0 %)

Undersøkelser	Økt kreatinin i blodet	Vanlige	9 (5,5 %)	0
	Transaminaseøkning ¹⁸	Vanlige	16 (9,7 %)	4 (2,4 %)
	Økt lipase	Vanlige	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)
	Økt alkalisk fosfatase i blodet	Svært vanlige	18 (11 %)	3 (1,8 %)
	Økt gamma-glutamyltransferase	Vanlige	16 (9,7 %)	5 (3,0 %)
	Forlenget aktivert partiell tromboplastintid	Vanlige	13 (7,9 %)	2 (1,2 %)
	Økt internasjonal normalisert ratio	Vanlige	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)

Bivirkninger er kodet ved bruk av MedDRA versjon 24.0.

Merk: Resultatet omfatter diagnosene CRS og ICANS; symptomer på CRS eller ICANS er ikke tatt med.

- ¹ Pneumoni omfatter enterobakterpneumoni, nedre luftveisinfeksjon, viral nedre luftveisinfeksjon, metapneumoviruspneumoni, Pneumocystis jirovecii-pneumoni, pneumoni, pneumoni adenoviral, pneumoni bakteriell, klebsiellapneumoni, moraxellapneumoni, pneumokokkpneumoni, pseudomonaspneumoni, respiratorisk syncytialviruspneumoni, stafylokokkpneumoni og pneumoni viral.
- ² Sepsis omfatter bakteremi, meningokokksepsis, nøytropen sepsis, pseudomonasbakteremi, pseudomonassepsis, sepsis og stafylokokkbakteremi.
- ³ COVID-19 omfatter asymptomatisk COVID-19 og COVID-19.
- ⁴ Øvre luftveisinfeksjon omfatter bronkitt, nasofaryngitt, faryngitt, luftveisinfeksjon, luftveisinfeksjon bakteriell, rhinitt, rhinovirusinfeksjon, sinusitt, trakeitt, øvre luftveisinfeksjon og viral øvre luftveisinfeksjon.
- ⁵ Anemi omfatter anemi, jernmangel og jernmangelanemi.
- ⁶ Hypogammaglobulinemi omfatter pasienter med bivirkninger som hypogammaglobulinemi, hypoglobulinemi, immunoglobuliner redusert og/eller pasienter med IgG-nivå under 500 mg/dl etter behandling med teklistamab.
- ⁷ Encefalopati omfatter forvirringstilstand, nedsatt bevissthetsnivå, letargi, nedsatt hukommelse og somnolens.
- ⁸ Nevropati perifer omfatter dysestesi, hypestesi, hypestesi oral, nevralgi, parestesi, parestesi oral, perifer sensorisk nevropati og isjias.
- ⁹ Blødning omfatter konjunktivalblødning, epistakse, hematoma, hematuri, hemoperitoneum, hemoroideblødning, nedre gastrointestinalblødning, melena, munnblødning og subduralt hematoma.
- ¹⁰ Hypertensjon omfatter essensiell hypertensjon og hypertensjon.
- ¹¹ Dyspné omfatter akutt respirasjonssvikt, dyspné og anstrengelsesutløst dyspné.
- ¹² Hoste omfatter allergisk hoste, hoste, produktiv hoste og øvre luftveishostesyndrom.
- ¹³ Smerte i muskler og skjelett omfatter artralgi, ryggsmerte, skjelettsmerte, brystsmerte i muskler og skjelett, smerte i muskler og skjelett, myalgi, nakkesmerte og smerte i ekstremiteter.
- ¹⁴ Reaksjon på injeksjonsstedet omfatter blåmerker på injeksjonsstedet, cellulitt på injeksjonsstedet, ubehag på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, hematoma på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet, inflammasjon på injeksjonsstedet, ødem på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet og hevelse på injeksjonsstedet.
- ¹⁵ Smerte omfatter øresmerte, flankesmerte, lyskesmerte, ikke-kardiell brystsmerte, orofaryngeal smerte, smerte, kjevesmerte, tannverk og tumorsmerte.
- ¹⁶ Ødem omfatter ansiktsødem, væskeoverbelastning, perifert ødem og perifer hevelse.
- ¹⁷ Fatigue omfatter asteni, fatigue og malaise.
- ¹⁸ Transaminaseøkning omfatter økt alaninaminotransferase og økt aspartataminotransferase.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrigjøringssyndrom

I MajesTEC-1 (N = 165) ble CRS rapportert hos 72 % av pasientene etter behandling med TECVAYLI. En tredjedel (33 %) av pasientene fikk mer enn én CRS-hendelse. De fleste pasientene fikk CRS etter opptreppingsdose 1 (44 %), opptreppingsdose 2 (35 %) eller første vedlikeholdsdose (24 %). Mindre enn 3 % av pasientene fikk første forekomst av CRS etter påfølgende doser av TECVAYLI. CRS-hendelser var av grad 1 (50 %) og grad 2 (21 %) eller grad 3 (0,6 %). Median tid til CRS oppsto var 2 (variasjonsbredde: 1 til 6) dager etter forrige dose, med en median varighet på 2 (variasjonsbredde: 1 til 9) dager.

De hyppigste tegn og symptomer forbundet med CRS var feber (72 %), hypoksi (13 %), frysninger (12 %), hypotensjon (12 %), sinustakykardi (7 %), hodepine (7 %) og forhøyede leverenzymmer (aspartataminotransferase- og alaninaminotransferaseøkning) (3,6 % hver).

