

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TECVAYLI 10 mg/ml Injektionslösung
TECVAYLI 90 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

TECVAYLI 10 mg/ml Injektionslösung
Eine 3-ml-Durchstechflasche enthält 30 mg Teclistamab (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml Injektionslösung
Eine 1,7-ml-Durchstechflasche enthält 153 mg Teclistamab (90 mg/ml).

Teclistamab ist ein humanisierter bispezifischer, gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) und die CD3-Rezeptoren gerichteter Immunglobulin-G4-Prolin, Alanin, Alanin (IgG4-PAA)-Antikörper, der in einer Säugetierzelllinie (Chinese Hamster Ovary [CHO]) mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Die Lösung ist farblos bis hellgelb, mit einem pH-Wert von 5,2 und einer Osmolarität von etwa 296 mOsm/l (10 mg/ml Injektionslösung) und etwa 357 mOsm/l (90 mg/ml Injektionslösung).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TECVAYLI wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit TECVAYLI soll von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms eingeleitet und überwacht werden.

TECVAYLI soll von Ärzten mit entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal und mit geeigneter medizinischer Ausrüstung angewendet werden, um schwere Reaktionen, einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS), zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Vor jeder Dosis von TECVAYLI sind im Rahmen des Step-up Dosierungsschemas (siehe unten) Arzneimittel zur Vorbehandlung anzuwenden.

Das TECVAYLI Step-up Dosierungsschema darf nicht bei Patienten mit aktiver Infektion angewendet werden (siehe Tabelle 3 und Abschnitt 4.4).

Empfohlenes Dosierungsschema

Das empfohlene Dosierungsschema für TECVAYLI ist in Tabelle 1 aufgeführt. Die empfohlene Dosis von TECVAYLI beträgt 1,5 mg/kg durch subkutane (s.c.) Injektion pro Woche nach einer stufenweisen Erhöhung der Dosis von 0,06 mg/kg auf 0,3 mg/kg und schließlich auf 1,5 mg/kg. Bei Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten ein vollständiges oder besseres Ansprechen zeigen, kann eine reduzierte Dosierungshäufigkeit von 1,5 mg/kg s.c. alle zwei Wochen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung mit TECVAYLI soll gemäß dem Step-up Dosierungsschema in Tabelle 1 eingeleitet werden, um das Risiko für das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und dessen Schweregrad zu verringern. Aufgrund des Risikos für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom sollen die Patienten angewiesen werden, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben und sie sollen im Rahmen des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas in einem Zeitraum von 48 Stunden nach Anwendung einer jeden Dosis auf Anzeichen und Symptome täglich überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nichteinhaltung der empfohlenen Dosen oder des empfohlenen Dosierungsschemas bei der Einleitung der Therapie oder bei der Wiederaufnahme der Therapie nach Dosisverzögerungen kann zu einer erhöhten Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen führen, die mit dem Wirkmechanismus zusammenhängen, insbesondere dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1: TECVAYLI Dosierungsschema

Dosierungsschema	Tag	Dosis^a	
Alle Patienten			
Step-up Dosierungsschema^b	Tag 1	Step-up Dosis 1	0,06 mg/kg s.c. Einzeldosis
	Tag 3 ^c	Step-up Dosis 2	0,3 mg/kg s.c. Einzeldosis
	Tag 5 ^d	Erste Erhaltungsdosis	1,5 mg/kg s.c. Einzeldosis
Wöchentliches Dosierungsschema^b	Eine Woche nach der ersten Erhaltungsdosis und danach wöchentlich ^e	Nachfolgende Erhaltungsdosen	1,5 mg/kg s.c. einmal wöchentlich
Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten ein vollständiges oder besseres Ansprechen zeigen			
Zweiwöchentliches (alle zwei Wochen) Dosierungsschema^b	Eine Reduzierung der Dosierungshäufigkeit auf 1,5 mg/kg s.c. alle zwei Wochen in Betracht ziehen		

^a Die Dosis basiert auf dem tatsächlichen Körpergewicht und darf nur subkutan angewendet werden.

^b Siehe Tabelle 2 für Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit TECVAYLI nach verzögerter Anwendung.

^c Die Step-up Dosis 2 kann zwischen zwei und sieben Tagen nach der Step-up Dosis 1 angewendet werden.

^d Die erste Erhaltungsdosis kann zwischen zwei und sieben Tagen nach der Step-up Dosis 2 angewendet werden. Dies ist die erste vollständige Erhaltungsdosis (1,5 mg/kg).

^e Halten Sie einen Mindestabstand von fünf Tagen zwischen den wöchentlichen Erhaltungsdosen ein.

Dauer der Behandlung

Die Patienten sollen so lange mit TECVAYLI behandelt werden, bis es zu einer Krankheitsprogression oder zu einer inakzeptablen Toxizität kommt.

Arzneimittel zur Vorbehandlung

Die folgenden Arzneimittel zur Vorbehandlung müssen 1 bis 3 Stunden vor jeder Dosis des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas (siehe Tabelle 1) angewendet werden, um das Risiko für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

- Kortikosteroid (orales oder intravenöses Dexamethason 16 mg)
- Antihistaminikum (orales oder intravenöses Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)
- Antipyretika (orales oder intravenöses Paracetamol 650 bis 1 000 mg oder Äquivalent)

Die Anwendung von Arzneimitteln zur Vorbehandlung kann auch vor der Anwendung nachfolgender Dosen von TECVAYLI bei den folgenden Patienten erforderlich sein:

- Patienten, die im Rahmen des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas aufgrund von Dosisverzögerungen (Tabelle 2) die Dosis wiederholen, oder
- Patienten, bei denen nach der vorangegangenen Dosis ein CRS aufgetreten ist (Tabelle 3).

Prävention einer Herpes-zoster-Virusreaktivierung

Vor Beginn der Behandlung mit TECVAYLI soll eine antivirale Prophylaxe zur Prävention einer Herpes-zoster-Virusreaktivierung gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien in Betracht gezogen werden.

Wiederaufnahme der TECVAYLI Therapie nach Dosisverzögerung

Wenn eine Dosis von TECVAYLI verspätet angewendet wird, soll die Therapie gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 wieder aufgenommen werden und die Anwendung von TECVAYLI soll dem Dosierungsschema entsprechend fortgesetzt werden (siehe Tabelle 1). Arzneimittel zur Vorbehandlung sollen gemäß den Angaben in Tabelle 2 angewendet werden. Die Patienten sollen entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 2: Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit TECVAYLI nach verzögerter Anwendung

Letzte angewendete Dosis	Dauer der Verzögerung seit der letzten angewendeten Dosis	Maßnahme
Step-up Dosis 1	Mehr als 7 Tage	Wiederaufnahme des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas mit Step-up Dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Step-up Dosis 2	8 Tage bis 28 Tage	Wiederholung von Step-up Dosis 2 (0,3 mg/kg) ^a und Fortsetzung des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas.
	Mehr als 28 Tage	Wiederaufnahme des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas mit Step-up Dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .

Tabelle 2: Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit TECVAYLI nach verzögerter Anwendung

Letzte angewendete Dosis	Dauer der Verzögerung seit der letzten angewendeten Dosis	Maßnahme
Alle Erhaltungsdosen	8 Tage bis 28 Tage	Fortsetzung der TECVAYLI Anwendung mit der letzten Erhaltungsdosis und gemäß Dosierungsschema.
	Mehr als 28 Tage	Wiederaufnahme des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas mit Step-up Dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .

^a Vor der Anwendung von TECVAYLI sollen Arzneimittel zur Vorbehandlung angewendet und die Patienten entsprechend überwacht werden.

Änderungen der Dosis

Die Behandlung mit TECVAYLI soll gemäß dem Step-up Dosierungsschema in Tabelle 1 eingeleitet werden.

Eine Verringerung der Dosis von TECVAYLI wird nicht empfohlen.

Zur Behandlung von Toxizitäten im Zusammenhang mit TECVAYLI können Dosisverzögerungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4). Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit TECVAYLI nach verzögerter Anwendung sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Empfohlene Maßnahmen bei Nebenwirkungen nach der Anwendung von TECVAYLI sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Empfohlene Maßnahmen bei Nebenwirkungen nach der Anwendung von TECVAYLI

Nebenwirkungen	Grad	Maßnahmen
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^a (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1 • Temperatur ≥ 38 °C ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von TECVAYLI bis zum Abklingen der Nebenwirkung. • Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms siehe Tabelle 4. • Anwendung von Arzneimitteln zur Vorbehandlung vor der nächsten Anwendung von TECVAYLI.

