

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

TECVAYLI 10 mg/ml oplossing voor injectie  
TECVAYLI 90 mg/ml oplossing voor injectie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

#### TECVAYLI 10 mg/ml oplossing voor injectie

Eén injectieflacon van 3 ml bevat 30 mg teclistamab (10 mg/ml).

#### TECVAYLI 90 mg/ml oplossing voor injectie

Eén injectieflacon van 1,7 ml bevat 153 mg teclistamab (90 mg/ml).

Teclistamab is een gehumaniseerd immunoglobuline G4-proline, alanine, alanine (IgG4-PAA) bispecifiek antilichaam gericht tegen het B-cel-maturatieantigeen (BCMA) en CD3-receptoren, geproduceerd in een zoogdiercellijn (Chinese Hamster Ovarium [CHO]) met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie (injectie).

De oplossing is kleurloos tot lichtgeel, met een pH van 5,2 en een osmolariteit van ongeveer 296 mOsm/l (10 mg/ml oplossing voor injectie) en ongeveer 357 mOsm/l (90 mg/ml oplossing voor injectie).

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

TECVAYLI is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam en die tijdens de laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met TECVAYLI moet worden ingesteld door en onder toezicht staan van artsen met ervaring in de behandeling van multipel myeloom.

TECVAYLI moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met toereikend opgeleid medisch personeel en geschikte medische apparatuur om ernstige reacties, waaronder het 'cytokine release'-syndroom (CRS), te behandelen (zie rubriek 4.4).

## Dosering

Voorafgaand aan elke dosis TECVAYLI in het opstartdoseringsschema moet premedicatie worden toegediend (zie hieronder).

Het TECVAYLI opstartdoseringsschema mag niet worden toegediend bij patiënten met een actieve infectie (zie tabel 3 en rubriek 4.4).

### *Aanbevolen doseringsschema*

Het aanbevolen doseringsschema voor TECVAYLI staat in tabel 1. De aanbevolen doses TECVAYLI zijn 1,5 mg/kg per week via subcutane (s.c.) injectie, voorafgegaan door opstartdoses van 0,06 mg/kg en 0,3 mg/kg. Bij patiënten die een complete respons of beter hebben gedurende minimaal 6 maanden kan een verlaagde doseringsfrequentie worden overwogen van 1,5 mg/kg s.c. elke twee weken (zie rubriek 5.1).

De behandeling met TECVAYLI moet worden gestart volgens het opstartdoseringsschema in tabel 1 om de incidentie en de ernst van het 'cytokine release'-syndroom te verlagen. Vanwege het risico op het 'cytokine release'-syndroom dienen patiënten te worden geïnstrueerd om gedurende 48 uur na toediening van alle doses binnen het TECVAYLI opstartdoseringsschema in de nabijheid van een zorginstelling te blijven, en dienen patiënten in deze periode dagelijks te worden gecontroleerd op klachten en symptomen hiervan (zie rubriek 4.4).

Het niet opvolgen van de aanbevolen doses of het opstartdoseringsschema of het niet opnieuw opstarten van de therapie na dosisuitstel, kan leiden tot een verhoogde frequentie en ernst van bijwerkingen die verband houden met het werkingsmechanisme, in het bijzonder het 'cytokine release'-syndroom (zie rubriek 4.4).

**Tabel 1: TECVAYLI doseringsschema**

Doseringsschema	Dag	Dosis <sup>a</sup>	
<b>Alle patiënten</b>			
<b>Opstartdoseringsschema<sup>b</sup></b>	Dag 1	Opstartdosis 1	Eenmalige dosis 0,06 mg/kg s.c.
	Dag 3 <sup>c</sup>	Opstartdosis 2	Eenmalige dosis 0,3 mg/kg s.c.
	Dag 5 <sup>d</sup>	Eerste onderhoudsdosis	Eenmalige dosis 1,5 mg/kg s.c.
<b>Wekelijks doseringsschema<sup>b</sup></b>	Eén week na de eerste onderhoudsdosis en daarna wekelijks <sup>e</sup>	Latere onderhoudsdoses	Eenmaal per week 1,5 mg/kg s.c.
<b>Patiënten die een complete respons of beter hebben gedurende minimaal 6 maanden</b>			
<b>Tweewekelijks (elke twee weken) doseringsschema<sup>b</sup></b>	Overweeg de doseringsfrequentie te verlagen naar 1,5 mg/kg s.c. elke twee weken		

<sup>a</sup> De dosis is gebaseerd op het actuele lichaamsgewicht en moet subcutaan worden toegediend.

<sup>b</sup> Zie tabel 2 voor aanbevelingen voor het opnieuw starten van de behandeling met TECVAYLI na dosisuitstel.

<sup>c</sup> Opstartdosis 2 kan tussen twee en zeven dagen na opstartdosis 1 worden gegeven.

<sup>d</sup> De eerste onderhoudsdosis kan tussen twee en zeven dagen na opstartdosis 2 worden gegeven. Dit is de eerste volledige onderhoudsdosis (1,5 mg/kg).

<sup>e</sup> Houd een minimum van vijf dagen aan tussen de wekelijkse onderhoudsdoses.

### *Behandelduur*

Patiënten moeten tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit met TECVAYLI worden behandeld.

## Premedicatie

De volgende premedicatie moet 1 tot 3 uur vóór elke dosis van het TECVAYLI opstartdoseringschema (zie tabel 1) worden toegediend om het risico op het 'cytokine release'-syndroom te verlagen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

- Corticosteroid (oraal of intraveneus dexamethason 16 mg)
- Antihistaminicum (oraal of intraveneus difenhydramine 50 mg of gelijkwaardig)
- Antipyretica (oraal of intraveneus paracetamol 650 tot 1.000 mg of gelijkwaardig)

Bij de volgende patiënten kan toediening van premedicatie voorafgaand aan de toediening van latere doses TECVAYLI ook nodig zijn:

- patiënten bij wie doses binnen het TECVAYLI opstartdoseringschema vanwege dosisuitstel worden herhaald (tabel 2), of
- patiënten die CRS kregen na de vorige dosis (tabel 3).

## *Preventie van herpes zoster-reactivatie*

Voor aanvang van de behandeling met TECVAYLI moet antivirale profylaxe volgens de plaatselijke richtlijnen van de instelling worden overwogen om reactivatie van het herpes zoster-virus te voorkomen.

## Opnieuw starten van TECVAYLI na dosisuitstel

Als een dosis TECVAYLI wordt uitgesteld, moet de behandeling opnieuw worden gestart op basis van de aanbevelingen in tabel 2 en moet TECVAYLI worden hervat volgens het doseringsschema (zie tabel 1). Premedicatie moet worden toegediend zoals is aangegeven in tabel 2. Patiënten moeten dienovereenkomstig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

**Tabel 2: Aanbevelingen voor het opnieuw starten van de behandeling met TECVAYLI na dosisuitstel**

Laatste toegediende dosis	Duur van het uitstel sinds de laatste toegediende dosis	Handeling
Opstartdosis 1	Meer dan 7 dagen	Begin opnieuw met het opstartdoseringschema van TECVAYLI met opstartdosis 1 (0,06 mg/kg) <sup>a</sup> .
Opstartdosis 2	8 dagen t/m 28 dagen	Herhaal opstartdosis 2 (0,3 mg/kg) <sup>a</sup> en ga door met het opstartdoseringschema van TECVAYLI.
	Meer dan 28 dagen	Begin opnieuw met het opstartdoseringschema van TECVAYLI met opstartdosis 1 (0,06 mg/kg) <sup>a</sup> .
Alle onderhoudsdoses	8 dagen t/m 28 dagen	Ga door met TECVAYLI in de laatste onderhoudsdosis en het laatste schema.
	Meer dan 28 dagen	Begin opnieuw met het opstartdoseringschema van TECVAYLI met opstartdosis 1 (0,06 mg/kg) <sup>a</sup> .

<sup>a</sup> Voorafgaand aan de toediening van de TECVAYLI-dosis moet premedicatie worden toegediend en moeten de patiënten dienovereenkomstig worden gecontroleerd.

## Dosisaanpassingen

De behandeling met TECVAYLI moet worden gestart volgens het opstartdoseringschema in tabel 1.

Dosisverlagingen van TECVAYLI worden niet aanbevolen.

Dosisuitstel kan nodig zijn om bijwerkingen gerelateerd aan TECVAYLI onder controle te houden (zie rubriek 4.4). Aanbevelingen voor het opnieuw starten van TECVAYLI na dosisuitstel worden gegeven in tabel 2.

