

▼ 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 incidensen 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

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 subkutant.

^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)	<p>Grad 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur ≥ 38 °C^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Utsett TECVAYLI til bivirkning opphører. • Se tabell 4 for behandling av cytokinfrigjøringsyndrom. • Administrer legemidler til forbehandling før neste dose av TECVAYLI.
	<p>Grad 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur ≥ 38 °C^b med enten: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotensjon som responderer på væsketilførsel og ikke krever vasopressorer, eller • Behov for oksygen via nesekateter med lav luftstrøm^c eller innblåsing <p>Grad 3 (varighet: under 48 timer)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur ≥ 38 °C^b med enten: <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • Utsett TECVAYLI til bivirkning opphører. • Se tabell 4 for behandling av cytokinfrigjøringsyndrom. • 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.
	<p>Grad 3 (tilbakefall eller varighet: over 48 timer)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur ≥ 38 °C^b med enten: <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer behandling med TECVAYLI permanent. • Se tabell 4 for behandling av cytokinfrigjøringsyndrom.
	<p>Grad 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur ≥ 38 °C^b med enten: <ul style="list-style-type: none"> • 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) 	

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitets-syndrom (ICANS) ^d (se pkt. 4.4)	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> • Utsett TECVAYLI til bivirkning opphører. • Se tabell 5 for behandling av immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom.
	Grad 2 Grad 3 (første forekomst)	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer behandling med TECVAYLI permanent. • Se tabell 5 for behandling av immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom.
Infeksjoner (se pkt. 4.4)	Alle grader	<ul style="list-style-type: none"> • Bruk ikke doseringsplan for opptrapping av TECVAYLI hos pasienter med aktiv infeksjon. Doseringsplan for opptrapping av TECVAYLI kan brukes etter opphør av aktiv infeksjon.
	Grad 3 Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Utsett påfølgende vedlikeholdsdoser med TECVAYLI (dvs. doser administrert etter doseringsplan for opptrapping av TECVAYLI) til infeksjon bedres til grad 2 eller bedre.
Hematologisk toksisitet (se pkt. 4.4 og 4.8)	Absolutt nøytrofilitall under $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Utsett TECVAYLI til absolutt nøytrofilitall er $0,5 \times 10^9/l$ eller høyere.
	Febril nøytropeni	<ul style="list-style-type: none"> • Utsett TECVAYLI til absolutt nøytrofilitall er $1,0 \times 10^9/l$ eller høyere, og feber opphører.
	Hemoglobin under 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke TECVAYLI i den pediatrike 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.

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

Cytokinfrigjøringsyndrom, 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 ≥ 38 °C ^c	Kan vurderes	Ikke relevant
Grad 2	Temperatur ≥ 38 °C ^c med enten: <ul style="list-style-type: none"> • 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 ≥ 38 °C ^c med enten: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotensjon som krever én vasopressor med eller uten vasopressin, eller • Behov for oksygen via nesekateter med høy luftstrøm^d, ansiktsmaske, ikke-rebreathe-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 ≥ 38 °C ^c med enten: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotensjon som krever flere vasopressorer (unntatt vasopressin), eller • Behov for oksygen via positivt trykk (f.eks. kontinuerlig positivt luftrykk [CPAP], to-nivå positivt luftrykk [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

Alvorlig eller livstruende nevrologisk toksisitet, inkludert immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) kan oppstå 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 nevrotoksisitetssyndrom (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. Forsett med deksametason til bedring til grad 1 eller bedre, deretter nedtrapping.
		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.	
		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: <ul style="list-style-type: none"> • ethvert klinisk krampeanfall, fokalt 	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.