I MajesTEC-1 ble tocilizumab, kortikosteroider og tocilizumab i kombinasjon med kortikosteroider brukt til behandling av CRS hos henholdsvis 32 %, 11 % og 3 % av CRS-hendelsene.

Nevrologisk toksisitet, inkludert ICANS

I MajesTEC-1 (N = 165) ble hendelser med nevrologisk toksisitet rapportert hos 15 % av pasientene som fikk TECVAYLI. Hendelser med nevrologisk toksisitet var av grad 1 (8,5 %), grad 2 (5,5 %) eller grad 4 (< 1 %). Den hyppigst rapporterte hendelsen med nevrologiske toksisitet var hodepine (8 %).

ICANS, inkludert grad 3 og høyere, ble rapportert i kliniske studier og basert på erfaring etter markedsføring. De hyppigst rapporterte kliniske manifestasjonene av ICANS var forvirringstilstand, nedsatt bevissthetsnivå, desorientering, dysgrafi, afasi, apraksi og somnolens. Nevrologisk toksisitet kan oppstå samtidig med CRS, etter opphør av CRS eller i fravær av CRS. Observert tid til ICANS oppsto varierte fra 0 til 21 dager etter forrige dose.

Immunogenisitet

Pasienter behandlet med subkutan teklistamab monoterapi (N = 238) i MajesTEC-1 ble evaluert for antistoffer mot teklistamab ved bruk av en elektrokjemiluminescensbasert immunanalyse. Én forsøksperson (0,4 %) utviklet nøytraliserende antistoffer mot teklistamab av lav titer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Maksimal tolerert dose av teklistamab har ikke blitt fastslått. I kliniske studier har doser opptil 6 mg/kg blitt administrert.

Behandling

Ved en eventuell overdosering skal pasienten overvåkes for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling skal iverksettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FX24

Virkningsmekanisme

Teklistamab er et fullstørrelse, IgG4-PAA bispesifikt antistoff rettet mot CD3-reseptoren, som uttrykkes på overflaten til T-celler, og B-cellemodningsantigenet (BCMA), som uttrykkes på overflaten til maligne myelomatose B-linjeceller, samt senstadium B-celler og plasmaceller. Med sine to sett av bindings seter kan teklistamab trekke CD3⁺ T-celler nært til BCMA⁺-celler, noe som resulterer i T-celleaktivering og påfølgende BCMA⁺-cellelyse og -død, som medieres av utskilt perforin og ulike granzymmer lagret i de sekretoriske vesiklene til cytotoksiske T-celler. Denne effekten

oppstår uavhengig av T-celleresceptorspesifisitet og vevstypeantigen (MHC) klasse 1-molekyler på overflaten til antigenpresenterende celler.

Farmakodynamiske effekter

I løpet av den første behandlingsmåned ble det observert aktivering av T-celler, redistribusjon av T-celler, reduksjon av B-celler og induksjon av serumcytokiner.

Innen én måneds behandling med teklistamab fikk de fleste responderne reduksjon i oppløselig BCMA, og en større reduksjon i oppløselig BCMA ble observert hos forsøkspersoner med større respons på teklistamab.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt av TECVAYLI monoterapi ble evaluert hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose i en åpen, multisenter, fase 1/2-studie med én behandlingsgruppe (MajesTEC-1). Studien inkluderte pasienter som hadde fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert en proteasomhemmer, et immunmodulerende middel og et anti-CD38-antistoff. Studien ekskluderte pasienter som hadde hatt slag eller krampeanfallet siste 6 måneder og pasienter med ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) funksjonsskår ≥ 2 , plasmacelleleukemi, kjent aktiv CNS-involvering eller kliniske tegn på meningeal myelomatose eller aktiv eller dokumentert anamnese med autoimmun sykdom, unntatt vitiligo, type 1-diabetes og tidligere autoimmun tyreoiditt.

Pasienter fikk innledende opptrappingsdoser på 0,06 mg/kg og 0,3 mg/kg TECVAYLI administrert subkutant, etterfulgt av vedlikeholdsdosen av TECVAYLI på 1,5 mg/kg, administrert subkutant én gang i uken frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som hadde komplett respons (CR) eller bedre i minst 6 måneder, kunne redusere doseringsfrekvensen til 1,5 mg/kg subkutant annenhver uke frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet (se pkt. 4.2). Median tid mellom opptrappingsdose 1 og opptrappingsdose 2 var 2,9 (variasjonsbredde: 2-7) dager. Median tid mellom opptrappingsdose 2 og første vedlikeholdsdose var 3,1 (variasjonsbredde: 2-9) dager. Pasienter ble innlagt på sykehus for overvåking i minst 48 timer etter administrering av hver dose i doseringsplanen for opptrapping av TECVAYLI.

Effektpopulasjonen omfattet 165 pasienter. Median alder var 64 (variasjonsbredde: 33-84) år og 15 % av forsøkspersonene var ≥ 75 år; 58 % var menn; 81 % var kaukasiere, 13 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 2 % var asiater. Internasjonalt stadiesystem (ISS) ved inklusjon i studien var 52 % i stadium I, 35 % i stadium II og 12 % i stadium III. Høyrisikocytogenetikk (forekomst av del(17p), t(4;14) eller t(14;16)) forelå hos 26 % av pasientene. Sytten prosent av pasientene hadde ekstramedullære plasmacytomer.