Aanbevolen handelingen na het optreden van bijwerkingen na toediening van TECVAYLI zijn vermeld in tabel 3.

**Tabel 3: Aanbevolen handelingen na het optreden van bijwerkingen na toediening van TECVAYLI**

<b>Bijwerkingen</b>	<b>Graad</b>	<b>Handelingen</b>
'Cytokine release'-syndroom <sup>a</sup> (zie rubriek 4.4)	Graad 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek TECVAYLI totdat de bijwerking is verdwenen.</li> <li>• Zie tabel 4 voor de behandeling van het 'cytokine release'-syndroom.</li> <li>• Dien voorafgaand aan de volgende dosis TECVAYLI premedicatie toe.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatuur <math>\geq 38</math> °C<sup>b</sup></li> </ul>	
	Graad 2	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatuur <math>\geq 38</math> °C<sup>b</sup> met ofwel: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypotensie die reageert op vocht en waarvoor geen vasopressoren nodig zijn, of</li> <li>• behoefte aan zuurstof via een neuscanule met lage flow<sup>c</sup> of <i>blow-by</i></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek TECVAYLI totdat de bijwerking is verdwenen.</li> <li>• Zie tabel 4 voor de behandeling van het 'cytokine release'-syndroom.</li> <li>• Dien voorafgaand aan de volgende dosis TECVAYLI premedicatie toe.</li> <li>• Controleer de patiënt dagelijks gedurende 48 uur na de volgende dosis TECVAYLI. Instrueer patiënten om in de periode van de dagelijkse controle in de nabijheid van een zorginstelling te blijven.</li> </ul>
Graad 3 (duur: minder dan 48 uur)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatuur <math>\geq 38</math> °C<sup>b</sup> met ofwel: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypotensie waarvoor één vasopressor met of zonder vasopressine nodig is, of</li> <li>• behoefte aan zuurstof via een neuscanule met hoge flow<sup>c</sup>, gezichtsmasker, 'non-rebreathing' masker of venturimasker</li> </ul> </li> </ul>		

	<p>Graad 3 (terugkerend of duur van: meer dan 48 uur)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatuur <math>\geq 38</math> °C<sup>b</sup> met ofwel: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypotensie waarvoor één vasopressor met of zonder vasopressine nodig is, of</li> <li>• behoefte aan zuurstof via een neuscanule met hoge flow<sup>c</sup>, gezichtsmasker, 'non-rebreathing' masker of venturimasker.</li> </ul> </li> </ul> <p>Graad 4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatuur <math>\geq 38</math> °C<sup>b</sup> met ofwel: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren nodig zijn (met uitzondering van vasopressine), of</li> <li>• behoefte aan zuurstof met positieve druk (bijv. continue positieve luchtwegdruk (<i>continuous positive airway pressure</i> [CPAP]), positieve luchtwegdruk op twee niveaus (<i>bilevel positive airway pressure</i> [BiPAP]), intubatie en mechanische beademing).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop de therapie met TECVAYLI definitief.</li> <li>• Zie tabel 4 voor de behandeling van het 'cytokine release'-syndroom.</li> </ul>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom ( <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> , ICANS) <sup>d</sup> (zie rubriek 4.4)	Graad 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek TECVAYLI totdat de bijwerking is verdwenen.</li> <li>Zie tabel 5 voor de behandeling van het immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom.</li> </ul>
	Graad 2 Graad 3 (eerste optreden)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek TECVAYLI totdat de bijwerking is verdwenen.</li> <li>Zie tabel 5 voor de behandeling van het immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom.</li> <li>Controleer de patiënt dagelijks gedurende 48 uur na de volgende dosis TECVAYLI. Instrueer patiënten om in de periode van de dagelijkse controle in de nabijheid van een zorginstelling te blijven.</li> </ul>
	Graad 3 (terugkerend) Graad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop de behandeling met TECVAYLI definitief.</li> <li>Zie tabel 5 voor de behandeling van het immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom.</li> </ul>
Infecties (zie rubriek 4.4)	Alle graden	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dien het TECVAYLI opstartdoseringschema niet toe bij patiënten met een actieve infectie. Het TECVAYLI opstartdoseringschema kan worden voortgezet nadat de actieve infectie is verdwenen.</li> </ul>
	Graad 3 Graad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek latere onderhoudsdoses van TECVAYLI (d.w.z. doses toegediend na het TECVAYLI opstartdoseringschema) totdat de infectie is verbeterd tot graad 2 of beter.</li> </ul>
Hematologische bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 4.8)	Absoluut aantal neutrofielen minder dan $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek TECVAYLI totdat het absolute aantal neutrofielen <math>0,5 \times 10^9/l</math> of hoger is.</li> </ul>
	Febriele neutropenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek TECVAYLI tot het absolute aantal neutrofielen <math>1,0 \times 10^9/l</math> of hoger is en de koorts is verdwenen.</li> </ul>
	Hemoglobine lager dan 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek TECVAYLI totdat de hemoglobine 8 g/dl of hoger is.</li> </ul>
	Aantal plaatjes lager dan 25.000/ $\mu l$ Aantal plaatjes tussen 25.000/ $\mu l$ en 50.000/ $\mu l$ met bloeding	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek TECVAYLI totdat het aantal plaatjes 25.000/<math>\mu l</math> of hoger is en er geen tekenen van bloeding zijn.</li> </ul>
Andere bijwerkingen (zie rubriek 4.8) <sup>e</sup>	Graad 3 Graad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek TECVAYLI totdat de bijwerking verbetert tot graad 2 of beter.</li> </ul>

- 
- <sup>a</sup> Gebaseerd op de gradering van de *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) voor CRS (Lee et al 2019).
- <sup>b</sup> Toegeschreven aan CRS. Het kan zijn dat koorts niet altijd gelijktijdig met hypotensie of hypoxie aanwezig is, aangezien het kan worden gemaskeerd door interventies zoals antipyretica- of anticytokine-therapie (bijv. tocilizumab of corticosteroïden).
- <sup>c</sup> Lage flow via een neuscanule is  $\leq 6$  l/min en hoge flow via een neuscanule is  $> 6$  l/min.
- <sup>d</sup> Gebaseerd op de ASTCT-gradering voor ICANS.
- <sup>e</sup> Gebaseerd op de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE), versie 4.03.

## Speciale populaties

### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van TECVAYLI bij pediatrische patiënten voor de behandeling van multipel myeloom.

### *Ouderen (65 jaar en ouder)*

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

### *Nierinsufficiëntie*

Voor patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie wordt geen dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 5.2).

### *Leverinsufficiëntie*

Voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie wordt geen dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 5.2).

## Wijze van toediening

TECVAYLI is alleen voor subcutane injectie.

Voor instructies over het hanteren van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### 'Cytokine release'-syndroom (CRS)

Het 'cytokine release'-syndroom, dat gepaard kan gaan met levensbedreigende of fatale reacties, kan optreden bij patiënten die TECVAYLI krijgen.

Klinische klachten en symptomen van CRS kunnen het volgende omvatten (maar zijn niet beperkt tot): koorts, hypoxie, koude rillingen, hypotensie, tachycardie, hoofdpijn en verhoogde leverenzymen. Mogelijk levensbedreigende complicaties van CRS zijn onder meer cardiale disfunctie, *adult respiratory-distress syndrome*, neurologische toxiciteit, nier- en/of leverfalen en diffuse intravasale stolling (DIS).

De behandeling moet worden gestart volgens het opstartdoseringschema van TECVAYLI om het risico op CRS te verlagen. Voorafgaand aan elke dosis van het TECVAYLI opstartdoseringschema moet premedicatie (corticosteroiden, antihistaminica en antipyretica) worden toegediend om het risico op CRS te verlagen (zie rubriek 4.2).

De volgende patiënten moeten worden geïnstrueerd om gedurende 48 uur in de nabijheid van een zorginstelling te blijven en in die 48 uur dagelijks worden gecontroleerd:

- als de patiënt een dosis heeft gekregen binnen het TECVAYLI opstartdoseringschema (controle op CRS);
- als de patiënt TECVAYLI heeft gekregen na CRS van graad 2 of hoger.

Aan patiënten die CRS krijgen na hun vorige dosis, moet voorafgaand aan de volgende dosis TECVAYLI premedicatie worden toegediend.