Tabelle 3: Empfohlene Maßnahmen bei Nebenwirkungen nach der Anwendung von TECVAYLI

Nebenwirkungen	Grad	Maßnahmen
	<p>Grad 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die auf Flüssigkeitszufuhr anspricht und keine Vasopressoren erfordert, oder • Sauerstoffbedarf über Low-Flow-Nasenkannüle^e oder Blow-by <p>Grad 3 (Dauer: weniger als 48 Stunden)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, oder • Sauerstoffbedarf über High-Flow-Nasenkannüle^e, eine Sauerstoffmaske, eine Maske ohne Rückatmung oder eine Venturi-Maske <p>Grad 3 (Wiederkehrend oder Dauer von mehr als 48 Stunden)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, oder • Sauerstoffbedarf über High-Flow-Nasenkannüle^e, eine Sauerstoffmaske, eine Maske ohne Rückatmung oder eine Venturi-Maske <p>Grad 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die mehrere Vasopressoren (außer Vasopressin) erfordert, oder • Sauerstoffbedarf bei positivem Druck (z. B. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck [CPAP], bilevel positiver Atemwegsdruck [BiPAP], Intubation und mechanische Beatmung). 	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von TECVAYLI bis zum Abklingen der Nebenwirkung. • Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms siehe Tabelle 4. • Anwendung von Arzneimitteln zur Vorbehandlung vor der nächsten Anwendung von TECVAYLI. • Tägliche Überwachung des Patienten in einem Zeitraum von 48 Stunden nach der nächsten Anwendung von TECVAYLI. Anweisung des Patienten, während der täglichen Überwachung in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben. • Dauerhaftes Absetzen der Therapie mit TECVAYLI. • Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms siehe Tabelle 4.
Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity)	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von TECVAYLI bis zum Abklingen der Nebenwirkung. • Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms siehe Tabelle 5.

Tabelle 3: Empfohlene Maßnahmen bei Nebenwirkungen nach der Anwendung von TECVAYLI

Nebenwirkungen	Grad	Maßnahmen
Syndrome, ICANS) ^d (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 2 Grad 3 (Erstes Auftreten)	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von TECVAYLI bis zum Abklingen der Nebenwirkung. • Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms siehe Tabelle 5. • Tägliche Überwachung des Patienten über einen Zeitraum von 48 Stunden nach der nächsten Anwendung von TECVAYLI. Anweisung des Patienten, während der täglichen Überwachung in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben.
	Grad 3 (wiederkehrend) Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Dauerhaftes Absetzen der Therapie mit TECVAYLI. • Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms siehe Tabelle 5.
Infektionen (siehe Abschnitt 4.4)	Alle Grade	<ul style="list-style-type: none"> • Das TECVAYLI Step-up Dosierungsschema darf nicht bei Patienten mit aktiver Infektion angewendet werden. Das TECVAYLI Step-up Dosierungsschema kann nach Abklingen der aktiven Infektion wiederaufgenommen werden.
	Grad 3 Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen der nachfolgenden Erhaltungsdosen von TECVAYLI (d. h. Dosen, die nach dem TECVAYLI Step-up Dosierungsschema angewendet werden) bis die Infektion auf Grad 2 oder weniger zurückgeht.
Hämatologische Toxizitäten (siehe	Absolute Neutrophilenzahl weniger als $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von TECVAYLI bis die absolute Neutrophilenzahl $0,5 \times 10^9/l$ oder mehr beträgt.

Tabelle 3: Empfohlene Maßnahmen bei Nebenwirkungen nach der Anwendung von TECVAYLI

Nebenwirkungen	Grad	Maßnahmen
Abschnitte 4.4 und 4.8)	Febrile Neutropenie	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von TECVAYLI bis die absolute Neutrophilenzahl $1,0 \times 10^9/l$ oder mehr beträgt und das Fieber zurückgeht.
	Hämoglobin unter 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von TECVAYLI bis das Hämoglobin 8 g/dl oder mehr beträgt.
	Thrombozytenzahl unter 25 000/ μ l Thrombozytenzahl zwischen 25 000/ μ l und 50 000/ μ l mit Blutungen	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von TECVAYLI bis die Thrombozytenzahl 25 000/μl oder mehr beträgt und keine Anzeichen von Blutungen vorliegen.
Sonstige Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) ^e	Grad 3 Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von TECVAYLI bis die Nebenwirkung auf Grad 2 oder weniger zurückgeht.

^a Basierend auf der Einstufung der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) für CRS (Lee et al. 2019).

^b Zurückzuführen auf CRS. Fieber muss nicht immer gleichzeitig mit Hypotonie oder Hypoxie auftreten, da es durch Maßnahmen wie fiebersenkende Mittel oder eine Antizytokintherapie (z. B. Tocilizumab oder Kortikosteroide) maskiert werden kann.

^c Low-Flow-Nasenkannüle mit einem Durchfluss von ≤ 6 l/min und High-Flow-Nasenkannüle mit einem Durchfluss von >6 l/min.

^d Basierend auf der Einstufung der ASTCT für ICANS.

^e Basierend auf National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Version 4.03.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es gibt kein relevantes Anwendungsgebiet zur Behandlung des multiplen Myeloms mit TECVAYLI bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

TECVAYLI ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS)

Bei Patienten, die TECVAYLI erhalten, kann ein Zytokin-Freisetzungssyndrom, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Reaktionen, auftreten.

Klinische Anzeichen und Symptome eines CRS können u. a. Fieber, Hypoxie, Schüttelfrost, Hypotonie, Tachykardie, Kopfschmerzen und erhöhte Leberenzyme sein. Zu den potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen eines CRS gehören kardiale Dysfunktion, akutes Atemnotsyndrom im Erwachsenenalter, neurologische Toxizität, Nieren- und/oder Leberversagen und disseminierte intravasale Gerinnung (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC).

Die Behandlung mit TECVAYLI soll gemäß dem Step-up Dosierungsschema eingeleitet werden, um das Risiko für ein CRS zu verringern. Vor jeder Dosis im Rahmen des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas sollen Arzneimittel zur Vorbehandlung (Kortikosteroide, Antihistaminika und Antipyretika) angewendet werden, um das Risiko für ein CRS zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Die folgenden Patienten sollen angewiesen werden, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben und sie sollen über einen Zeitraum von 48 Stunden täglich überwacht werden:

- Wenn der Patient eine beliebige Dosis im Rahmen des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas erhalten hat (auf Anzeichen und Symptome eines CRS).
- Wenn der Patient nach einem CRS Grad 2 oder höher erneut TECVAYLI erhalten hat.

Bei Patienten, bei denen nach der letzten Dosis ein CRS auftritt, sollen vor der nächsten Dosis von TECVAYLI Arzneimittel zur Vorbehandlung angewendet werden.

Die Patienten sind anzuweisen, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen eines CRS einen Arzt aufzusuchen. Bei den ersten Anzeichen eines CRS müssen die Patienten sofort in Hinblick auf eine stationäre Krankenhausaufnahme beurteilt werden. Je nach Schweregrad soll eine Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen, Tocilizumab und/oder Kortikosteroiden eingeleitet werden, wie in Tabelle 4 unten angegeben. Die Anwendung myeloischer Wachstumsfaktoren, insbesondere des Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor, GM-CSF), kann CRS-Symptome verschlechtern und ist während des Auftretens eines CRS zu vermeiden. Die Behandlung mit TECVAYLI soll bis zum Abklingen des CRS, wie in Tabelle 3 angegeben, ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms

Ein CRS soll anhand des klinischen Erscheinungsbildes identifiziert werden. Die Patienten sollen auf andere Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie untersucht und behandelt werden.

Bei Verdacht auf ein CRS ist TECVAYLI bis zum Abklingen der Nebenwirkung auszusetzen (siehe Tabelle 3). Ein CRS soll gemäß den Empfehlungen in Tabelle 4 behandelt werden. Je nach Bedarf sind unterstützende Maßnahmen zur Behandlung des CRS (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Antipyretika, intravenöse Flüssigkeitszufuhr, Vasopressoren, zusätzliche Sauerstoffgabe) zu ergreifen. Laboruntersuchungen zur Überwachung in Hinblick auf eine disseminierte intravasale Gerinnung

(DIC) sowie der hämatologischen Parameter und der Lungen-, Herz-, Nieren- und Leberfunktion sollen in Betracht gezogen werden.