Median tid fra første myelomatosediagnose til inklusjon var 6 (variasjonsbredde: 0,8-22,7) år. Median antall tidligere behandlinger var 5 (variasjonsbredde: 2-14), og 23 % av pasientene hadde fått 3 tidligere behandlinger. Åttito prosent av pasientene hadde tidligere fått autolog stamcelletransplantasjon, og 4,8 % av pasientene hadde tidligere fått allogen transplantasjon. Syttiåtte prosent av pasientene var trippelklasserefraktære (refraktære overfor en proteasomhemmer, et immunmodulerende middel og et anti-CD38-monoklonalt antistoff).

Effektresultater ble basert på total responsrate fastslått ved den uavhengige komiteens (IRC) vurdering ved bruk av IMWG (*International Myeloma Working Group*)-kriterier, 2016 (se tabell 7).

Tabell 7: Effektresultater for MajesTEC-1

	Alle behandlede (N = 165)
Total responsrate (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n (%)	104 (63,0 %)
95 % KI (%)	(55,2 %, 70,4 %)
Stringent komplett respons (sCR)	54 (32,7 %)
Komplett respons (CR)	11 (6,7 %)
Svært god partiell respons (VGPR)	32 (19,4 %)

Partiell respons (PR)	7 (4,2 %)
Varighet av respons (DOR) (måneder)	
Antall respondere	104
DOR (måneder): Median (95 % KI)	18,4 (14,9, NE) ¹
Tid til første respons (måneder)	
Antall respondere	104
Median	1,2
Variasjonsbredde	(0,2; 5,5)
MRD-negativitetsrate² hos alle behandlede pasienter, n (%) [N = 165]	44 (26,7 %)
95 % KI (%)	(20,1 %, 34,1 %)
MRD-negativitetsrate^{2,3} hos pasienter som oppnådde CR eller sCR, n (%) [N = 65]	30 (46,2 %)
95 % KI (%)	(33,7 %, 59,0 %)

¹ NE = kan ikke anslås

² MRD-negativitetsrate er definert som andelen av deltakere som oppnådde MRD-negativitetsstatus (ved 10^{-5}) på et hvilket som helst tidspunkt etter første dose, og før progressiv sykdom (PD) eller påfølgende anti-myelombehandling.

³ MRD-vurdering (10^{-5} testgrense) kun fra innen 3 måneder etter oppnådd CR/sCR til dødsfall/progresjon/påfølgende behandling (eksklusiv) tas med.

Median oppfølgingstid etter endring av doseringsplan var 12,6 (variasjonsbredde: 1,0 til 24,7) måneder hos pasienter som byttet til 1,5 mg/kg subkutan annenhver uke.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med TECVAYLI i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Teklistamab viste omtrent doseproporsjonal farmakokinetikk etter subkutan administrering i et doseområde på 0,08 mg/kg til 3 mg/kg (0,05 til 2,0 ganger anbefalt dose). Nitti prosent av steady-state-eksponeringen ble oppnådd etter 12 ukentlige vedlikeholdsdoser. Gjennomsnittlig akkumuleringsratio mellom første og 13. ukentlige vedlikeholdsdose med teklistamab 1,5 mg/kg var 4,2 ganger for C_{max} , 4,1 ganger for $C_{through}$ og 5,3 ganger for AUC_{tau} .

C_{max} , $C_{through}$ og AUC_{tau} for teklistamab er presentert i tabell 8.

Tabell 8: Farmakokinetiske parametere for teklistamab for 13. anbefalte ukentlige vedlikeholdsdose (1,5 mg/kg) hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose i MajesTEC-1

Farmakokinetisk parameter	Teklistamab Geometrisk gjennomsnitt (CV %)
C_{max} (mikrog/ml)	23,8 (55 %)
C_{trough} (mikrog/ml)	21,1 (63 %)
AUC_{tau} (mikrog·time/ml)	3 838 (57 %)

C_{max} = maksimal serumkonsentrasjon av teklistamab, C_{trough} = serumkonsentrasjon av teklistamab før neste dose, CV = geometrisk variasjonskoeffisient, AUC_{tau} = areal under konsentrasjon-tid-kurven i det ukentlige doseringsintervallet.

Absorpsjon

Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av teklistamab var 72 % når det ble administrert subkutant. Median (variasjonsbredde) $T_{\max}$ for teklistamab etter første og 13. ukentlige vedlikeholdsdose var henholdsvis 139 (19 til 168) og 72 (24 til 168) timer.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum var 5,63 l (29 % CV (variasjonskoeffisient)).

Eliminasjon

Teklistamabs clearance reduseres over tid, med en gjennomsnittlig (CV %) maksimal reduksjon fra baseline til 13. ukentlige vedlikeholdsdose på 40,8 % (56 %). Geometrisk gjennomsnittlig (CV %) clearance er 0,472 l/døgn (64 %) ved 13. ukentlige vedlikeholdsdose. Hos pasienter som seponerer teklistamab etter 13. ukentlige vedlikeholdsdose forventes 50 % reduksjon fra $C_{\max}$ i teklistamabkonsentrasjon ved en median (5- til 95-persentil) tid på 15 (7 til 33) dager etter $T_{\max}$ og 97 % reduksjon fra $C_{\max}$ i teklistamabkonsentrasjon ved en median tid på 69 (32 til 163) dager etter $T_{\max}$.

Populasjonsfarmakokinetisk analyse (basert på MajesTEC-1) viste at oppløselig BCMA ikke påvirket serumkonsentrasjonen av teklistamab.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til TECVAYLI hos pediatriske pasienter som er 17 år eller yngre har ikke blitt undersøkt.