Patiënten moeten het advies krijgen medische hulp in te roepen als zich klachten of symptomen van CRS voordoen. Bij het eerste teken van CRS moet onmiddellijk worden beoordeeld of de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen. Behandeling met ondersteunende zorg, tocilizumab en/of corticosteroiden moet worden ingesteld op basis van de ernst zoals aangegeven in tabel 4 hieronder. Het gebruik van myeloïde groeifactoren, met name granulocyt-macrofaag-kolonie-stimulerende factor (GM-CSF), kan de symptomen van CRS verergeren en moet tijdens CRS worden vermeden. De behandeling met TECVAYLI moet worden onderbroken totdat CRS is verdwenen zoals is aangegeven in tabel 3 (zie rubriek 4.2).

#### *Behandeling van het 'cytokine release'-syndroom*

CRS moet worden vastgesteld op basis van het klinisch beeld. Patiënten moeten worden onderzocht en behandeld voor andere oorzaken van koorts, hypoxie en hypotensie.

Als CRS wordt vermoed, moet TECVAYLI worden onderbroken totdat de bijwerking is verdwenen (zie tabel 3). CRS moet worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 4. Ondersteunende zorg voor CRS (waaronder, maar niet beperkt tot, antipyretische middelen, ondersteunende intraveneuze vochttoediening, vasopressoren, zuurstofsuppletie, enz.) moet op passende wijze worden geboden. Laboratoriumtesten om te controleren op diffuse intravasale stolling (DIS), hematologische parameters evenals op long-, hart-, nier- en leverfunctie dienen te worden overwogen.

**Tabel 4: Aanbevelingen voor de behandeling van 'cytokine release'-syndroom met tocilizumab en corticosteroiden**

Graad <sup>e</sup>	Symptomen	Tocilizumab <sup>a</sup>	Corticosteroiden <sup>b</sup>
Graad 1	Temperatuur $\geq 38$ °C <sup>c</sup>	Kan worden overwogen	Niet van toepassing
Graad 2	Temperatuur $\geq 38$ °C <sup>c</sup> met ofwel: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypotensie die reageert op vocht en waarvoor geen vasopressoren nodig zijn, of</li> <li>• behoefte aan zuurstof via een neuscanule met lage flow<sup>d</sup> of <i>blow-by</i></li> </ul>	<p>Dien tocilizumab<sup>b</sup> 8 mg/kg intraveneus toe gedurende 1 uur (niet meer dan 800 mg).</p> <p>Herhaal zo nodig tocilizumab om de 8 uur indien reactie op intraveneuze vochttoediening of op verhoging van zuurstofsuppletie uitblijft.</p> <p>Beperk tot maximaal 3 doses binnen een periode van 24 uur; maximaal 4 doses in totaal.</p>	<p>Als er geen verbetering optreedt binnen 24 uur na het starten van tocilizumab, dien dan methylprednisolon 1 mg/kg intraveneus tweemaal daags toe of dexamethason 10 mg intraveneus om de 6 uur.</p> <p>Ga door met het gebruik van corticosteroiden tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna in 3 dagen afbouwen.</p>



Graad 3	Temperatuur $\geq 38$ °C <sup>c</sup> met ofwel: <ul style="list-style-type: none"> <li>hypotensie waarvoor één vasopressor met of zonder vasopressine nodig is, of</li> <li>behoefte aan zuurstof via een neuscanule met hoge flow<sup>d</sup>, gezichtsmasker, 'non-rebreathing' masker of venturimasker</li> </ul>	Dien tocilizumab 8 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg).  Herhaal zo nodig tocilizumab om de 8 uur indien reactie op intraveneuze vochttoediening of op verhoging van zuurstofsuppletie uitblijft.  Beperk tot maximaal 3 doses binnen een periode van 24 uur; maximaal 4 doses in totaal.	Indien geen verbetering optreedt, dien dan methylprednisolon 1 mg/kg intraveneus tweemaal daags of dexamethason 10 mg intraveneus om de 6 uur toe.  Ga door met het gebruik van het corticosteroïd tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna in 3 dagen afbouwen.
Graad 4	Temperatuur $\geq 38$ °C <sup>c</sup> met ofwel: <ul style="list-style-type: none"> <li>hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren nodig zijn (met uitzondering van vasopressine), of</li> <li>behoefte aan zuurstof met positieve druk (bijv. continue positieve luchtwegdruk [CPAP], bilevel positieve luchtwegdruk [BiPAP], intubatie en mechanische beademing)</li> </ul>	Dien tocilizumab 8 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg).  Herhaal zo nodig tocilizumab om de 8 uur indien reactie op intraveneuze vochttoediening of op verhoging van zuurstofsuppletie uitblijft.  Beperk tot maximaal 3 doses binnen een periode van 24 uur; maximaal 4 doses in totaal.	Zoals hierboven, of dien methylprednisolon 1.000 mg intraveneus per dag toe gedurende 3 dagen, naar oordeel van de arts.  Als er geen verbetering optreedt of als de toestand verslechtert, overweeg dan andere immunosuppressiva <sup>b</sup> .

<sup>a</sup> Raadpleeg de voorschrijfinformatie van tocilizumab voor details.

<sup>b</sup> Behandel niet-reagerende CRS volgens de richtlijnen van de instelling.

<sup>c</sup> Toegeschreven aan CRS. Het kan zijn dat koorts niet altijd gelijktijdig met hypotensie of hypoxie aanwezig is, aangezien het kan worden gemaskeerd door interventies zoals antipyretica- of anticytokine-therapie (bijv. tocilizumab of corticosteroïden).

<sup>d</sup> Lage flow via een neuscanule is  $\leq 6$  l/min en hoge flow via een neuscanule is  $> 6$  l/min.

<sup>e</sup> Gebaseerd op ASTCT-gradering voor CRS (Lee et al 2019).

### Neurologische bijwerkingen

Ernstige of levensbedreigende neurologische bijwerkingen, waaronder immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS), kunnen optreden na behandeling met TECVAYLI.

Patiënten moeten tijdens de behandeling worden gecontroleerd op klachten en symptomen van neurologische bijwerkingen en onmiddellijk worden behandeld.

Patiënten moeten het advies krijgen medische hulp in te roepen als zich klachten of symptomen van neurologische toxiciteit voordoen. Bij het eerste teken van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, moeten patiënten onmiddellijk worden onderzocht en behandeld op basis van de ernst. Patiënten die met de vorige dosis van TECVAYLI ICANS van graad 2 of hoger krijgen of een eerste optreden van ICANS van graad 3, moeten worden geïnstrueerd om gedurende 48 uur in de nabijheid van een zorginstelling te blijven en in die 48 uur dagelijks worden gecontroleerd op klachten en symptomen.

In geval van ICANS en andere neurologische bijwerkingen moet de behandeling met TECVAYLI worden onderbroken volgens de aanwijzingen in tabel 3 (zie rubriek 4.2).

Vanwege de mogelijkheid van ICANS moet patiënten worden geadviseerd geen voertuig te besturen of zware machines te bedienen tijdens het TECVAYLI opstartdoseringsschema en gedurende 48 uur na het voltooiën van het TECVAYLI opstartdoseringsschema en in het geval dat er nieuwe neurologische symptomen ontstaan (zie rubriek 4.7).

#### *Behandeling van neurologische bijwerkingen*

Bij de eerste tekenen van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, moet neurologisch onderzoek worden overwogen. Andere oorzaken van neurologische symptomen moeten worden uitgesloten. TECVAYLI moet worden onderbroken totdat de bijwerking is verdwenen (zie tabel 3). Er moet intensieve zorg en ondersteunende therapie voor ernstige of levensbedreigende neurologische bijwerkingen worden geboden. De algemene behandeling van neurologische bijwerkingen (bijv. ICANS met of zonder gelijktijdig CRS) is samengevat in tabel 5.

**Tabel 5: Richtlijnen voor de behandeling van immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)**

<b>Graad</b>	<b>Symptomen<sup>a</sup></b>	<b>Gelijktijdig CRS</b>	<b>Niet gelijktijdig CRS</b>
Graad 1	ICE-score 7-9 <sup>b</sup>  of verminderd bewustzijnsniveau <sup>c</sup> : wordt spontaan wakker.	Behandeling van CRS volgens tabel 4.	Controleer op neurologische symptomen en overweeg neurologische consultatie en onderzoek, naar oordeel van de arts.
		Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe.	
Graad 2	ICE-score 3-6 <sup>b</sup>  of verminderd bewustzijnsniveau <sup>c</sup> : wordt wakker na gesproken commando.	Dien tocilizumab toe volgens tabel 4 voor behandeling van CRS. Als er geen verbetering optreedt na het starten van tocilizumab, moet iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason <sup>d</sup> worden toegediend als niet reeds andere corticosteroïden worden gebruikt. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.	Dien iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason <sup>d</sup> toe.  Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.
		Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg indien nodig neurologische consultatie en andere specialisten voor nader onderzoek.	