Tabelle 4: Empfehlungen zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms mit Tocilizumab und Kortikosteroiden

Grad^c	Vorliegende Symptome	Tocilizumab^a	Kortikosteroide^b
Grad 1	Temperatur ≥ 38 °C ^c	Kann in Betracht gezogen werden	Nicht zutreffend
Grad 2	Temperatur ≥ 38 °C ^c mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die auf Flüssigkeitszufuhr anspricht und keine Vasopressoren erfordert, oder • Sauerstoffbedarf über Low-Flow-Nasenkanüle^d oder Blow-by 	Anwendung von Tocilizumab ^b 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg). Bei Bedarf Wiederholung der Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeitszufuhr oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht. Beschränkung auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden; insgesamt maximal 4 Dosen.	Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Anwendung von Tocilizumab keine Besserung eintritt, Anwendung von Methylprednisolon 1 mg/kg zweimal täglich intravenös oder Dexamethason 10 mg intravenös alle 6 Stunden. Fortsetzung der Anwendung von Kortikosteroiden, bis das Ereignis auf Grad 1 oder weniger abgeklungen ist; anschließend über 3 Tage ausschleichen.
Grad 3	Temperatur ≥ 38 °C ^c mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, oder • Sauerstoffbedarf über High-Flow-Nasenkanüle^d, eine Sauerstoffmaske, eine Maske ohne Rückatmung oder eine Venturi-Maske 	Anwendung von Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg). Bei Bedarf Wiederholung der Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeitszufuhr oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht. Beschränkung auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden; insgesamt maximal 4 Dosen.	Wenn keine Besserung eintritt, Anwendung von Methylprednisolon 1 mg/kg zweimal täglich intravenös oder Dexamethason 10 mg intravenös alle 6 Stunden. Fortsetzung der Anwendung von Kortikosteroiden, bis das Ereignis auf Grad 1 oder weniger abgeklungen ist; anschließend über 3 Tage ausschleichen.

Tabelle 4: Empfehlungen zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms mit Tocilizumab und Kortikosteroiden

Grad ^c	Vorliegende Symptome	Tocilizumab ^a	Kortikosteroide ^b
Grad 4	Temperatur ≥ 38 °C ^c mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die mehrere Vasopressoren (außer Vasopressin) erfordert, oder • Sauerstoffbedarf bei positivem Druck (z. B. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck [CPAP], bilevel positiver Atemwegsdruck [BiPAP], Intubation und mechanische Beatmung). 	Anwendung von Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg). Bei Bedarf Wiederholung der Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeitszufuhr oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht. Beschränkung auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden; insgesamt maximal 4 Dosen.	Wie oben oder nach ärztlichem Ermessen Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös für 3 Tage. Tritt keine Besserung ein oder verschlechtert sich der Zustand, alternative Immunsuppressiva ^b in Betracht ziehen.

^a Für Einzelheiten siehe die Fachinformation zu Tocilizumab.

^b Bei fehlendem Ansprechen des CRS gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien verfahren.

^c Auf CRS zurückzuführen. Fieber muss nicht immer gleichzeitig mit Hypotonie oder Hypoxie auftreten, da es durch Interventionen wie Antipyretika oder Antizytokintherapie (z. B. Tocilizumab oder Kortikosteroide) maskiert werden kann.

^d Low-Flow-Nasenkanüle mit einem Durchfluss von ≤ 6 l/min und High-Flow-Nasenkanüle mit einem Durchfluss von > 6 l/min.

^e Basierend auf der Einstufung der ASTCT für CRS (Lee et al. 2019).

Neurologische Toxizitäten, einschließlich ICANS

Nach der Behandlung mit TECVAYLI traten schwerwiegende oder lebensbedrohliche neurologische Toxizitäten, einschließlich des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS), auf.

Die Patienten sollen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome neurologischer Toxizitäten überwacht und umgehend behandelt werden.

Die Patienten sind anzuweisen, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer neurologischen Toxizität einen Arzt aufzusuchen. Bei den ersten Anzeichen einer neurologischen Toxizität, einschließlich ICANS, sollen die Patienten sofort beurteilt und entsprechend dem Schweregrad behandelt werden. Patienten, bei denen ein ICANS Grad 2 oder höher oder bei denen das erste Auftreten eines ICANS Grad 3 mit der vorherigen Dosis von TECVAYLI auftritt, sollen angewiesen werden, sich in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufzuhalten und sie sollen über einen Zeitraum von 48 Stunden täglich auf Anzeichen und Symptome überwacht werden.

Bei einem ICANS und anderen neurologischen Toxizitäten soll die Behandlung mit TECVAYLI, wie in Tabelle 3 angegeben, ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Aufgrund des Potenzials für das Auftreten eines ICANS sollen die Patienten darauf hingewiesen werden, während des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas und in den 48 Stunden nach Beendigung des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas sowie beim erstmaligen Auftreten neurologischer Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine schweren Maschinen zu bedienen.

Behandlung neurologischer Toxizitäten

Bei den ersten Anzeichen einer neurologischen Toxizität, einschließlich eines ICANS, muss eine neurologische Beurteilung in Betracht gezogen werden. Andere Ursachen für neurologische Symptome sollen ausgeschlossen werden. TECVAYLI ist bis zum Abklingen der Nebenwirkung auszusetzen (siehe Tabelle 3). Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten müssen eine intensivmedizinische Versorgung und unterstützende Maßnahmen bereitgestellt werden. Die allgemeine Behandlung bei neurologischer Toxizität (z. B. ICANS mit oder ohne gleichzeitigem CRS) ist in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Leitlinien für die Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS)

Grad	Vorliegende Symptome ^a	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Grad 1	ICE-Score 7-9 ^b oder getrübler Bewusstseinszustand ^c : wacht spontan auf	Behandlung des CRS gemäß Tabelle 4.	Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. neurologische Konsultation und Beurteilung nach ärztlichem Ermessen.
		Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. neurologische Konsultation und Beurteilung nach ärztlichem Ermessen.	
		Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen.	
Grad 2	ICE-Score 3-6 ^b oder getrübler Bewusstseinszustand ^c : wacht auf Ansprache auf	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 4 zur Behandlung des CRS. Tritt nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung ein, Anwendung von Dexamethason ^d 10 mg alle 6 Stunden intravenös, sofern nicht bereits andere Kortikosteroide angewendet werden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.	Anwendung von Dexamethason ^d 10 mg intravenös alle 6 Stunden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.
		Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen. Bei Bedarf Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten für weitere Beurteilung in Betracht ziehen.	

Tabelle 5: Leitlinien für die Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS)

Grad	Vorliegende Symptome ^a	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Grad 3	ICE-Score 0-2 ^b oder getrübler Bewusstseinszustand ^c : erwacht nur bei taktiler Reizung Krampfanfälle ^c , entweder: <ul style="list-style-type: none"> • jeglicher klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder • nicht-convulsive Anfälle auf dem Elektroenzephalogramm (EEG), die bei Intervention abklingen, oder erhöhter Hirndruck: fokale/lokale Ödeme in der Neurobildgebung ^c .	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 4 zur Behandlung des CRS. Zusätzlich mit der ersten Dosis Tocilizumab Anwendung von Dexamethason ^d 10 mg intravenös und Wiederholung der Dosis alle 6 Stunden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.	Anwendung von Dexamethason ^d 10 mg intravenös alle 6 Stunden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.
		Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen. Bei Bedarf Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten für weitere Beurteilung in Betracht ziehen.	
Grad 4	ICE-Score 0 ^b oder getrübler Bewusstseinszustand, entweder: <ul style="list-style-type: none"> • der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile 	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 4 zur Behandlung des CRS. Wie oben oder ggf. Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös mit der ersten Dosis von Tocilizumab und Fortsetzung der intravenösen Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös für 2 oder mehr Tage.	Wie oben oder ggf. Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös für 3 oder mehr Tage; bei Besserung Behandlung wie oben.