Resultater fra populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at alder (24 til 84 år) og kjønn ikke påvirker farmakokinetikken til teklistamab.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier av TECVAYLI hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har blitt utført.

Resultater fra populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at mild nedsatt nyrefunksjon ($60 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2 \leq \text{estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR)} < 90 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$) eller moderat nedsatt nyrefunksjon ($30 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$) ikke påvirker farmakokinetikken til teklistamab signifikant. Begrensede data er tilgjengelige fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier av TECVAYLI hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har blitt utført.

Resultater fra populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at mild nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin > 1 til 1,5 ganger øvre normalgrense (ULN) og enhver aspartataminotransferase (ASAT)-verdi, eller totalbilirubin $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN) ikke påvirker farmakokinetikken til teklistamab signifikant. Ingen data er tilgjengelige hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet og mutagenisitet

Ingen dyrestudier har blitt utført for å vurdere karsinogenitet eller gentoksisitet av teklistamab.

Reproduksjonstoksikologi og fertilitet

Ingen dyrestudier har blitt utført for å evaluere effekter av teklistamab på reproduksjon og fosterutvikling. I 5 ukers toksisitetstest ved gjentatt dosering hos cynomolgusaper var det ingen merkbare effekter på reproduksjonsorganer hos hanner og hunner ved doser opptil 30 mg/kg/uke (ca. 22 ganger maksimal anbefalt human dose, basert på AUC-eksponering) intravenøst i fem uker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

EDTA dinatriumsaltdihydrat
Konsentrert eddiksyre
Polysorbat 20 (E 432)
Natriumacetattrihydrat
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

18 måneder

Klargjort sprøyte

Klargjorte sprøyter skal administreres umiddelbart. Dersom umiddelbar administrering ikke er mulig, skal oppbevaringstiden for den klargjorte sprøyten ikke være lenger enn 20 timer ved 2 °C-8 °C eller romtemperatur (15 °C-30 °C). Kastes etter 20 timer hvis den ikke brukes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

3 ml injeksjonsvæske, oppløsning i et hetteglass av type 1-glass med elastomerlukking og aluminiumsforsegling med flip-off lokk inneholdende 30 mg teklistamab (10 mg/ml).
Pakningsstørrelse med 1 hetteglass.

1,7 ml injeksjonsvæske, oppløsning i et hetteglass av type 1-glass med elastomerlukking og aluminiumsforsegling med flip-off lokk inneholdende 153 mg teklistamab (90 mg/ml).
Pakningsstørrelse med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det er svært viktig at instruksjonene for klargjøring og administrering angitt i dette avsnittet følges nøye for å minimere mulige doseringsfeil med TECVAYLI 10 mg/ml og TECVAYLI 90 mg/ml hetteglass.

TECVAYLI skal administreres kun ved subkutan injeksjon. TECVAYLI skal ikke administreres intravenøst.

TECVAYLI skal administreres av helsepersonell med tilgang til relevant medisinsk personell og nødvendig medisinsk utstyr for å håndtere alvorlige reaksjoner, inkludert cytokinfrigjøringssyndrom (se pkt. 4.4).

TECVAYLI 10 mg/ml og TECVAYLI 90 mg/ml hetteglass er kun til engangsbruk.

TECVAYLI hetteglass med ulike konsentrasjoner skal ikke kombineres for å oppnå vedlikeholdsdose.

Det skal brukes aseptisk teknikk ved klargjøring og administrering av TECVAYLI.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Klargjøring av TECVAYLI

- Verifiser forskrevet dose for hver TECVAYLI-injeksjon. For å minimere feil, bruk følgende tabeller ved klargjøring av TECVAYLI-injeksjon.
 - Bruk tabell 9 til å fastslå total dose, injeksjonsvolum og antall hetteglass, basert på pasientens kroppsvekt, til opptrappingsdose 1 ved bruk av TECVAYLI 10 mg/ml hetteglass.

Tabell 9: Injeksjonsvolumer av TECVAYLI (10 mg/ml) til opptrappingsdose 1 (0,06 mg/kg)

Opptrappings- dose 1 (0,06 mg/kg)	Kroppsvekt (kg)	Total dose (mg)	Injeksjonsvolum (ml)	Antall hetteglass (1 hetteglass = 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

- Bruk tabell 10 til å fastslå total dose, injeksjonsvolum og antall hetteglass, basert på pasientens kroppsvekt, til opptrappingsdose 2 ved bruk av TECVAYLI 10 mg/ml hetteglass.

Tabell 10: Injeksjonsvolumer av TECVAYLI (10 mg/ml) til opptrappingsdose 2 (0,3 mg/kg)

Opptrappings- dose 2 (0,3 mg/kg)	Kroppsvekt (kg)	Total dose (mg)	Injeksjonsvolum (ml)	Antall hetteglass (1 hetteglass = 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

- Bruk tabell 11 til å fastslå total dose, injeksjonsvolum og antall hetteglass, basert på pasientens kroppsvekt, til vedlikeholdsdose ved bruk av TECVAYLI 90 mg/ml hetteglass.