Graad 3	<p>ICE-score 0-2<sup>b</sup></p> <p>of verminderd bewustzijnsniveau<sup>c</sup>: wordt alleen wakker na tactiele stimulus, of</p> <p>insulten<sup>c</sup>, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• een klinisch insult, focaal of gegeneraliseerd, dat snel verdwijnt, of</li> <li>• niet-convulsieve insulten op het elektro-encefalogram (EEG) die verdwijnen met interventie, of</li> </ul> <p>verhoogde intracranieële druk: focaal/lokaal oedeem op neurobeeldvorming<sup>c</sup>.</p>	<p>Dien tocilizumab toe volgens tabel 4 voor behandeling van CRS.</p> <p>Dien daarnaast 10 mg intraveneus dexamethason<sup>d</sup> toe bij de eerste dosis tocilizumab en herhaal deze dosis iedere 6 uur. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.</p>	<p>Dien iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason<sup>d</sup> toe.</p> <p>Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.</p>
Graad 4	<p>ICE-score 0<sup>b</sup></p> <p>of verminderd bewustzijnsniveau<sup>c</sup>, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de patiënt is niet wakker te krijgen of heeft krachtige of herhaalde tactiele stimuli nodig om wakker te worden, of</li> <li>• stupor of coma, of</li> </ul> <p>insulten<sup>c</sup>, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• levensbedreigend langdurig insult (&gt; 5 min), of</li> <li>• herhaalde klinische of elektrische insulten zonder tussentijdse terugkeer naar het uitgangsniveau, of</li> </ul> <p>motorische bevindingen<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diepe focale motorische zwakte zoals hemiparese of paraparese, of</li> </ul> <p>verhoogde intracranieële druk/cerebraal oedeem<sup>c</sup>, met klachten/symptomen zoals:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diffuus cerebraal oedeem op neurobeeldvorming, of</li> <li>• decerebratie- of decorticatiehouding, of</li> <li>• parese van hersenzenuw VI, of</li> <li>• papiloedeem, of</li> <li>• trias van Cushing</li> </ul>	<p>Dien tocilizumab toe volgens tabel 4 voor behandeling van CRS.</p> <p>Zoals hierboven of overweeg toediening van methylprednisolon 1.000 mg per dag intraveneus bij de eerste dosis tocilizumab en ga door met intraveneus methylprednisolon 1.000 mg per dag gedurende 2 of meer dagen.</p>	<p>Zoals hierboven of overweeg toediening van methylprednisolon 1.000 mg per dag intraveneus gedurende 3 dagen; indien verbetering optreedt, dan behandelen als hierboven.</p>
		<p>Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg indien nodig neurologische consultatie en andere specialisten voor nader onderzoek.</p> <p>Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg indien nodig neurologische consultatie en andere specialisten voor nader onderzoek. Raadpleeg de richtlijnen van de instelling voor behandeling in geval van verhoogde intracranieële druk/cerebraal oedeem.</p>	

- 
- <sup>a</sup> De behandeling wordt bepaald door de ernstigste bijwerking, niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.
- <sup>b</sup> Als de patiënt wakker gemaakt kan worden en in staat is om de test voor immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE) uit te voeren, beoordeel dan het volgende: **Oriëntatie** (georiënteerd in jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten), **Benoemen** (3 voorwerpen benoemen, bijv. wijs klok, pen, knoop aan = 3 punten), **Opdrachten uitvoeren** (zoals 'Steek 2 vingers op' of 'Doe uw ogen dicht en steek uw tong uit' = 1 punt), **Schrijfvaardigheid** (vermogen om een standaardzin te schrijven = 1 punt) en **Aandacht** (vanaf 100 met tien tegelijk terugtellen = 1 punt). Als de patiënt niet wakker te maken is en de ICE-test niet kan uitvoeren (graad 4-ICANS) = 0 punten.
- <sup>c</sup> Niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.
- <sup>d</sup> Alle verwijzingen naar de toediening van dexamethason hebben betrekking op dexamethason of een gelijkwaardig middel.

## Infecties

Ernstige, levensbedreigende of fatale infecties zijn gemeld bij patiënten die TECVAYLI kregen (zie rubriek 4.8). Nieuwe of gereactiveerde virale infecties traden op tijdens de behandeling met TECVAYLI. Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is ook opgetreden tijdens behandeling met TECVAYLI.

Patiënten moeten voor en tijdens behandeling met TECVAYLI regelmatig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van infectie en op passende wijze worden behandeld. Profylactische antimicrobiële middelen moeten volgens de plaatselijke richtlijnen van de instelling worden toegediend.

Het TECVAYLI opstartdoseringsschema mag niet worden toegediend bij patiënten met een actieve infectie. Voor latere doses moet TECVAYLI worden onderbroken zoals aangegeven in tabel 3 (zie rubriek 4.2).

## Hepatitis B-virus-reactivatie

Reactivatie van het hepatitis B-virus kan optreden bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen gericht tegen B-cellen en kan in sommige gevallen leiden tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden.

Patiënten met aanwijzingen voor positieve HBV-serologie moeten tijdens het krijgen van TECVAYLI en gedurende ten minste zes maanden na beëindiging van de TECVAYLI-behandeling worden gecontroleerd op klinische en in het laboratorium vastgestelde tekenen van HBV-activatie.

Bij patiënten bij wie tijdens gebruik van TECVAYLI reactivatie van HBV optreedt, moet de behandeling met TECVAYLI worden onderbroken zoals aangegeven in tabel 3 en moet worden gehandeld volgens de plaatselijke richtlijnen van de instelling (zie rubriek 4.2).

## Hypogammaglobulinemie

Hypogammaglobulinemie is gemeld bij patiënten die TECVAYLI kregen (zie rubriek 4.8).

Tijdens de behandeling met TECVAYLI moeten immunoglobulineconcentraties regelmatig worden gecontroleerd. Bij 39% van de patiënten werd intraveneuze of subcutane immunoglobulinetherapie gebruikt om hypogammaglobulinemie te behandelen. De patiënten moeten worden behandeld volgens de plaatselijke richtlijnen van de instelling, met inbegrip van voorzorgsmaatregelen tegen infecties, antibiotische of antivirale profylaxe en immunoglobulinesubstitutie.

## Vaccins

De immunrespons op vaccins kan verminderd zijn wanneer TECVAYLI wordt gebruikt.

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met TECVAYLI is niet onderzocht. Vaccinatie met levende virale vaccins wordt niet aanbevolen gedurende ten minste 4 weken voor het begin van de behandeling, tijdens de behandeling en ten minste 4 weken na de behandeling.

## Neutropenie

Neutropenie en febrile neutropenie zijn gemeld bij patiënten die TECVAYLI kregen (zie rubriek 4.8).

Het complete bloedbeeld moet bij de start van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling worden gecontroleerd. Ondersteunende zorg moet worden geboden volgens de plaatselijke richtlijnen van de instelling.

Patiënten met neutropenie moeten regelmatig op tekenen van infectie worden gecontroleerd.

De behandeling met TECVAYLI moet worden onderbroken zoals aangegeven in tabel 3 (zie rubriek 4.2).

## Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met TECVAYLI.

De aanvankelijke afgifte van cytokinen bij het begin van de TECVAYLI-behandeling kan CYP450-enzymen onderdrukken. Het hoogste risico op interactie is naar verwachting aanwezig vanaf het begin van het TECVAYLI-opstartschema tot 7 dagen na de eerste onderhoudsdosis of tijdens een CRS-voorval. Gedurende deze periode moet worden gecontroleerd op toxiciteit of geneesmiddelconcentraties (bijv. ciclosporine) bij patiënten die gelijktijdig CYP450-substraten met een smalle therapeutische breedte toegediend krijgen. De dosis van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel moet zo nodig worden aangepast.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Een eventuele zwangerschap bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet worden uitgesloten voordat de behandeling met TECVAYLI wordt gestart.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende vijf maanden na de laatste dosis TECVAYLI. In klinische studies gebruikten mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kon worden effectieve anticonceptie tijdens de behandeling en gedurende drie maanden na de laatste dosis teclistamab.