Tabelle 5: Leitlinien für die Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS)

Grad	Vorliegende Symptome ^a	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
	<p>Reize, um zu erwachen, oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stupor oder Koma, oder <p>Krampfanfälle^c, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lebensbedrohlicher länger anhaltender Krampfanfall (> 5 Minuten) oder • sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand oder <p>motorische Befunde^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese oder <p>erhöhter Hirndruck/Hirnödem^c, mit Anzeichen/Symptomen wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffuses Hirnödem in der Neurobildgebung oder • dezerebrale oder dekortikale Körperhaltung oder • Lähmung des VI. Hirnnervs oder • Papillenödem, oder • Cushing-Triade 	<p>Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen. Bei Bedarf Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten für weitere Beurteilung in Betracht ziehen. Bei erhöhtem Hirndruck/Hirnödem gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien verfahren.</p>	

^a Die Behandlung richtet sich nach dem schwerwiegendsten Ereignis, das nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist.

^b Ist der Patient aufweckbar und fähig, das Assessment der Immuneffektorzell-assoziierten Enzephalopathie (ICE) durchzuführen, Folgendes beurteilen: **Orientierung** (Orientierung bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); **Benennen** (3 Objekte benennen, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); **Befolgen von Aufforderungen** (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie Ihre Zunge heraus“ = 1 Punkt); **Schreibfähigkeit** (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt); **Aufmerksamkeit** (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht aufweckbar und nicht imstande ist, das ICE-Assessment durchzuführen (ICANS Grad 4) = 0 Punkte.

^c Auf keine andere Ursache zurückzuführen.

^d Alle Angaben zur Anwendung von Dexamethason beziehen sich auf Dexamethason oder ein Äquivalent.

Infektionen

Bei Patienten, die TECVAYLI erhielten, wurden schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Während der Therapie mit TECVAYLI traten neue oder reaktivierte Virusinfektionen auf. Eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) ist auch während der Therapie mit TECVAYLI aufgetreten.

Die Patienten sollen vor und während der Behandlung mit TECVAYLI auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische Antibiotika sollen entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien gegeben werden.

Das TECVAYLI Step-up Dosierungsschema darf nicht bei Patienten mit aktiver Infektion angewendet werden. Bezüglich der nachfolgenden Dosen soll die Behandlung mit TECVAYLI, wie in Tabelle 3 angegeben, ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatitis-B-Virus Reaktivierung

Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, kann eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) auftreten, die in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führen kann.

Patienten, bei denen eine positive HBV-Serologie nachgewiesen wurde, sollen während der Behandlung mit TECVAYLI und mindestens sechs Monate lang nach Beendigung der Behandlung mit TECVAYLI auf klinische und labortechnische Anzeichen einer HBV-Reaktivierung überwacht werden.

Bei Patienten, bei denen es während der Behandlung mit TECVAYLI zu einer HBV-Reaktivierung kommt, soll die Behandlung mit TECVAYLI wie in Tabelle 3 angegeben ausgesetzt und gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien verfahren werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die TECVAYLI erhalten, wurde Hypogammaglobulinämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Der Immunglobulinspiegel soll während der Behandlung mit TECVAYLI überwacht werden. Bei 39 % der Patienten wurde zur Behandlung der Hypogammaglobulinämie eine intravenöse oder subkutane Immunglobulintherapie eingesetzt. Die Patienten sollen gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien behandelt werden, dazu gehören u. a. Infektionsschutzmaßnahmen, antibiotische oder antivirale Prophylaxe und Anwendung einer Immunglobulinersatztherapie.

Impfstoffe

Die Immunreaktion auf Impfstoffe kann bei der Anwendung von TECVAYLI verringert sein.

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit TECVAYLI wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendvirusimpfstoffen wird für mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und mindestens 4 Wochen nach der Behandlung nicht empfohlen.

Neutropenie

Bei Patienten, die TECVAYLI erhielten, wurden Neutropenie und febrile Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Das große Blutbild soll zu Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden. Es sollen unterstützenden Maßnahmen gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien eingeleitet werden.

Patienten mit Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden.

Die Behandlung mit TECVAYLI soll, wie in Tabelle 3 angegeben, ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit TECVAYLI durchgeführt.

Die anfängliche Freisetzung von Zytokinen im Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung mit TECVAYLI könnte CYP450-Enzyme unterdrücken. Das höchste Risiko für Wechselwirkungen ist zu Beginn des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas bis 7 Tage nach der ersten Erhaltungsdosis oder während eines CRS-Ereignisses zu erwarten. Während dieses Zeitraums sollen Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate mit einem engen therapeutischen Index erhalten, auf Toxizität oder Arzneimittelakkumulation (z. B. Ciclosporin) überwacht werden. Die Dosis der Begleitmedikation soll bei Bedarf angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen und Männern

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit TECVAYLI abgeklärt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und bis fünf Monate nach der letzten Dosis von TECVAYLI eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. In klinischen Studien haben männliche Patienten mit einer weiblichen Partnerin im gebärfähigen Alter während der Behandlung und drei Monate lang nach der letzten Teclistamab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Teclistamab bei Schwangeren oder tierexperimentelle Daten zur Bewertung des Risikos von Teclistamab während der Schwangerschaft vor. Humanes IgG passiert bekanntlich die Plazenta nach dem ersten Trimester der Schwangerschaft. Teclistamab, ein humanisierter Antikörper auf IgG4-Basis, kann daher von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übertragen werden. Die Anwendung von TECVAYLI während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. TECVAYLI ist mit einer Hypogammaglobulinämie assoziiert, daher soll die Bestimmung des Immunglobulinspiegels bei Neugeborenen von Müttern, die mit TECVAYLI behandelt werden, in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Teclistamab in die Muttermilch oder beim Tier in die Milch übergeht, Auswirkungen auf gestillte Neugeborene zeigt oder die Milchbildung beeinträchtigt. Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen von TECVAYLI bei gestillten Neugeborenen sollen Patientinnen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit TECVAYLI und mindestens fünf Monate nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Teclistamab auf die Fertilität vor. Die Auswirkungen von Teclistamab auf die männliche oder weibliche Fertilität wurden in tierexperimentellen Studien nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TECVAYLI hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials für das Auftreten eines ICANS besteht bei Patienten, die TECVAYLI erhalten, das Risiko einer Bewusstseinstörung (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen angewiesen werden, während des und in einem Zeitraum von 48 Stunden nach Beendigung des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas sowie beim erstmaligen Auftreten neurologischer Symptome (Tabelle 1) kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade bei den Patienten waren Hypogammaglobulinämie (75 %), Zytokin-Freisetzungssyndrom (72 %), Neutropenie (71 %), Anämie (55 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (52 %), Fatigue (41 %), Thrombozytopenie (40 %), Reaktion an der Injektionsstelle (38 %), Infektion der oberen Atemwege (37 %), Lymphopenie (35 %), Diarrhoe (28 %), Pneumonie (28 %), Übelkeit (27 %), Fieber (27 %), Kopfschmerzen (24 %), Husten (24 %), Obstipation (21 %) und Schmerzen (21 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 65 % der Patienten, die TECVAYLI erhielten, gemeldet, darunter Pneumonie (16 %), COVID-19 (15 %), Zytokin-Freisetzungssyndrom (8 %), Sepsis (7 %), Fieber (5 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (5 %), akute Nierenschädigung (4,8 %), Diarrhoe (3,0 %), Zellulitis (2,4 %), Hypoxie (2,4 %), febrile Neutropenie (2,4 %) und Enzephalopathie (2,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheitsdaten von TECVAYLI wurden in der Studie MajesTEC-1 untersucht, an der 165 erwachsene Patienten mit multiplen Myelom teilnahmen, die das empfohlene Dosierungsschema von TECVAYLI als Monotherapie erhielten. Die mediane Dauer der Behandlung mit TECVAYLI betrug 8,5 (Spanne: 0,2 bis 24,4) Monate.

Tabelle 6 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die bei Patienten, die TECVAYLI erhielten, gemeldet wurden. Die Sicherheitsdaten von TECVAYLI wurden auch in der Gesamtpopulation der Behandelten (N = 302) ausgewertet, wobei keine zusätzlichen Nebenwirkungen identifiziert wurden.