Tabell 11: Injeksjonsvolumer av TECVAYLI (90 mg/ml) til vedlikeholdsdose (1,5 mg/kg)

Vedlikeholds- dose (1,5 mg/kg)	Kroppsvekt (kg)	Total dose (mg)	Injeksjonsvolum (ml)	Antall hetteglass (1 hetteglass = 1,7 ml)
	35-39	56	0,62	1
	40-44	63	0,70	1
	45-49	70	0,78	1
	50-59	82	0,91	1
	60-69	99	1,1	1
	70-79	108	1,2	1
	80-89	126	1,4	1
	90-99	144	1,6	1
	100-109	153	1,7	1
	110-119	171	1,9	2
	120-129	189	2,1	2
	130-139	198	2,2	2
	140-149	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

- Ta passende TECVAYLI-hetteglass ut av kjøleskapet (2 °C-8 °C) og temperer til romtemperatur (15 °C-30 °C), så lenge som nødvendig, i minst 15 minutter. TECVAYLI skal ikke varmes opp på annen måte.
- Når det er temperert, sving hetteglasset forsiktig i ca. 10 sekunder for blanding. Skal ikke ristes.
- Trekk opp nødvendig injeksjonsvolum av TECVAYLI fra hetteglasset(ene) i en passe stor sprøyte ved bruk av en overføringsnål.
 - Hvert injeksjonsvolum skal ikke overskride 2,0 ml. Doser større enn 2,0 ml skal fordeles likt på flere sprøyter.
- TECVAYLI er forlikelig med injeksjonsnåler av rustfritt stål og sprøytemateriell av polypropylen og polykarbonat.
- Erstatt overføringsnålen med en passende stor injeksjonsnål.
- Inspiser TECVAYLI visuelt for partikler og misfarging før administrering. Skal ikke brukes dersom oppløsningen er misfarget eller uklar, eller dersom den inneholder fremmedpartikler.
 - TECVAYLI injeksjonsvæske, oppløsning er fargeløs til lysegul.

Administrering av TECVAYLI

- Injiser det nødvendige volumet av TECVAYLI i abdomens subkutane vev (foretrukket injeksjonssted). Alternativt kan TECVAYLI injiseres i subkutan vev andre steder (f.eks. lår). Ved behov for flere injeksjoner skal TECVAYLI-injeksjoner ha minst 2 cm mellomrom.
- Skal ikke injiseres i tatoveringer eller arr eller i områder hvor huden er rød, øm, hard eller har blåmerker eller ikke er intakt.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23 august 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6. måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal i hvert medlemsland hvor TECVAYLI markedsføres sørge for at alle pasienter/omsorgspersoner som forventes å bruke teklistamab, har tilgang til /mottar pasientkortet som informerer pasientene om og forklarer risikoen for CRS og nevrologisk toksisitet, inkludert ICANS. Pasientkortet inneholder også en advarsel til helsepersonell som behandler pasienten, om at pasienten får teklistamab.

Pasientkortet inneholder følgende viktige informasjon:

- En beskrivelse av de viktigste tegn og symptomer på CRS og nevrologisk toksisitet, inkludert ICANS
- En beskrivelse av når man skal oppsøke helsepersonell eller akuttmottak dersom tegn og symptomer på CRS eller nevrologisk toksisitet, inkludert ICANS, oppstår
- Kontaktopplysninger til forskrivende lege

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekt og sikkerhet av teklistamab indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene fra studie 64007957MMY3001, en randomisert fase 3-studie som sammenligner teklistamab i kombinasjon med daratumumab s.c. med daratumumab s.c., pomalidomid og deksametason (DPd) eller daratumumab s.c., bortezomib og deksametason (DVd) hos deltakere med residiverende eller refraktær myelomatose	Mars 2028
For å ytterligere karakterisere varighet av respons og langtidssikkerhet hos forsøkspersoner med myelomatose som er behandlet med ≥ 3 tidligere behandlingslinjer, inkludert et immunmodulerende middel, en PI og et anti-CD38-antistoff, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn den endelige studierapporten for 64007957MMY1001, en fase 1/2, første-hos-mennesker, åpen, doseøkingsstudie av teklistamab, et humanisert BCMA x CD3 bispesifikt antistoff, hos forsøkspersoner med residiverende eller refraktær myelomatose	Desember 2028

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TECVAYLI 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
teklistamab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett 3 ml hetteglass inneholder 30 mg teklistamab (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: EDTA dinatriumsaltdihydrat, konsentrert eddiksyre, polysorbat 20, natriumacetattrihiydrat, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass, 30 mg/3 ml
Opptrappingsdose

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1675/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

TECVAYLI 10 mg/ml injeksjonsvæske
teklistamab
teclistamab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 mg/3 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TECVAYLI 90 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
teklistamab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett 1,7 ml hetteglass inneholder 153 mg teklistamab (90 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: EDTA dinatriumsaltdihydrat, konsentrert eddiksyre, polysorbat 20, natriumacetattrihiydrat, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass, 153 mg/1,7 ml
Vedlikeholdsdose

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1675/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

TECVAYLI 90 mg/ml injeksjonsvæske
teklistamab
teclistamab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

153 mg/1,7 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

TECVAYLI 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

TECVAYLI 90 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

teklistamab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva TECVAYLI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker TECVAYLI
3. Hvordan du bruker TECVAYLI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TECVAYLI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva TECVAYLI er og hva det brukes mot

TECVAYLI er et legemiddel mot kreft, som inneholder virkestoffet "teklistamab", og brukes til behandling av voksne med en type kreft i benmargen, kalt myelomatose.

Det brukes til pasienter som har fått minst tre andre typer behandling som ikke har virket eller har sluttet å virke.