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van teclistamab bij zwangere vrouwen en er zijn ook geen gegevens uit dieronderzoek om het risico van teclistamab bij zwangerschap te beoordelen. Van menselijk IgG is bekend dat het na het eerste trimester van de zwangerschap de placenta passeert. Daarom bestaat de mogelijkheid dat teclistamab, een gehumaniseerd IgG4-antilichaam, van de moeder op de zich ontwikkelende foetus wordt overgedragen. TECVAYLI wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger zijn. TECVAYLI wordt in verband gebracht met hypogammaglobulinemie; daarom moet meting van de immunoglobulinespiegel worden overwogen bij pasgeborenen van moeders die met TECVAYLI worden behandeld.

## Borstvoeding

Het is niet bekend of teclistamab in de moedermelk van mens of dier wordt uitgescheiden, invloed heeft op met moedermelk gevoede zuigelingen of de melkproductie beïnvloedt. Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen van TECVAYLI bij met moedermelk gevoede zuigelingen moet patiënten geadviseerd worden geen borstvoeding te geven tijdens behandeling met TECVAYLI en gedurende ten minste vijf maanden na de laatste dosis.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van teclistamab op de vruchtbaarheid. Effecten van teclistamab op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn in dieronderzoek niet onderzocht.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

TECVAYLI heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Vanwege de kans op ICANS lopen patiënten die TECVAYLI krijgen het risico op een verminderd bewustzijn (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten instructie krijgen het besturen van een voertuig en het bedienen van zware of potentieel gevaarlijke machines te vermijden tijdens en gedurende 48 uur na voltooiing van het opstartdoseringsschema van TECVAYLI en bij het ontstaan van nieuwe neurologische symptomen (tabel 1) (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### **4.8 Bijwerkingen**

De meest voorkomende bijwerkingen van welke graad dan ook bij patiënten waren hypogammaglobulinemie (75%), 'cytokine release'-syndroom (72%), neutropenie (71%), anemie (55%), skeletspierstelselpijn (52%), vermoeidheid (41%), trombocytopenie (40%), injectieplaatsreactie (38%), bovenste-luchtweginfectie (37%), lymfopenie (35%), diarree (28%), pneumonie (28%), nausea (27%), pyrexie (27%), hoofdpijn (24%), hoesten (24%), constipatie (21%) en pijn (21%).

Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 65% van de patiënten die TECVAYLI kregen, waaronder pneumonie (16%), COVID-19 (15%), 'cytokine release'-syndroom (8%), sepsis (7%), pyrexie (5%), skeletspierstelselpijn (5%), acuut nierletsel (4,8%), diarree (3,0%), cellulitis (2,4%), hypoxie (2,4%), febrile neutropenie (2,4%) en encefalopathie (2,4%).

## Tabel met bijwerkingen

De veiligheidsgegevens van TECVAYLI zijn geëvalueerd in MajesTEC-1, waaraan 165 volwassen patiënten met multipel myeloom deelnamen die het aanbevolen doseringsschema van TECVAYLI kregen als monotherapie. De mediane duur van de TECVAYLI-behandeling was 8,5 (bereik: 0,2 tot 24,4) maanden.

Tabel 6 geeft een overzicht van de bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die TECVAYLI kregen. De veiligheidsgegevens van TECVAYLI werden ook geëvalueerd bij de volledige behandelde populatie (N=302), waarbij geen bijkomende bijwerkingen werden vastgesteld.

Bijwerkingen waargenomen tijdens klinische studies staan hieronder geordend naar frequentie categorie. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 6: Bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom behandeld met TECVAYLI in MajesTEC-1 bij de aanbevolen dosis voor gebruik als monotherapie**

Systeem-/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie (alle graden)	N=165		
			n (%)		
			Elke graad	Graad 3 of 4	
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Pneumonie <sup>1</sup>	Zeer vaak	46 (28%)	32 (19%)	
	Sepsis <sup>2</sup>	Vaak	13 (7,9%)	11 (6,7%)	
	COVID-19 <sup>3</sup>	Zeer vaak	30 (18%)	20 (12%)	
	Bovenste-luchtweginfectie <sup>4</sup>	Zeer vaak	61 (37%)	4 (2,4%)	
	Cellulitis	Vaak	7 (4,2%)	5 (3,0%)	
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Neutropenie	Zeer vaak	117 (71%)	106 (64%)	
	Febriële neutropenie	Vaak	6 (3,6%)	5 (3,0%)	
	Trombocytopenie	Zeer vaak	66 (40%)	35 (21%)	
	Lymfopenie	Zeer vaak	57 (35%)	54 (33%)	
	Anemie <sup>5</sup>	Zeer vaak	90 (55%)	61 (37%)	
	Leukopenie	Zeer vaak	29 (18%)	12 (7,3%)	
	Hypofibrinogenemie	Vaak	16 (9,7%)	2 (1,2%)	
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>	'Cytokine release'-syndroom	Zeer vaak	119 (72%)	1 (0,6%)	
	Hypogammaglobulinemie <sup>6</sup>	Zeer vaak	123 (75%)	3 (1,8%)	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Hyperamylasemie	Vaak	6 (3,6%)	4 (2,4%)	
	Hyperkaliëmie	Vaak	8 (4,8%)	2 (1,2%)	
	Hypercalciëmie	Zeer vaak	19 (12%)	5 (3,0%)	
	Hyponatriëmie	Vaak	13 (7,9%)	8 (4,8%)	
	Hypokaliëmie	Zeer vaak	23 (14%)	8 (4,8%)	
	Hypocalciëmie	Vaak	12 (7,3%)	0	
	Hypofosfatemie	Zeer vaak	20 (12%)	10 (6,1%)	
	Hypoalbuminemie	Vaak	4 (2,4%)	1 (0,6%)	
	Hypomagnesiëmie	Zeer vaak	22 (13%)	0	
	Verminderde eetlust	Zeer vaak	20 (12%)	1 (0,6%)	
	<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom	Vaak	5 (3,0%)	0
		Encefalopathie <sup>7</sup>	Vaak	16 (9,7%)	0
Neuropathie perifeer <sup>8</sup>		Zeer vaak	26 (16%)	1 (0,6%)	
Hoofdpijn		Zeer vaak	39 (24%)	1 (0,6%)	
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Hemorragie <sup>9</sup>	Zeer vaak	20 (12%)	5 (3,0%)	
	Hypertensie <sup>10</sup>	Zeer vaak	21 (13%)	9 (5,5%)	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Hypoxie	Vaak	16 (9,7%)	6 (3,6%)	
	Dyspneu <sup>11</sup>	Zeer vaak	22 (13%)	3 (1,8%)	
	Hoesten <sup>12</sup>	Zeer vaak	39 (24%)	0	
<b>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</b>	Diarree	Zeer vaak	47 (28%)	6 (3,6%)	
	Braken	Zeer vaak	21 (13%)	1 (0,6%)	
	Nausea	Zeer vaak	45 (27%)	1 (0,6%)	
	Constipatie	Zeer vaak	34 (21%)	0	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Skeletspierstelselpijn <sup>13</sup>	Zeer vaak	85 (52%)	14 (8,5%)	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Pyrexie	Zeer vaak	45 (27%)	1 (0,6%)	
	Injectieplaatsreactie <sup>14</sup>	Zeer vaak	62 (38%)	1 (0,6%)	
	Pijn <sup>15</sup>	Zeer vaak	34 (21%)	3 (1,8%)	
	Oedeem <sup>16</sup>	Zeer vaak	23 (14%)	0	
	Vermoeidheid <sup>17</sup>	Zeer vaak	67 (41%)	5 (3,0%)	

<b>Onderzoeken</b>	Bloed creatinine verhoogd	Vaak	9 (5,5%)	0
	Transaminase verhoogd <sup>18</sup>	Vaak	16 (9,7%)	4 (2,4%)
	Lipase verhoogd	Vaak	10 (6,1%)	2 (1,2%)
	Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Zeer vaak	18 (11%)	3 (1,8%)
	Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Vaak	16 (9,7%)	5 (3,0%)
	Geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd	Vaak	13 (7,9%)	2 (1,2%)
	Internationale genormaliseerde ratio verhoogd	Vaak	10 (6,1%)	2 (1,2%)

**Bijwerkingen zijn gecodeerd met behulp van MedDRA-versie 24.0.**

Opmerking: De vermelde gegevens omvatten de diagnose CRS en ICANS; de symptomen van CRS of ICANS zijn uitgesloten.