Die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen werden im Folgenden geordnet nach ihrer Häufigkeitskategorie aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Tabelle 6: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die in der MajesTEC-1 Studie mit TECVAYLI in der für die Monotherapie empfohlenen Dosis behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit (alle Grade)	N = 165	
			n (%)	
			Beliebiger Grad	Grad 3 oder 4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie ¹	Sehr häufig	46 (28 %)	32 (19 %)
	Sepsis ²	Häufig	13 (7,9 %)	11 (6,7 %)
	COVID-19 ³	Sehr häufig	30 (18 %)	20 (12 %)
	Infektion der oberen Atemwege ⁴	Sehr häufig	61 (37 %)	4 (2,4 %)
	Zellulitis	Häufig	7 (4,2 %)	5 (3,0 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig	117 (71 %)	106 (64 %)
	Febrile Neutropenie	Häufig	6 (3,6 %)	5 (3,0 %)
	Thrombozytopenie	Sehr häufig	66 (40 %)	35 (21 %)
	Lymphopenie	Sehr häufig	57 (35 %)	54 (33 %)
	Anämie ⁵	Sehr häufig	90 (55 %)	61 (37 %)
	Leukopenie	Sehr häufig	29 (18 %)	12 (7,3 %)
	Hypofibrinogenämie	Häufig	16 (9,7 %)	2 (1,2 %)
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Sehr häufig	119 (72 %)	1 (0,6 %)
	Hypogammaglobulinämie ⁶	Sehr häufig	123 (75 %)	3 (1,8 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperamylasämie	Häufig	6 (3,6 %)	4 (2,4 %)
	Hyperkaliämie	Häufig	8 (4,8 %)	2 (1,2 %)
	Hyperkalzämie	Sehr häufig	19 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hyponatriämie	Häufig	13 (7,9 %)	8 (4,8 %)
	Hypokaliämie	Sehr häufig	23 (14 %)	8 (4,8 %)
	Hypokalzämie	Häufig	12 (7,3 %)	0
	Hypophosphatämie	Sehr häufig	20 (12 %)	10 (6,1 %)
	Hypoalbuminämie	Häufig	4 (2,4 %)	1 (0,6 %)
	Hypomagnesiämie	Sehr häufig	22 (13 %)	0
	Verminderter Appetit	Sehr häufig	20 (12 %)	1 (0,6 %)
Erkrankungen des Nervensystems	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom	Häufig	5 (3,0 %)	0
	Enzephalopathie ⁷	Häufig	16 (9,7 %)	0
	Periphere Neuropathie ⁸	Sehr häufig	26 (16 %)	1 (0,6 %)
	Kopfschmerzen	Sehr häufig	39 (24 %)	1 (0,6 %)
Gefäßerkrankungen	Blutung ⁹	Sehr häufig	20 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hypertonie ¹⁰	Sehr häufig	21 (13 %)	9 (5,5 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Hypoxie	Häufig	16 (9,7 %)	6 (3,6 %)
	Dyspnoe ¹¹	Sehr häufig	22 (13 %)	3 (1,8 %)
	Husten ¹²	Sehr häufig	39 (24 %)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig	47 (28 %)	6 (3,6 %)
	Erbrechen	Sehr häufig	21 (13 %)	1 (0,6 %)
	Übelkeit	Sehr häufig	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Obstipation	Sehr häufig	34 (21 %)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ¹³	Sehr häufig	85 (52 %)	14 (8,5 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Reaktion an der Injektionsstelle ¹⁴	Sehr häufig	62 (38 %)	1 (0,6 %)
	Schmerz ¹⁵	Sehr häufig	34 (21 %)	3 (1,8 %)

Tabelle 6: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die in der MajesTEC-1 Studie mit TECVAYLI in der für die Monotherapie empfohlenen Dosis behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit (alle Grade)	N = 165	
			n (%)	
			Beliebiger Grad	Grad 3 oder 4
	Ödem ¹⁶	Sehr häufig	23 (14 %)	0
	Fatigue ¹⁷	Sehr häufig	67 (41 %)	5 (3,0 %)
Untersuchungen	Kreatinin im Blut erhöht	Häufig	9 (5,5 %)	0
	Transaminasen erhöht ¹⁸	Häufig	16 (9,7 %)	4 (2,4 %)
	Lipase erhöht	Häufig	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)
	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Sehr häufig	18 (11 %)	3 (1,8 %)
	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Häufig	16 (9,7 %)	5 (3,0 %)
	Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit	Häufig	13 (7,9 %)	2 (1,2 %)
	INR-Wert (International Normalized Ratio) erhöht	Häufig	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)

Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA Version 24.0 kodiert.

Hinweis: Die Ergebnisse beinhalten die Diagnosen CRS und ICANS; die Symptome eines CRS oder ICANS wurden nicht erfasst.

- ¹ Pneumonie beinhaltet Enterobacter-Pneumonie, Infektion der unteren Atemwege, Virusinfektion der unteren Atemwege, Metapneumovirus-Pneumonie, Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, Pneumonie, adenovirale Pneumonie, bakterielle Pneumonie, Klebsiella-Pneumonie, Moraxella-Pneumonie, Pneumokokken-Pneumonie, Pseudomonas-Pneumonie, respiratorische Synzytialvirus-Pneumonie, Staphylokokken-Pneumonie und Viruspneumonie.
- ² Sepsis beinhaltet Bakteriämie, Meningokokken-Sepsis, neutropenische Sepsis, Pseudomonas-Bakteriämie, Pseudomonas-Sepsis, Sepsis und Staphylokokken-Bakteriämie.
- ³ COVID-19 beinhaltet asymptomatisches COVID-19 und COVID-19.
- ⁴ Infektion der oberen Atemwege beinhaltet Bronchitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Atemwegsinfektion, bakterielle Atemwegsinfektion, Rhinitis, Rhinovirusinfektion, Sinusitis, Tracheitis, Infektion der oberen Atemwege und Virusinfektion der oberen Atemwege.
- ⁵ Anämie beinhaltet Anämie, Eisenmangel und Eisenmangelanämie.
- ⁶ Hypogammaglobulinämie beinhaltet unerwünschte Ereignisse wie Hypogammaglobulinämie, Hypoglobulinämie, verminderte Immunglobulin-Werte und/oder IgG-Werte unter 500 mg/dl nach der Behandlung mit Teclistamab.
- ⁷ Enzephalopathie beinhaltet Verwirrheitszustand, Bewusstseinsstrübung, Lethargie, Gedächtnisstörungen und Somnolenz.
- ⁸ Periphere Neuropathie beinhaltet Dysästhesie, Hypoästhesie, Hypoästhesie oral, Neuralgie, Parästhesie, Parästhesie oral, periphere sensorische Neuropathie und Ischialgie.
- ⁹ Blutung beinhaltet Bindehautblutung, Epistaxis, Hämatom, Hämaturie, Hämoperitoneum, Hämorrhoidalblutung, untere gastrointestinale Blutung, Meläna, Mundblutung und subdurales Hämatom.
- ¹⁰ Hypertonie beinhaltet essenzielle Hypertonie und Hypertonie.
- ¹¹ Dyspnoe beinhaltet akute respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe und Belastungsdyspnoe.
- ¹² Husten beinhaltet allergischen Husten, Husten, Husten mit Auswurf und Hustensyndrom der oberen Atemwege.
- ¹³ Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems beinhaltet Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen und Schmerz in einer Extremität.
- ¹⁴ Reaktion an der Injektionsstelle beinhaltet Blutergüsse an der Injektionsstelle, Zellulitis an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Verhärtung der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle.
- ¹⁵ Schmerz beinhaltet Ohrenscherzen, Flankenschmerzen, Leistenschmerzen, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, oropharyngeale Schmerzen, Schmerzen, Kieferschmerzen, Zahnschmerzen und Tumorschmerzen.
- ¹⁶ Ödem beinhaltet Gesichtsoedem, Überwässerung, peripheres Ödem und periphere Schwellung.
- ¹⁷ Fatigue beinhaltet Asthenie, Ermüdung und Unwohlsein.
- ¹⁸ Transaminasen erhöht beinhaltet Alaninaminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase erhöht.

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

In der Studie MajesTEC-1 (N = 165) wurde bei 72 % der Patienten nach der Behandlung mit TECVAYLI ein CRS festgestellt. Bei einem Drittel (33 %) der Patienten trat mehr als ein CRS-Ereignis auf. Bei den meisten Patienten trat ein CRS nach Step-up Dosis 1 (44 %), Step-up Dosis 2 (35 %) oder der ersten Erhaltungsdosis (24 %) auf. Bei weniger als 3 % der Patienten trat nach den nachfolgenden Dosen von TECVAYLI erstmals ein CRS auf. Die CRS-Ereignisse waren vom Grad 1 (50 %) und Grad 2 (21 %) oder Grad 3 (0,6 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS betrug 2 (Spanne: 1 bis 6) Tage nach der vorangegangenen Dosis, mit einer medianen Dauer von 2 (Spanne: 1 bis 9) Tagen.