Hvordan TECVAYLI virker

TECVAYLI er et antistoff, en type protein som er laget for å gjenkjenne og feste seg til spesifikke mål i kroppen din. TECVAYLI er rettet mot B-cellemodningsantigen (BCMA), som finnes på myelomatosekreftceller, og cluster of differentiation 3 (CD3), som finnes på såkalte T-celler i immunsystemet ditt. Legemidlet virker ved å feste seg til disse cellene og bringe dem sammen, slik at immunsystemet ditt kan ødelegge myelomatosekreftcellene.

2. Hva du må vite før du bruker TECVAYLI

Bruk ikke TECVAYLI dersom du er allergisk overfor teklistamab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege eller sykepleier før du får TECVAYLI dersom du ikke er sikker på om du er allergisk.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker TECVAYLI dersom du har hatt slag eller krampeanfall siste 6 måneder.

TECVAYLI og vaksiner

Snakk med lege eller sykepleier før du får TECVAYLI dersom du nylig har fått en vaksine eller skal vaksineres.

Du skal ikke få levende vaksiner fra fire uker før til fire uker etter at du har blitt behandlet med TECVAYLI.

Prøver og kontroller

Før du får TECVAYLI vil legen sjekke antall blodceller for tegn på infeksjon. Dersom du har en infeksjon, vil den bli behandlet før du begynner med TECVAYLI. Legen vil også sjekke om du er gravid eller ammer.

Under behandling med TECVAYLI vil legen overvåke deg for bivirkninger. Legen vil regelmessig sjekke antall blodceller, da antall blodceller og andre blodkomponenter kan reduseres.

Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger.

Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noe av følgende:

- Tegn på en tilstand kjent som "cytokinfrigjøringssyndrom" (CRS). Cytokinfrigjøringssyndrom er en alvorlig immunreaksjon med symptomer som feber, frysninger, kvalme, hodepine, raske hjerteslag, svimmelhet og pustevansker.
- Effekter på nervesystemet. Symptomer omfatter forvirring, nedsatt årvåkenhet, søvnighet og skrive- og/eller talevansker. Noen av disse kan være tegn på en alvorlig immunreaksjon som kalles "immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom" (ICANS).
- Tegn og symptomer på en infeksjon.

Snakk med lege eller sykepleier dersom du merker noen av tegnene ovenfor.

Barn og ungdom

TECVAYLI skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år, fordi det ikke er kjent hvordan dette legemidlet vil påvirke dem.

Andre legemidler og TECVAYLI

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler.

Graviditet og amming

Det er ikke kjent om TECVAYLI påvirker et ufødt barn eller om det går over i morsmelk.

Graviditet – informasjon til kvinner

Snakk med lege eller sykepleier før du får TECVAYLI dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du blir gravid mens du behandles med dette legemidlet.

Graviditet – informasjon til menn

Snakk med lege umiddelbart dersom din partner blir gravid mens du får dette legemidlet.

Prevensjon – informasjon til kvinner som kan bli gravide

Dersom du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 5 måneder etter avsluttet behandling med TECVAYLI.

Prevensjon – informasjon til menn

Dersom din partner kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 3 måneder etter avsluttet behandling med TECVAYLI.

Amming

Du og legen avgjør om fordelene av amming er større enn risikoen for barnet ditt. Dersom du og legen bestemmer at du skal slutte med dette legemidlet, skal du ikke amme før 5 måneder etter avsluttet behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan bli trette, svimle eller forvirret mens de får TECVAYLI. Du skal ikke kjøre bil, bruke verktøy eller håndtere tunge maskiner, eller gjøre ting som kan utgjøre en fare for deg selv før minst 48 timer etter at du har fått tredje dose av TECVAYLI, eller som anvist av legen.

TECVAYLI inneholder natrium

TECVAYLI inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker TECVAYLI

Hvor mye gis

Legen bestemmer din dose av TECVAYLI. Dosen avhenger av din kroppsvekt. De to første dosene vil være lavere.

TECVAYLI gis som følger:

- Du får 0,06 mg for hvert kilogram kroppsvekt som din første dose.
- Du får 0,3 mg for hvert kilogram kroppsvekt som din andre dose 2-7 dager senere.
- Deretter får du én "vedlikeholdsdose" på 1,5 mg for hvert kilogram kroppsvekt 2-7 dager etter andre dose.
- Du fortsetter deretter å få én "vedlikeholdsdose" én gang i uken så lenge du har nytte av TECVAYLI.

Dersom du fortsatt har nytte av TECVAYLI etter 6 måneder, kan legen bestemme at du skal få en "vedlikeholdsdose" annenhver uke.

Legen vil overvåke deg for bivirkninger etter hver av de første tre dosene. Dette gjøres i 2 dager etter hver dose.

Du skal oppholde deg i nærheten av et legesenter etter de første tre dosene, i tilfelle du får bivirkninger.

Hvordan legemidlet gis

Legen eller sykepleieren gir deg TECVAYLI som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon). Den gis i mageområdet (abdomen) eller låret.

Andre legemidler som gis under behandling med TECVAYLI

Du kommer til å få legemidler 1-3 timer før hver av dine første tre doser av TECVAYLI, som bidrar til å redusere risikoen for bivirkninger, slik som cytokinfrigjøringssyndrom. Dette kan omfatte:

- legemidler for å redusere risikoen for en allergisk reaksjon (antihistaminer)
- legemidler for å redusere risikoen for betennelse (kortikosteroider)
- legemidler for å redusere risikoen for feber (som paracetamol)

Du kan også få disse legemidlene ved senere doser av TECVAYLI basert på eventuelle symptomer du får.