- <sup>1</sup> Pneumonie omvat Enterobacter-pneumonie, onderste-luchtweginfectie, infectie van onderste luchtwegen viraal, Metapneumovirus-pneumonie, Pneumocystis jirovecii-pneumonie, pneumonie, adenoviruspneumonie, bacteriële pneumonie, Klebsiella-pneumonie, Moraxella-pneumonie, pneumokokkenpneumonie, Pseudomonas-pneumonie, pneumonie door respiratoir syncytieel virus, stafylokokkenpneumonie en pneumonie viraal.
- <sup>2</sup> Sepsis omvat bacteriëmie, meningokokkensepsis, neutropenische sepsis, Pseudomonas-bacteriëmie, Pseudomonas-sepsis, sepsis en stafylokokken bacteriëmie.
- <sup>3</sup> COVID-19 omvat asymptomatische COVID-19 en COVID-19.
- <sup>4</sup> Bovenste-luchtweginfectie omvat bronchitis, nasofaryngitis, faryngitis, luchtweginfectie, luchtweginfectie bacterieel, rhinitis, rhinovirusinfectie, sinusitis, tracheïtis, bovenste-luchtweginfectie en virale bovenste-luchtweginfectie.
- <sup>5</sup> Anemie omvat anemie, ijzerdeficiëntie en ijzerdeficiëntieanemie.
- <sup>6</sup> Hypogammaglobulinemie omvat patiënten met bijwerkingen van hypogammaglobulinemie, hypoglobulinemie, immunoglobulines verlaagd en/of patiënten met in het laboratorium vastgestelde gemeten IgG-spiegels lager dan 500 mg/dl na behandeling met teclistamab.
- <sup>7</sup> Encefalopathie omvat verwarde toestand, verminderd bewustzijn, lethargie, geheugen vermindering en somnolentie.
- <sup>8</sup> Neuropathie perifeer omvat dysesthesie, hypo-esthesie, hypo-esthesie oraal, neuralgie, paresthesie, paresthesie oraal, perifere sensorische neuropathie en ischias.
- <sup>9</sup> Hemorragie omvat conjunctivale hemorragie, bloedneus, hematoom, hematurie, hemoperitoneum, hemorroidale hemorragie, bloeding van onderste deel van maag-darmkanaal, melaena, mondbloeding en subduraal hematoom.
- <sup>10</sup> Hypertensie omvat essentiële hypertensie en hypertensie.
- <sup>11</sup> Dyspneu omvat acute ademstilstand, dyspneu en inspanningskortademigheid.
- <sup>12</sup> Hoesten omvat allergisch hoesten, hoesten, productieve hoest en bovenste luchtweg hoestsyndroom.
- <sup>13</sup> Skeletspierstelselpijn omvat artralgie, rugpijn, botpijn, skeletspierstelsel borstpijn, skeletspierstelselpijn, myalgie, nekpijn en pijn in extremiteit.
- <sup>14</sup> Injectieplaatsreactie omvat injectieplaatskneuzing, injectieplaatscellulitis, ongemak op injectieplaats, injectieplaatserythem, hematoom op injectieplaats, injectieplaatsverharding, injectieplaatsontsteking, injectieplaatsoedeem, injectieplaatspruritus, injectieplaatsrash, injectieplaatsreactie en zwelling van injectieplaats.
- <sup>15</sup> Pijn omvat oorpijn, flankpijn, liespijn, niet-cardiale pijn op de borst, orofaryngeale pijn, pijn, pijn in kaak, tandpijn en tumorpijn.
- <sup>16</sup> Oedeem omvat gezichtsoedeem, vochttopstapeling, oedeem perifeer en perifere zwelling.
- <sup>17</sup> Vermoeidheid omvat asthenie, vermoeidheid en malaise.
- <sup>18</sup> Transaminasen verhoogd omvat alanine aminotransferase verhoogd en aspartaataminotransferase verhoogd.

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *'Cytokine release'-syndroom*

In MajesTEC-1 (N=165) werd CRS gemeld bij 72% van de patiënten na behandeling met TECVAYLI. Een derde (33%) van de patiënten had meer dan één CRS-voorval. De meeste patiënten kregen CRS na opstartdosis 1 (44%), opstartdosis 2 (35%) of de eerste onderhoudsdosis (24%). Minder dan 3% van de patiënten ontwikkelde een eerste optreden van CRS na latere doses TECVAYLI. CRS-voorvallen waren van graad 1 (50%) en graad 2 (21%) of graad 3 (0,6%). De mediane tijd tot het ontstaan van CRS was 2 (bereik: 1 tot 6) dagen na de meest recente dosis, met een mediane duur van 2 (bereik: 1 tot 9) dagen.



De meest frequente klachten en symptomen die in verband werden gebracht met CRS waren pyrexie (72%), hypoxie (13%), koude rillingen (12%), hypotensie (12%), sinustachycardie (7%), hoofdpijn (7%) en verhoogde leverenzymen (verhoging van aspartaataminotransferase en alanineaminotransferase) (elk 3,6%).

In MajesTEC-1 werden tocilizumab, corticosteroiden en tocilizumab in combinatie met corticosteroiden gebruikt voor de behandeling van CRS bij respectievelijk 32%, 11% en 3% van de CRS-voorvallen.

#### *Neurologische bijwerkingen*

In MajesTEC-1 (N=165) werden voorvallen van neurologische toxiciteit gemeld bij 15% van de patiënten die TECVAYLI kregen. Voorvallen van neurologische toxiciteit waren van graad 1 (8,5%), graad 2 (5,5%) of graad 4 (< 1%). De meest gemelde neurologische bijwerking was hoofdpijn (8%).

ICANS werd gemeld bij 3% van de patiënten die TECVAYLI in de aanbevolen dosis kregen. De meest frequent gemelde klinische manifestaties van ICANS waren verwarde toestand (1,2%) en dysgrafie (1,2%). Neurologische bijwerkingen kunnen tegelijk met CRS, na het verdwijnen van CRS of in afwezigheid van CRS ontstaan. Zeven van de negen ICANS-voorvallen (78%) vielen samen met CRS (tijdens CRS of binnen 7 dagen na het verdwijnen ervan). De mediane tijd tot het ontstaan van ICANS was 4 (bereik: 2 tot 5) dagen na de meest recente dosis, met een mediane duur van 3 (bereik: 1 tot 20) dagen.

#### Immunogeniciteit

Patiënten die werden behandeld met subcutane teclistamab als monotherapie (N=238) in MajesTEC-1 werden onderzocht op antilichamen tegen teclistamab met behulp van een op elektrochemiluminescentie gebaseerde immunoassay. Eén proefpersoon (0,4%) ontwikkelde neutraliserende antilichamen tegen teclistamab met een lage titer.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

##### **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie  
Postbus 97

1000 BRUSSEL Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

##### **Nederland**

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen en klachten

De maximaal verdraagbare dosis van teclistamab is niet vastgesteld. In klinische studies zijn doses tot 6 mg/kg toegediend.

### Behandeling

In geval van een overdosering moet de patiënt worden gecontroleerd op klachten of symptomen van bijwerkingen en moet onmiddellijk een passende symptomatische behandeling worden ingesteld.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, ATC-code: L01FX24

#### Werkingsmechanisme

Teclistamab is een *full-size*, IgG4-PAA bispecifiek antilichaam dat aangrijpt op de CD3-receptor die tot expressie komt op het oppervlak van T-cellen, op het B-cel-maturatieantigeen (BCMA) dat tot expressie komt op het oppervlak van kwaadaardige multipelmyeloomcellen afkomstig van B-lijn-cellen, alsmede op B-cellen in een laat stadium en plasmacellen. Met zijn dubbele bindingsplaatsen is teclistamab in staat CD3<sup>+</sup>T-cellen in de directe nabijheid van BCMA<sup>+</sup>-cellen te trekken, wat resulteert in T-celactivering en daaropvolgende lysis en dood van BCMA<sup>+</sup>-cellen, hetgeen wordt gemedieerd door afgescheiden perforine en verschillende granzymen die zijn opgeslagen in de secretoire blaasjes van cytotoxische T-cellen. Dit effect treedt op ongeacht de specificiteit van de T-celreceptor of de afhankelijkheid van klasse 1-moleculen van het *major histocompatibility complex* (MHC) op het oppervlak van de antigeen presenterende cellen.