Die häufigsten Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit einem CRS waren Fieber (72 %), Hypoxie (13 %), Schüttelfrost (12 %), Hypotonie (12 %), Sinustachykardie (7 %), Kopfschmerzen (7 %) und erhöhte Leberenzyme (Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase erhöht) (jeweils 3,6 %).

In der Studie MajesTEC-1 wurden zur Behandlung des CRS Tocilizumab, Kortikosteroide und Tocilizumab in Kombination mit Kortikosteroiden bei 32 %, 11 % bzw. 3 % der CRS-Ereignisse eingesetzt.

Neurologische Toxizitäten, einschließlich ICANS

In der Studie MajesTEC-1 (N = 165) wurden bei 15 % der Patienten, die TECVAYLI erhielten, neurologische Toxizitätsereignisse gemeldet. Die neurologischen Toxizitätsereignisse waren vom Grad 1 (8,5 %), Grad 2 (5,5 %) oder Grad 4 (< 1 %). Das am häufigsten berichtete neurologische Toxizitätsereignis waren Kopfschmerzen (8 %).

ICANS, einschließlich Grad 3 und höher, wurden in klinischen Studien und mit Erfahrung nach der Markteinführung berichtet. Die häufigsten klinischen Manifestationen der ICANS waren Verwirrheitszustand, getrübler Bewusstseinszustand, Desorientierung, Dysgraphie, Aphasie, Apraxie und Schläfrigkeit. Der Beginn der neurologischen Toxizität kann gleichzeitig mit dem CRS, nach Abklingen des CRS oder ohne CRS auftreten. Die beobachtete Zeit bis zum Auftreten des ICANS lag zwischen 0 und 21 Tagen nach der letzten Dosis.

Immunogenität

Patienten, die im Rahmen der MajesTEC-1 Studie mit einer subkutanen Teclistamab-Monotherapie behandelt wurden (N = 238), wurden mit einem Immunoassay auf Elektrochemilumineszenzbasis auf Antikörper gegen Teclistamab untersucht. Ein Patient (0,4 %) entwickelte neutralisierende Antikörper gegen Teclistamab mit niedrigem Titer.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Die maximal verträgliche Dosis von Teclistamab wurde nicht ermittelt. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 6 mg/kg angewendet.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung soll der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden, und es soll sofort eine angemessene Behandlung der Symptome eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX24

Wirkmechanismus

Teclistamab ist ein bispezifischer IgG4-PAA-Antikörper (full size), der auf den CD3-Rezeptor auf der Oberfläche von T-Zellen und auf das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) abzielt, das auf der Oberfläche von Zellen der B-Linie des malignen multiplen Myeloms sowie von B-Zellen und Plasmazellen im Spätstadium exprimiert wird. Mit seinen dualen Bindungsstellen ist Teclistamab in der Lage, CD3⁺-T-Zellen in die Nähe von BCMA⁺-Zellen zu bringen, wodurch es zu einer Aktivierung der T-Zellen und der anschließenden Lyse und dem Tod der BCMA⁺-Zellen kommt; dies wird durch sezerniertes Perforin und verschiedene Granzyme vermittelt, die in den sekretorischen Vesikeln der zytotoxischen T-Zellen gespeichert sind. Dieser Effekt tritt unabhängig von der Spezifität der T-Zell-Rezeptoren oder der Abhängigkeit von Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) der Klasse 1 auf der Oberfläche der Antigen-präsentierenden Zellen auf.

Pharmakodynamische Wirkungen

Innerhalb des ersten Behandlungsmonats wurden eine Aktivierung der T-Zellen, eine Umverteilung der T-Zellen, eine Verringerung der B-Zellen und eine Induktion von Serumzytokinen beobachtet.

Innerhalb eines Monats nach der Behandlung mit Teclistamab war bei der Mehrheit der Responder eine Verringerung des löslichen BCMA festzustellen. Bei Patienten, die stärker auf Teclistamab ansprachen, wurde eine stärkere Verringerung des löslichen BCMA beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit der Monotherapie mit TECVAYLI wurde bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom in einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-I/II-Studie (MajesTEC-1) untersucht. In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die zuvor mindestens drei Therapien erhalten hatten, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD-38-Antikörper. Die Studie schloss Patienten aus, die innerhalb der vorangegangenen 6 Monate einen Schlaganfall oder einen Krampfanfall erlitten hatten, sowie Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score (ECOG PS) ≥ 2 , Plasmazellleukämie, bekannter aktiver ZNS-Beteiligung oder klinischen Anzeichen einer meningealen Beteiligung des multiplen Myeloms oder aktiven oder dokumentierten Autoimmunerkrankungen in der Anamnese, mit Ausnahme von Vitiligo, Typ-1-Diabetes und früherer Autoimmunthyreoiditis.

Die Patienten erhielten anfängliche Step-up Dosen von 0,06 mg/kg und 0,3 mg/kg TECVAYLI, die subkutan angewendet wurden, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 1,5 mg/kg TECVAYLI, die danach einmal wöchentlich subkutan angewendet wurde, bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität. Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten ein komplettes Ansprechen (CR) oder besser hatten, konnten die Dosierungshäufigkeit auf 1,5 mg/kg subkutan alle zwei Wochen reduzieren, bis es zu einer Krankheitsprogression oder zu einer inakzeptablen Toxizität kam (siehe Abschnitt 4.2). Die mediane Dauer zwischen Step-up Dosis 1 und Step-up Dosis 2 betrug 2,9 (Spanne: 2 bis 7) Tage. Die mediane Dauer zwischen Step-up Dosis 2 und der ersten Erhaltungsdosis betrug 3,1 (Spanne: 2 bis 9) Tage. Die Patienten wurden nach Anwendung jeder Dosis

des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas zur Überwachung für mindestens 48 Stunden ins Krankenhaus eingewiesen.

Die Population, in der die Wirksamkeit untersucht wurde, umfasste 165 Patienten. Das mediane Alter betrug 64 (Spanne: 33 bis 84) Jahre, wobei 15 % der Patienten ≥ 75 Jahre alt waren; 58 % waren männlich; 81 % waren kaukasischer, 13 % afrikanischer, 2 % asiatischer Abstammung. Nach dem International Staging System (ISS) befanden sich bei Studienbeginn 52 % in Stadium I, 35 % in Stadium II und 12 % in Stadium III. Hochrisiko-Zytogenetik (Vorhandensein von del(17p), t(4;14) oder t(14;16)) lag bei 26 % der Patienten vor. Siebzehn Prozent der Patienten hatten ein extramedulläres Plasmozytom.

Der mediane Zeitraum seit der Erstdiagnose des multiplen Myeloms bis zur Aufnahme in die Studie betrug 6 (Spanne: 0,8 bis 22,7) Jahre. Die mediane Anzahl der vorangegangenen Therapien betrug 5 (Spanne: 2 bis 14), wobei 23 % der Patienten 3 vorangegangene Therapien erhalten hatten. Zweiundachtzig Prozent der Patienten hatten zuvor eine autologe Stammzelltransplantation, 4,8 % der Patienten hatten zuvor eine allogene Transplantation erhalten. Achtundsiebzig Prozent der Patienten waren dreifach refraktär (refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Wirkstoff und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper).

Die Wirksamkeitsergebnisse basierten auf der Gesamtansprechrates, die durch die Bewertung des unabhängigen Prüfungsausschusses (IRC) anhand der Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) 2016 bestimmt wurde (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse aus der Studie MajesTEC-1

	Alle Behandelten (N = 165)
Gesamtansprechrates (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n (%)	104 (63,0 %)
95 % KI (%)	(55,2 %, 70,4 %)
Stringentes komplettes Ansprechen (sCR)	54 (32,7 %)
Komplettes Ansprechen (CR)	11 (6,7 %)
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)	32 (19,4 %)
Partielles Ansprechen (PR)	7 (4,2 %)
Dauer des Ansprechens (DOR) (Monate)	
Anzahl der Responder	104
DOR (Monate): Median (95 %-KI)	18,4 (14,9; NA) ¹
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate)	
Anzahl der Responder	104
Median	1,2
Bereich	(0,2; 5,5)
MRD-Negativitätsrate² bei allen behandelten Patienten, n (%)	44 (26,7 %)
[N = 165]	
95 %-KI (%)	(20,1 %; 34,1 %)
MRD-Negativitätsrate^{2,3} bei Patienten mit CR oder sCR, n (%)	30 (46,2 %)
[N = 65]	
95 %-KI (%)	(33,7 %; 59,0 %)

ORR = Gesamtansprechrates (Overall Response Rate), sCR = Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response), CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response), VGPR = Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response), PR = Partielles Ansprechen (Partial Response), DOR = Dauer des Ansprechens (Duration of Response), KI = Konfidenzintervall; MRD = Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease).