Du kan også få andre legemidler basert på eventuelle symptomer du får eller din helsetilstand.

Dersom du tar for mye av TECVAYLI

Dette legemidlet gis av en lege eller sykepleier, og det er lite sannsynlig at du vil få for mye. Dersom du får for mye (en overdose), kommer legen til å undersøke deg for bivirkninger.

Dersom du har glemt å møte opp for å få TECVAYLI

Det er svært viktig å møte til alle avtaler. Dersom du har glemt å møte opp, få en ny avtale så snart som mulig.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får noen av følgende alvorlige bivirkninger som kan være kraftige og dødelige.

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- alvorlig immunreaksjon ("cytokinfrigjøringssyndrom") som kan gi feber, frysninger, kvalme, hodepine, raske hjerteslag, svimmelhet og pustevansker
- lavt nivå av antistoffer, kalt "immunglobuliner" i blodet (hypogammaglobulinemi), noe som kan øke risikoen for infeksjoner
- lavt nivå av en type hvite blodceller (nøytropeni)
- infeksjon, som kan omfatte feber, frysninger, skjelving, hoste, kortpustethet, rask pust og høy puls

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- Effekter på nervesystemet. Dette kan være tegn på en alvorlig immunreaksjon som kalles "immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom" (ICANS). Noen av disse symptomene er:
 - forvirring
 - nedsatt årvåkenhet
 - skrivevansker
 - talevansker
 - søvnighet
 - tap av evne til å utføre innlærte bevegelser og fakter (til tross for fysisk evne og ønske om å gjøre dette)

Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av de alvorlige bivirkningene listet opp ovenfor.

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger er listet opp nedenfor. Snakk med lege eller sykepleier dersom du får noen av disse bivirkningene.

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- lungebetennelse (pneumoni)
- COVID-19-infeksjon forårsaket av et virus kalt koronavirus (SARS-CoV-2)
- infeksjon i nese, bihuler eller svelg (øvre luftveisinfeksjon)
- lavt nivå av røde blodceller (anemi)
- lavt nivå av blodplater (celler som bidrar til blodkoagulering, trombocytopeni)
- lavt antall hvite blodceller (leukopeni)
- lavt nivå av en type hvite blodceller (lymfopeni)
- lavt nivå av fosfat, magnesium eller kalium i blodet (hypofosfatemi, hypomagnesemi eller hypokalemi)
- økt nivå av kalsium (hyperkalsemi)
- økt alkalisk fosfatase i blodet
- redusert appetitt
- kvalme, diaré, forstoppelse, oppkast
- hodepine
- nerveskade som kan medføre prikking, nummenhet, smerte eller tap av smertefornemmelse
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- blødning, som kan være alvorlig (hemoragi)

- hoste
- kortpustethet (dyspné)
- feber
- uttalt tretthet
- smerte eller muskelverk
- hovne hender, ankler eller føtter (ødem)
- hudreaksjoner på eller i nærheten av injeksjonsstedet, inkludert rødhet i huden, kløe, hevelse, smerte, blåmerker, utslett, blødning

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- alvorlig infeksjon i hele kroppen (sepsis)
- hudinfeksjon som gir rødhet (cellulitt)
- lavt antall av en type hvite blodceller med feber (febril nøytropeni)
- lavt nivå av fibrinogen, en type protein i blodet, som hemmer blodkoagulering
- endret hjernefunksjon (encefalopati)
- lavt nivå av kalsium eller natrium i blodet (hypokalsemi eller hyponatremi)
- høyt nivå av kalium i blodet (hyperkalemi)
- lavt nivå av albumin i blodet (hypoalbuminemi)
- lavt nivå av oksygen i blodet (hypoksi)
- økt nivå av gammaglutamyltransferase i blodet
- økt nivå av leverenzymene transaminaser i blodet
- økt nivå av kreatinin i blodet
- økt nivå av amylase i blodet (hyperamylasemi)
- økt nivå av lipase i blodet (hyperlipasemi)
- blodprøver kan vise at blodkoagulering tar lengre tid (INR økt og PTT forlenget)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer TECVAYLI

TECVAYLI oppbevares av legen på sykehuset eller legesenteret.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TECVAYLI

- Virkestoffet er teklistamab. TECVAYLI finnes i to forskjellige styrker:
 - 10 mg/ml – ett 3 ml hetteglass inneholder 30 mg teklistamab

- 90 mg/ml – ett 1,7 ml hetteglass inneholder 153 mg teklistamab
- Andre innholdsstoffer er EDTA dinatriumsaltdihydrat, konsentrert eddiksyre, polysorbat 20, natriumacetattrihiydrat, sukrose, vann til injeksjonsvæsker (se "TECVAYLI inneholder natrium" i avsnitt 2).

Hvordan TECVAYLI ser ut og innholdet i pakningen

TECVAYLI er en injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske) og er en fargeløs til lysegul væske. TECVAYLI leveres i en eske som inneholder 1 hetteglass av glass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Det er svært viktig at instruksjonene for klargjøring og administrering angitt i dette avsnittet følges nøye for å minimere mulige doseringsfeil med TECVAYLI 10 mg/ml og TECVAYLI 90 mg/ml hetteglass.