#### Farmacodynamische effecten

In de eerste maand van de behandeling werden activering van T-cellen, herverdeling van T-cellen, vermindering van B-cellen en inductie van serumcytokinen waargenomen.

Binnen één maand na de behandeling met teclistamab had de meerderheid van de responders een vermindering van oplosbaar BCMA, en een grotere vermindering van oplosbaar BCMA werd waargenomen bij proefpersonen met een diepgaandere respons op teclistamab.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van TECVAYLI als monotherapie werd onderzocht bij patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom in een enkelarmige, open-label-, multicentrische, fase I/II-studie (MajesTEC-1). In de studie werden patiënten opgenomen die eerder ten minste drie behandelingen hadden gekregen, waaronder een proteasoomremmer, een immunomodulerend middel en een anti-CD38-monoklonaal antilichaam. Uitgesloten van de studie waren patiënten die in de afgelopen 6 maanden een beroerte of insult hadden doorgemaakt en patiënten met *Eastern Cooperative Oncology Group performance score* (ECOG-PS)  $\geq 2$ , plasmacelleukemie, bekende actieve betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel (CZS) of klinische tekenen van meningeale betrokkenheid van multipel myeloom, of een actieve of gedocumenteerde voorgeschiedenis van auto-immuunziekte met uitzondering van vitiligo, type 1-diabetes en eerdere auto-immuun-thyreoïditis.

Patiënten kregen de eerste opstartdoses van 0,06 mg/kg en 0,3 mg/kg TECVAYLI subcutaan toegediend, gevolgd door de onderhoudsdosis van TECVAYLI 1,5 mg/kg, daarna eenmaal per week subcutaan toegediend, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten die gedurende minimaal 6 maanden een complete respons (CR) of beter hadden, kwamen in aanmerking om de doseringsfrequentie te verlagen naar 1,5 mg/kg subcutaan elke twee weken tot progressie van de ziekte of onacceptabele toxiciteit (zie rubriek 4.2). De mediane duur tussen opstartdosis 1 en opstartdosis 2 was 2,9 (bereik: 2-7) dagen. De mediane duur tussen opstartdosis 2 en de eerste onderhoudsdosis was 3,1 (bereik: 2-9) dagen. Patiënten werden gedurende ten minste 48 uur na toediening van elke dosis van het TECVAYLI opstartdoseringschema voor controle opgenomen in het ziekenhuis.

De populatie voor de werkzaamheidsanalyse bestond uit 165 patiënten. De mediane leeftijd was 64 (bereik: 33-84) jaar; 15% van de proefpersonen was  $\geq 75$  jaar, 58% was man, 81% was blank, 13% was zwart, 2% was Aziatisch. De stadiëring volgens het *International Staging System* (ISS) bij

aanvang van de studie was 52% in stadium I, 35% in stadium II en 12% in stadium III. Hoog-risico-cytogenetica (aanwezigheid van del(17p), t(4;14) of t(14;16)) was aanwezig bij 26% van de patiënten. Zeventien procent van de patiënten had extramedullaire plasmacytomen.

De mediane tijd sinds de eerste diagnose van multipel myeloom tot aan de inschrijving was 6 (bereik: 0,8-22,7) jaar. Het mediane aantal eerdere therapieën was 5 (bereik: 2-14), waarbij 23% van de patiënten 3 eerdere therapieën had gehad. Tweeëntachtig procent van de patiënten had eerder een autologe stamceltransplantatie gehad en 4,8% van de patiënten had eerder een allogene transplantatie gehad. Achtenzeventig procent van de patiënten was 'triple class'-refractair (refractair voor proteasoomremmer, een immunomodulerend middel en een anti-CD38-monoklonaal antilichaam).

De werkzaamheidsresultaten werden gebaseerd op het algehele responspercentage zoals vastgesteld via beoordeling door de onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee*, IRC) aan de hand van de criteria uit 2016 van de *International Myeloma Working Group* (IMWG) (zie tabel 7).

**Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten voor MajesTEC-1**

	<b>Alle behandelde patiënten (N=165)</b>
<b>Algehele responspercentage (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n (%)</b>	104 (63,0%)
95%-BI (%)	(55,2%; 70,4%)
Stringente complete respons (sCR)	54 (32,7%)
Complete respons (CR)	11 (6,7%)
Zeer goede partiële respons (VGPR)	32 (19,4%)
Partiële respons (PR)	7 (4,2%)
<b>Responsduur (<i>Duration of response</i>, DOR) (maanden)</b>	
Aantal responders	104
DOR (maanden): mediaan (95%-BI)	18,4 (14,9; NE)
<b>Tijd tot eerste respons (maanden)</b>	
Aantal responders	104
Mediaan	1,2
Bereik	(0,2; 5,5)
<b>Percentage MRD-negativiteit<sup>1</sup> bij alle behandelde patiënten, n (%) [N=165]</b>	44 (26,7%)
95%-BI (%)	(20,1%; 34,1%)
<b>Percentage MRD-negativiteit<sup>1,2</sup> bij patiënten die CR of sCR bereiken, n (%) [N=65]</b>	30 (46,2%)
95%-BI (%)	(33,7%; 59,0%)

<sup>1</sup> NE = niet te schatten (*not estimable*)

<sup>2</sup> Het percentage MRD-negativiteit wordt gedefinieerd als het percentage deelnemers dat op enig tijdstip na de eerste dosis en voorafgaand aan progressieve ziekte (PD) of daaropvolgende antimyeloomtherapie een MRD-negatieve status bereikte (bij  $10^{-5}$ ).

<sup>3</sup> Alleen MRD-bepalingen (testdrempel  $10^{-5}$ ) binnen 3 maanden na het bereiken van CR/sCR tot overlijden/progressie/volgende therapie (exclusief) zijn in aanmerking genomen.

De mediane *follow-up* na wijziging van het schema was 12,6 (bereik: 1,0 tot 24,7) maanden bij patiënten die overgingen naar 1,5 mg/kg subcutaan elke twee weken.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met TECVAYLI in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Teclistamab vertoonde een ongeveer dosisproportionele farmacokinetiek na subcutane toediening over een dosisbereik van 0,08 mg/kg tot 3 mg/kg (0,05 tot 2,0 keer de aanbevolen dosis). Negentig procent van de blootstelling bij *steady state* werd bereikt na 12 weken onderhoudsdosis. De gemiddelde accumulatieverhouding tussen de eerste en de 13<sup>e</sup> wekelijkse onderhoudsdosis van teclistamab 1,5 mg/kg was 4,2-voudig voor de  $C_{max}$ , 4,1-voudig voor de  $C_{dal}$ , en 5,3-voudig voor de  $AUC_{tau}$ .

De  $C_{max}$ ,  $C_{dal}$  en  $AUC_{tau}$  van teclistamab worden weergegeven in tabel 8.

**Tabel 8: Farmacokinetische parameters van teclistamab voor de 13e aanbevolen wekelijkse onderhoudsdosis (1,5 mg/kg) bij patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom in MajesTEC-1**

Farmacokinetische parameter	Teclistamab geometrisch gemiddelde (CV%)
$C_{max}$ (µg/ml)	23,8 (55%)
$C_{dal}$ (µg/ml)	21,1 (63%)
$AUC_{tau}$ (µg·u/ml)	3.838 (57%)
$C_{max}$ = maximale teclistamabconcentratie in serum; $C_{dal}$ = teclistamabconcentratie in serum vóór de volgende dosis; CV = geometrische variatiecoëfficiënt; $AUC_{tau}$ = oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve over het wekelijkse doseringsinterval	

### Absorptie

De gemiddelde biologische beschikbaarheid van teclistamab was 72% na subcutane toediening. De mediane (bereik)  $T_{max}$  van teclistamab na de eerste en 13<sup>e</sup> wekelijkse onderhoudsdosis waren respectievelijk 139 (19 tot 168) uur en 72 (24 tot 168) uur.

### Distributie

Het gemiddelde distributievolume bedroeg 5,63 l (29% variatiecoëfficiënt (CV)).