	<p>eller generalisert, som opphører raskt, eller</p> <ul style="list-style-type: none"> ikke-konvulsive anfall på elektroencefalogram (EEG) som opphører ved intervensjon, eller <p>økt intrakranielt trykk: Fokalt/lokalt ødem på nevroskanning^c.</p>	<p>Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse. Vurder nevrologisk konsultasjon og andre spesialister for videre utredning, etter behov.</p>	
Grad 4	<p>ICE-skår 0^b</p> <p>Eller nedsatt bevissthetsnivå^c enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> pasient som ikke kan vekkes eller som krever kraftige eller gjentatte berøringsstimuli for å våkne, eller stupor eller koma, eller <p>krampeanfall^c, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> livstruende, langvarig krampeanfall (> 5 minutter), eller gjentatte kliniske eller elektriske krampeanfall uten at baseline nås mellom anfallene, eller <p>motoriske funn^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> dyp fokal motorisk svakhet, slik som hemiparese eller paraparese, eller <p>økt intrakranielt trykk/cerebralt ødem^c, med tegn/symptomer som:</p> <ul style="list-style-type: none"> diffust cerebralt ødem på nevroskanning, eller decerebral eller dekortikal posisjon, eller kranienerve VI-lammelse, eller papillødem, eller cushings triade 	<p>Administrer tocilizumab som angitt i tabell 4 for behandling av CRS.</p> <p>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.</p>	<p>Som ovenfor, eller vurder administrasjon av metylprednisolon 1000 mg daglig intravenøst i 3 dager; hvis bedring, behandles som ovenfor.</p>
		<p>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.</p>	

^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).

Immunglobulinnivåer skal overvåkes under behandling med TECVAYLI. Intravenøs eller subkutan immunglobulinbehandling 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 immunglobulinerstatning.

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-enzymene. 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 %), cytokinfrigjøringsyndrom (72 %), nøytropeni (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 %), cytokinfrigjøringsyndrom (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 nøytropeni (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

Organklassesystem	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	Cytokinfrigjøringsyndrom	Svært vanlige	119 (72 %)	1 (0,6 %)
	Hypogammaglobulinemi ⁶	Svært vanlige	123 (75 %)	3 (1,8 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede 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, moraksellapneumoni, pneumokokkpneumoni, pseudomonaspneumoni, respiratorisk syncytialviruspneumoni, stafylokokkpneumoni og pneumoni viral.
- ² Sepsis omfatter bakteremi, meningokokksepsis, nøytrophen 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, hematom, hematuri, hemoperitoneum, hemoroideblødning, nedre gastrointestinallblødning, melena, munnblødning og subduralt hematom.
- 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, hematom 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

Cytokinfrigjøringsyndrom

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 opptrappingsdose 1 (44 %), opptrappingsdose 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

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 ble rapportert hos 3 % av pasientene som fikk TECVAYLI i anbefalt dose. De hyppigst rapporterte kliniske manifestasjonene av ICANS var forvirringstilstand (1,2 %) og dysgrafi (1,2 %). Nevrologisk toksisitet kan oppstå samtidig med CRS, etter opphør av CRS eller i fravær av CRS. Syv av ni ICANS-hendelser (78 %) forekom samtidig med CRS (under eller innen 7 dager etter opphør av CRS). Median tid til ICANS oppsto var 4 (variasjonsbredde: 2 til 5) dager etter forrige dose, med en median varighet på 3 (variasjonsbredde: 1 til 20) dager.

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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

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 bindingssteder 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 granzzymer 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 overvåkning 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 subkutant annenhver uke.

Pediatrik 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 pediatrike populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik 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 ml/minutt/1,73 m² ≤ estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) < 90 ml/minutt/1,73 m²) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (30 ml/minutt/1,73 m² ≤ eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m²) 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 ≤ 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 mutagenitet

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 Hjelpetoffer

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 cytokinfrigjøringsyndrom (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)

	Kroppsvekt (kg)	Total dose (mg)	Injeksjonsvolum (ml)	Antall hetteglass (1 hetteglass = 3 ml)
Opptrappings- dose 1 (0,06 mg/kg)	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

08/2023

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