TECVAYLI skal administreres kun ved subkutan injeksjon. TECVAYLI skal ikke administreres intravenøst.

TECVAYLI skal administreres av helsepersonell med tilgang til relevant medisinsk personell og nødvendig medisinsk utstyr for å håndtere alvorlige reaksjoner, inkludert cytokinfrigjøringsyndrom.

TECVAYLI 10 mg/ml og TECVAYLI 90 mg/ml hetteglass er kun til engangsbruk.

TECVAYLI hetteglass med ulike styrker skal ikke kombineres for å oppnå vedlikeholdsdose.

Det skal brukes aseptisk teknikk ved klargjøring og administrering av TECVAYLI.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Klargjøring av TECVAYLI

- Verifiser forskrevet dose for hver TECVAYLI-injeksjon. For å minimere feil, bruk følgende tabeller ved klargjøring av TECVAYLI-injeksjon.
 - Bruk tabell 1 til å fastslå total dose, injeksjonsvolum og antall hetteglass, basert på pasientens kroppsvekt, til opptrappingsdose 1 ved bruk av TECVAYLI 10 mg/ml hetteglass.

Tabell 1: Injeksjonsvolumer av TECVAYLI (10 mg/ml) til opptrappingsdose 1 (0,06 mg/kg)

Opptrappings- dose 1 (0,06 mg/kg)	Kroppsvekt (kg)	Total dose (mg)	Injeksjonsvolum (ml)	Antall hetteglass (1 hetteglass = 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

- Bruk tabell 2 til å fastslå total dose, injeksjonsvolum og antall hetteglass, basert på pasientens kroppsvekt, til opptrappingsdose 2 ved bruk av TECVAYLI 10 mg/ml hetteglass.

Tabell 2: Injeksjonsvolumer av TECVAYLI (10 mg/ml) til opptrappingsdose 2 (0,3 mg/kg)

Opptrappings- dose 2 (0,3 mg/kg)	Kroppsvekt (kg)	Total dose (mg)	Injeksjonsvolum (ml)	Antall hetteglass (1 hetteglass = 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

- Bruk tabell 3 til å fastslå total dose, injeksjonsvolum og antall hetteglass, basert på pasientens kroppsvekt, til vedlikeholdsdose ved bruk av TECVAYLI 90 mg/ml hetteglass.

Tabell 3: Injeksjonsvolumer av TECVAYLI (90 mg/ml) til vedlikeholdsdose (1,5 mg/kg)

Vedlikeholds- dose (1,5 mg/kg)	Kroppsvekt (kg)	Total dose (mg)	Injeksjonsvolum (ml)	Antall hetteglass (1 hetteglass = 1,7 ml)
	35-39	56	0,62	1
	40-44	63	0,70	1
	45-49	70	0,78	1
	50-59	82	0,91	1
	60-69	99	1,1	1
	70-79	108	1,2	1
	80-89	126	1,4	1
	90-99	144	1,6	1
	100-109	153	1,7	1
	110-119	171	1,9	2
	120-129	189	2,1	2
	130-139	198	2,2	2
	140-149	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

- Ta TECVAYLI-hetteglass med passende styrke ut av kjøleskapet (2 °C-8 °C) og temperer til romtemperatur (15 °C-30 °C), så lenge som nødvendig, i minst 15 minutter. TECVAYLI skal ikke varmes opp på annen måte.
- Når det er temperert, sving hetteglasset forsiktig i ca. 10 sekunder for blanding. Skal ikke ristes.
- Trekk opp nødvendig injeksjonsvolum av TECVAYLI fra hetteglasset(ene) i en passe stor sprøyte ved bruk av en overføringsnål.
 - Hvert injeksjonsvolum skal ikke overskride 2,0 ml. Doser større enn 2,0 ml skal fordeles likt på flere sprøyter.
- TECVAYLI er forlikelig med injeksjonsnåler av rustfritt stål og sprøytemateriell av polypropylen og polykarbonat.
- Erstatt overføringsnålen med en passende stor injeksjonsnål.
- Inspiser TECVAYLI visuelt for partikler og misfarging før administrering. Skal ikke brukes dersom oppløsningen er misfarget eller uklar, eller dersom den inneholder fremmedpartikler.
 - TECVAYLI injeksjonsvæske, oppløsning er fargeløs til lysegul.

Administrering av TECVAYLI

- Injiser det nødvendige volumet av TECVAYLI i abdomens subkutane vev (foretrukket injeksjonssted). Alternativt kan TECVAYLI injiseres i subkutan vev på låret. Ved behov for flere injeksjoner skal TECVAYLI-injeksjoner ha minst 2 cm mellomrom.
- Skal ikke injiseres i tatoveringer eller arr eller i områder hvor huden er rød, øm, hard eller har blåmerker eller ikke er intakt.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for teklistamab har PRAC kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) fra kliniske studier og spontanrapporter, inkludert nye symptomer på ICANS og 6 tilfeller av ICANS av grad 3 eller høyere med nær tidsmessig sammenheng, og i lys av det faktum at ICANS allerede er en kjent bivirkning av teklistamab, anser PRACs rapportør at en årsakssammenheng mellom teklistamab og nye symptomer på ICANS og ICANS av grad 3 eller høyere i det minste er en rimelig mulighet. PRACs rapportør konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder teklistamab bør endres i henhold til dette.

Etter å ha mottatt PRACs anbefaling, støtter CHMP PRACs samlede konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for teklistamab mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder teklistamab er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).