### Eliminatie

De klaring van teclistamab neemt gaandeweg af, met een gemiddelde (CV%) maximale afname vanaf baseline tot de 13<sup>e</sup> wekelijkse onderhoudsdosis van 40,8% (56%). De geometrisch gemiddelde (CV%) klaring bij de 13<sup>e</sup> wekelijkse onderhoudsdosis is 0,472 l/dag (64%). Bij patiënten die na de 13<sup>e</sup> wekelijkse onderhoudsdosis met teclistamab stoppen, zal de concentratie teclistamab naar verwachting met 50% afnemen ten opzichte van de  $C_{max}$  bij een mediane tijd (5<sup>e</sup> tot 95<sup>e</sup> percentiel) van 15 (7 tot 33) dagen na de  $T_{max}$  en zal de concentratie teclistamab met 97% afnemen ten opzichte van de  $C_{max}$  bij een mediane tijd van 69 (32 tot 163) dagen na de  $T_{max}$ .

Uit populatiefarmacokinetische analyse (gebaseerd op MajesTEC-1) bleek dat oplosbaar BCMA geen invloed had op de serumconcentraties van teclistamab.

### Speciale populaties

De farmacokinetiek van TECVAYLI is niet onderzocht bij pediatrische patiënten van 17 jaar en jonger.

De resultaten van de populatiefarmacokinetische analyses geven aan dat leeftijd (24 tot 84 jaar) en geslacht geen invloed hadden op de farmacokinetiek van teclistamab.

### *Nierinsufficiëntie*

Er is geen officieel onderzoek met TECVAYLI uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

De resultaten van populatiefarmacokinetische analyses geven aan dat lichte nierinsufficiëntie ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR)} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) of matige nierinsufficiëntie ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) de farmacokinetiek van teclistamab niet significant beïnvloedde. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen officieel onderzoek met TECVAYLI uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

De resultaten van populatiefarmacokinetische analyses geven aan dat lichte leverinsufficiëntie (totaal bilirubine  $> 1$  tot  $1,5$  keer de bovengrens van normaal (ULN) en aspartaataminotransferase (ASAT), of totaal bilirubine  $\leq$  ULN en ASAT  $>$  ULN) de farmacokinetiek van teclistamab niet significant beïnvloedde. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### Carcinogeniteit en mutageniteit

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om het carcinogene of genotoxische potentieel van teclistamab te bepalen.

### Reproductietoxicologie en vruchtbaarheid

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om de effecten van teclistamab op de reproductie en de foetale ontwikkeling te onderzoeken. In het 5 weken durende onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij cynomolgusapen waren er gedurende vijf weken geen noemenswaardige effecten in de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen bij intraveneuze doses tot  $30 \text{ mg/kg/week}$  (ongeveer 22 keer de maximale aanbevolen dosis voor de mens, gebaseerd op AUC-blootstelling).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

EDTA-dinatriumzoutdihydraat  
IJsazijn  
Polysorbaat 20 (E 432)  
Natriumacetaattrihydraat  
Sucrose  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende injectieflacon

18 maanden

## Bereide spuit

De bereide spuiten moeten onmiddellijk worden toegediend. Als onmiddellijke toediening niet mogelijk is, mag de bereide spuit niet langer dan 20 uur bij 2 °C - 8 °C of kamertemperatuur (15 °C - 30 °C) worden bewaard. Gooi na 20 uur weg indien niet gebruikt.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

3 ml oplossing voor injectie in een glazen type 1 injectieflacon met een elastomeren sluiting en een aluminium afdichting met een flip-off dop die 30 mg teclistamab (10 mg/ml) bevat.

Verpakking met 1 injectieflacon.

1,7 ml oplossing voor injectie in een glazen injectieflacon type 1 met een elastomeren sluiting en een aluminium afdichting met een flip-off dop die 153 mg teclistamab (90 mg/ml) bevat.

Verpakking met 1 injectieflacon.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het is van groot belang dat de in deze rubriek gegeven aanwijzingen voor de bereiding en toediening strikt worden opgevolgd om mogelijke doseringsfouten met injectieflacons met TECVAYLI 10 mg/ml en TECVAYLI 90 mg/ml tot een minimum te beperken.

TECVAYLI mag alleen door middel van een subcutane injectie worden toegediend. Dien TECVAYLI niet intraveneus toe.

TECVAYLI moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met toereikend opgeleid medisch personeel en geschikte medische apparatuur om ernstige reacties, waaronder het 'cytokine release'-syndroom, te behandelen (zie rubriek 4.4).

Injectieflacons met TECVAYLI 10 mg/ml en TECVAYLI 90 mg/ml zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

TECVAYLI-injectieflacons van verschillende concentraties mogen niet worden gecombineerd om de onderhoudsdosis te bereiken.

Voor de bereiding en toediening van TECVAYLI moet een aseptische werkwijze worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### *Bereiding van TECVAYLI*

- Controleer de voorgeschreven dosis voor elke TECVAYLI-injectie. Gebruik de onderstaande tabellen voor bereiding van de TECVAYLI-injectie om fouten tot een minimum te beperken.
  - Gebruik tabel 9 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor opstartdosis 1 met de injectieflacon met TECVAYLI 10 mg/ml.

**Tabel 9: Injectievolumes van TECVAYLI (10 mg/ml) voor opstartdosis 1 (0,06 mg/kg)**

<b>Opstartdosis 1 (0,06 mg/kg)</b>	<b>Lichaamsgewicht (kg)</b>	<b>Totale dosis (mg)</b>	<b>Injectievolume (ml)</b>	<b>Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 3 ml)</b>
	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	

- Gebruik tabel 10 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor opstartdosis 2 met de injectieflacon met TECVAYLI 10 mg/ml.

**Tabel 10: Injectievolumes van TECVAYLI (10 mg/ml) voor opstartdosis 2 (0,3 mg/kg)**

<b>Opstartdosis 2 (0,3 mg/kg)</b>	<b>Lichaamsgewicht (kg)</b>	<b>Totale dosis (mg)</b>	<b>Injectievolume (ml)</b>	<b>Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 3 ml)</b>
	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	

- Gebruik tabel 11 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor de onderhoudsdosis met de injectieflacon met TECVAYLI 90 mg/ml.

**Tabel 11: Injectievolumes van TECVAYLI (90 mg/ml) voor onderhoudsdosis (1,5 mg/kg)**

<b>Onderhouds dosis (1,5 mg/kg)</b>	<b>Lichaamsgewicht (kg)</b>	<b>Totale dosis (mg)</b>	<b>Injectievolume (ml)</b>	<b>Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 1,7 ml)</b>
	35-39	56	0,62	1
	40-44	63	0,70	1
	45-49	70	0,78	1
	50-59	82	0,91	1
	60-69	99	1,1	1
	70-79	108	1,2	1
	80-89	126	1,4	1
	90-99	144	1,6	1
	100-109	153	1,7	1
	110-119	171	1,9	2
	120-129	189	2,1	2
	130-139	198	2,2	2
	140-149	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

- Haal de juiste TECVAYLI-injectieflacon uit de gekoelde opslag (2 °C - 8 °C) en breng deze indien nodig gedurende ten minste 15 minuten op omgevingstemperatuur (15 °C - 30 °C). Verwarm TECVAYLI niet op een andere manier.
- Draai de injectieflacon, na het bereiken van de omgevingstemperatuur, ongeveer 10 seconden voorzichtig rond om te mengen. Niet schudden.
- Zuig het vereiste TECVAYLI-injectievolume met behulp van een overloopnaald op uit de injectieflacon(s) in een injectiespuit van de juiste grootte.
  - Elk injectievolume mag niet meer dan 2,0 ml bedragen. Verdeel doses waarvoor meer dan 2,0 ml nodig is gelijkmatig over meerdere spuiten.
- TECVAYLI is compatibel met injectienaalden van roestvrij staal en injectiespuiten van polypropyleen en polycarbonaat.
- Vervang de overloopnaald door een injectienaald van de juiste grootte.
- Inspecteer TECVAYLI vóór toediening visueel op vaste deeltjes en verkleuring. Niet gebruiken als de oplossing verkleurd of troebel is of vreemde deeltjes bevat.
  - TECVAYLI oplossing voor injectie is kleurloos tot lichtgeel.

#### *Toediening van TECVAYLI*

- Injecteer het benodigde TECVAYLI-volume in het subcutane weefsel van de buik (injectieplaats van voorkeur). TECVAYLI kan ook op andere plaatsen in het subcutane weefsel worden geïnjecteerd (bijvoorbeeld in de dij). Als er meerdere injecties nodig zijn, moeten de TECVAYLI-injecties op minimaal 2 cm van elkaar worden gezet.
- Niet injecteren in tatoeages, littekens of gebieden waar de huid rood, gekneusd, gevoelig, hard of niet intact is.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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



**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

16/08/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.