¹ NA: nicht abschätzbar

² Die MRD-Negativitätsrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der initialen Dosis und vor Krankheitsprogression (PD) oder einer anschließenden Anti-Myelomtherapie einen MRD-Negativitätsstatus (bei 10^{-5}) erreichten.

³ Es wurden nur MRD-Bewertungen (Testschwellenwert 10^{-5}) innerhalb von 3 Monaten nach Erreichen einer CR/sCR bis zu Tod/Progression/Anschluss-therapie (exklusiv) berücksichtigt.

Die mediane Nachbeobachtungszeit nach einer Änderung des Behandlungsschemas betrug 12,6 (Spanne: 1,0 bis 24,7) Monate bei den Patienten, die auf 1,5 mg/kg subkutan alle zwei Wochen umgestellt wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für TECVAYLI eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei multiplem Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Teclistamab zeigte nach subkutaner Anwendung eine annähernd dosisproportionale Pharmakokinetik über einen Dosisbereich von 0,08 mg/kg bis 3 mg/kg (das 0,05- bis 2,0-Fache der empfohlenen Dosis). Neunzig Prozent der Steady-State-Exposition wurde nach 12 wöchentlichen Erhaltungsdosen erreicht. Das mittlere Akkumulationsverhältnis zwischen der ersten und 13. wöchentlichen Erhaltungsdosis von Teclistamab 1,5 mg/kg betrug das 4,2-Fache für C_{max} , das 4,1-Fache für C_{trough} und das 5,3-Fache für AUC_{tau} .

C_{max} , C_{trough} und AUC_{tau} von Teclistamab sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Pharmakokinetische Parameter von Teclistamab für die 13. empfohlene wöchentliche Erhaltungsdosis (1,5 mg/kg) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom in MajesTEC-1

Pharmakokinetischer Parameter	Teclistamab Geometrischer Mittelwert (CV %)
C_{max} (µg/ml)	23,8 (55 %)
C_{trough} (µg/ml)	21,1 (63 %)
AUC_{tau} (µg·h/ml)	3 838 (57 %)

C_{max} = maximale Serumkonzentration von Teclistamab; C_{trough} = Serumkonzentration von Teclistamab vor der nächsten Dosis; CV = geometrischer Variationskoeffizient, AUC_{tau} = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über das wöchentliche Dosierungsintervall.

Resorption

Die mittlere Bioverfügbarkeit von Teclistamab betrug bei subkutaner Anwendung 72 %. Der Median (Spanne) der T_{max} von Teclistamab nach der ersten und 13. wöchentlichen Erhaltungsdosis betrug 139 (19 bis 168) Stunden bzw. 72 (24 bis 168) Stunden.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen betrug 5,63 l (29 % Variationskoeffizient (CV)).

Elimination

Die Clearance von Teclistamab nimmt im Laufe der Zeit mit einer mittleren maximalen Reduktion (CV %) von 40,8 % (56 %) vom Ausgangswert bis zur 13. wöchentlichen Erhaltungsdosis ab. Der geometrische Mittelwert (CV %) der Clearance beträgt 0,472 l/Tag (64 %) bei der 13. wöchentlichen Erhaltungsdosis. Bei Patienten, die Teclistamab nach der 13. wöchentlichen Erhaltungsdosis absetzen, wird erwartet, dass sich die Konzentration von Teclistamab im Median (5. bis 95. Perzentil) 15 (7 bis 33) Tage nach der T_{max} um 50 % und im Median 69 (32 bis 163) Tage nach der T_{max} um 97 % von der C_{max} verringert.

Eine populationspharmakokinetische Analyse (basierend auf MajesTEC-1) zeigte, dass lösliches BCMA keinen Einfluss auf die Teclistamab-Serumkonzentrationen hatte.

Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von TECVAYLI wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 17 Jahren und jünger nicht untersucht.

Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen zeigen, dass Alter (24 bis 84 Jahre) und Geschlecht keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Teclistamab hatten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine formellen Studien zu TECVAYLI bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen deuten darauf hin, dass eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion ($60 \text{ ml/Min.}/1,73 \text{ m}^2 \leq$ geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) $<90 \text{ ml/Min.}/1,73 \text{ m}^2$) oder eine mäßig eingeschränkte Nierenfunktion ($30 \text{ ml/Min.}/1,73 \text{ m}^2 \leq$ eGFR $<60 \text{ ml/Min.}/1,73 \text{ m}^2$) die Pharmakokinetik von Teclistamab nicht signifikant beeinflusst. Es liegen nur begrenzte Daten von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine formellen Studien zu TECVAYLI bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen deuten darauf hin, dass eine leicht eingeschränkte Leberfunktion (Gesamtbilirubin >1 bis $1,5 \times$ obere Normgrenze (ULN) und beliebige Werte der Aspartataminotransferase (AST) oder Gesamtbilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN) die Pharmakokinetik von Teclistamab nicht signifikant beeinflussen. Es liegen keine Daten von Patienten mit mäßig und stark eingeschränkter Leberfunktion vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität und Mutagenität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Beurteilung des kanzerogenen oder genotoxischen Potenzials von Teclistamab durchgeführt.

Reproduktionstoxizität und Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen von Teclistamab auf die Reproduktion und die fetale Entwicklung durchgeführt. In der 5-wöchigen Toxizitätsstudie mit wiederholter Anwendung bei Cynomolgus-Affen traten bei Dosen von bis zu 30 mg/kg/Woche (etwa dem 22-Fachen der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen, basierend auf der AUC-Exposition), die fünf Wochen lang intravenös angewendet wurden, keine nennenswerten Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph.Eur.)
Essigsäure 99 %
Polysorbat 20 (E 432)

Natriumacetat-Trihydrat
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Vorbereitete Spritze

Die vorbereiteten Spritzen sollen sofort angewendet werden. Wenn eine sofortige Anwendung nicht möglich ist, soll die vorbereitete Spritze nicht länger als 20 Stunden bei 2 °C - 8 °C oder Raumtemperatur (15 °C - 30 °C) gelagert werden. Bei Nichtgebrauch nach 20 Stunden entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Im Originalumkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Injektionslösung in einer Typ-1-Durchstechflasche aus Glas mit Elastomerverschluss und Aluminiumdichtung mit Flip-off-Kappe, die 30 mg Teclistamab (10 mg/ml) enthält.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

1,7 ml Injektionslösung in einer Typ-1-Durchstechflasche aus Glas mit Elastomerverschluss und Aluminiumdichtung mit Flip-off-Kappe, die 153 mg Teclistamab (90 mg/ml) enthält.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es ist sehr wichtig, dass die Vorbereitungs- und Anwendungsanweisungen in diesem Abschnitt genau befolgt werden, um mögliche Dosierungsfehler der Durchstechflaschen mit TECVAYLI 10 mg/ml und TECVAYLI 90 mg/ml zu minimieren.

TECVAYLI darf nur durch subkutane Injektion angewendet werden. TECVAYLI darf nicht intravenös angewendet werden.

TECVAYLI soll von Ärzten mit entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal und mit geeigneter medizinischer Ausrüstung angewendet werden, um schwere Reaktionen, einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4).

Die Durchstechflaschen mit TECVAYLI 10 mg/ml und TECVAYLI 90 mg/ml sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Durchstechflaschen mit unterschiedlichen Konzentrationen von TECVAYLI sollen nicht kombiniert werden, um die Erhaltungsdosis zu erreichen.

Bei der Vorbereitung und Anwendung von TECVAYLI ist eine aseptische Technik anzuwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Vorbereitung von TECVAYLI

- Überprüfen Sie bei jeder Injektion von TECVAYLI die verordnete Dosis. Um Fehler zu minimieren, verwenden Sie die folgenden Tabellen zur Vorbereitung der TECVAYLI Injektion.
 - Bestimmen Sie anhand von Tabelle 9 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Step-up Dosis 1 unter Verwendung der Durchstechflasche TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabelle 9: Injektionsvolumen von TECVAYLI (10 mg/ml) für die Step-up Dosis 1 (0,06 mg/kg)

Step-up Dosis 1 (0,06 mg/kg)	Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Anzahl der Durchstechflaschen (1 Durchstechflasche = 3 ml)
		35-39	2,2	0,22
	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

- Bestimmen Sie anhand von Tabelle 10 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Step-up Dosis 2 unter Verwendung der Durchstechflasche TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabelle 10: Injektionsvolumen von TECVAYLI (10 mg/ml) für die Step-up Dosis 2 (0,3 mg/kg)

	Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Anzahl der Durchstechflaschen (1 Durchstechflasche = 3 ml)
Step-up Dosis 2 (0,3 mg/kg)	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

- Bestimmen Sie anhand von Tabelle 11 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Erhaltungsdosis unter Verwendung der Durchstechflasche TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabelle 11: Injektionsvolumen von TECVAYLI (90 mg/ml) für die Erhaltungsdosis (1,5 mg/kg)

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

- Die entsprechende Durchstechflasche mit TECVAYLI aus der Kühlung (2 °C - 8 °C) nehmen und bei Bedarf mindestens 15 Minuten lang Raumtemperatur (15 °C - 30 °C) annehmen lassen. Erwärmen Sie TECVAYLI nicht auf andere Art und Weise.
- Sobald Temperaturgleichheit erreicht ist, schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig für etwa 10 Sekunden, um den Inhalt zu mischen. Nicht schütteln.
- Ziehen Sie das erforderliche Injektionsvolumen von TECVAYLI mit einer Transferkanüle aus der/den Durchstechflasche(n) in eine entsprechend große Spritze auf.
 - Das einzelne Injektionsvolumen darf 2,0 ml nicht überschreiten. Teilen Sie Dosen, bei denen mehr als 2,0 ml benötigt werden, gleichmäßig auf mehrere Spritzen auf.

- TECVAYLI ist mit Injektionskanülen aus Edelstahl und Spritzenmaterial aus Polypropylen und Polycarbonat kompatibel.
- Ersetzen Sie die Transferkanüle durch eine Injektionskanüle der entsprechenden Größe.
- Überprüfen Sie TECVAYLI vor der Anwendung visuell auf Partikel oder Verfärbung. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind.
 - Die TECVAYLI Injektionslösung ist farblos bis hellgelb.

Anwendung von TECVAYLI

- Injizieren Sie die erforderliche Menge TECVAYLI in das Subkutangewebe am Bauch (bevorzugte Injektionsstelle). Alternativ kann TECVAYLI auch an anderen Stellen (z. B. am Oberschenkel) in das Subkutangewebe injiziert werden. Wenn mehrere Injektionen erforderlich sind, sollen die TECVAYLI Injektionen in einem Abstand von mindestens 2 cm zueinander erfolgen.
- Injizieren Sie nicht in Tätowierungen oder Narben oder in Bereiche, in denen die Haut gerötet, gequetscht, empfindlich, verhärtet oder nicht intakt ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. August 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem TECVAYLI vermarktet wird, alle Patienten/Betreuer, die erwartungsgemäß mit der Anwendung von Teclistamab in Kontakt kommen, Zugang zu einer Patientenkarte haben bzw. eine Patientenkarte erhalten, welche die Patienten über die Risiken eines CRS und neurologischer Toxizitäten, einschließlich ICANS, informiert und aufklärt. Die Patientenkarte enthält auch einen Warnhinweis für medizinisches Fachpersonal, das den Patienten behandelt, dass der Patient Teclistamab erhält.

Die Patientenkarte enthält die folgenden Kernaussagen:

- Eine Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome eines CRS und neurologischer Toxizitäten, einschließlich ICANS
- Eine Beschreibung, wann bei Anzeichen und Symptomen eines CRS oder neurologischer Toxizitäten, einschließlich ICANS, dringend ein Arzt aufzusuchen ist oder ein Notarzt gerufen werden muss
- Die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes

E. **SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Teclistamab indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom zu bestätigen, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie 64007957MMY3001 vorlegen, einer randomisierten Phase-III-Studie, in der Teclistamab in Kombination mit Daratumumab SC versus Daratumumab SC, Pomalidomid und Dexamethason (DPd) oder Daratumumab SC, Bortezomib und Dexamethason (DVd) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom untersucht wird.	März 2028

Um die Dauer des Ansprechens und die Langzeit-Sicherheit bei Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mit ≥ 3 früheren Therapielinien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasom-Inhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper, behandelt wurden, weiter zu charakterisieren, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den finalen Studienbericht der Studie 64007957MMY1001 vorlegen, einer offenen Phase-I/II-Studie zur Dosisescalation von Teclistamab, einem humanisierten BCMA x CD3-bispezifischen Antikörper, bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom.	Dezember 2028
---	---------------

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TECVAYLI 10 mg/ml Injektionslösung
Teclistamab

2. WIRKSTOFF

Eine 3-ml-Durchstechflasche enthält 30 mg Teclistamab (10 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumedetat (Ph.Eur.), Essigsäure 99 %, Polysorbat 20, Natriumacetat-Trihydrat, Saccharose, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche, 30 mg/3 ml
Step-up Dosis

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zur subkutanen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln.

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Im Originalumkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/22/1675/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

TECVAYLI 10 mg/ml zur Injektion
Teclistamab
teclistamab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 mg/3 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TECVAYLI 90 mg/ml Injektionslösung
Teclistamab

2. WIRKSTOFF

Eine 1,7-ml-Durchstechflasche enthält 153 mg Teclistamab (90 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumedetat (Ph.Eur.), Essigsäure 99 %, Polysorbat 20, Natriumacetat-Trihydrat, Saccharose, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche, 153 mg/1,7 ml
Erhaltungsdosis

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zur subkutanen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln.

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Im Originalumkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/22/1675/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

TECVAYLI 90 mg/ml zur Injektion
Teclistamab
teclistamab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

153 mg/1,7 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

TECVAYLI 10 mg/ml Injektionslösung TECVAYLI 90 mg/ml Injektionslösung

Teclistamab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist TECVAYLI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor TECVAYLI bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird TECVAYLI angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TECVAYLI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist TECVAYLI und wofür wird es angewendet?

TECVAYLI ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Teclistamab enthält und das zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Art von Knochenmarkkrebs, dem sogenannten multiplen Myelom, angewendet wird. Es wird bei Patienten angewendet, die mindestens drei andere Behandlungen hatten, die jedoch nicht oder nicht mehr gewirkt haben.

Wie TECVAYLI funktioniert

TECVAYLI ist ein Antikörper, d. h. eine Art von Protein, welches so konzipiert wurde, dass es bestimmte Ziele im Körper erkennt und an diese bindet. TECVAYLI zielt auf das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) ab, das auf Krebszellen des multiplen Myeloms zu finden ist, und auf ein Molekül „Cluster of Differentiation 3“ (CD3), welches auf der Oberfläche sogenannter T-Zellen Ihres Immunsystems zu finden ist. Dieses Arzneimittel bindet an diese Zellen und bringt sie zusammen, sodass das Immunsystem die Krebszellen des multiplen Myeloms zerstören kann.

2. Was sollten Sie beachten, bevor TECVAYLI bei Ihnen angewendet wird?

TECVAYLI darf nicht angewendet werden, wenn Sie allergisch gegen Teclistamab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie allergisch sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor TECVAYLI bei Ihnen angewendet wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor TECVAYLI bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie innerhalb der vorangegangenen 6 Monate einen Schlaganfall oder einen Krampfanfall erlitten haben.

TECVAYLI und Impfstoffe

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor TECVAYLI bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie kürzlich geimpft wurden oder bei Ihnen eine Impfung geplant ist.

Sie sollen vier Wochen vor bis vier Wochen nach der Anwendung von TECVAYLI keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Tests und Untersuchungen

Bevor TECVAYLI bei Ihnen angewendet wird, wird Ihr Arzt Ihr Blutbild überprüfen und Sie auf Anzeichen einer Infektion untersuchen. Wenn bei Ihnen eine Infektion festgestellt wird, wird diese behandelt, bevor Sie mit der Behandlung mit TECVAYLI beginnen. Ihr Arzt wird Sie zudem befragen, ob Sie schwanger sind oder stillen.

Während der Behandlung mit TECVAYLI werden Sie auf Nebenwirkungen überwacht. Ihr Blutbild wird regelmäßig kontrolliert, da die Anzahl der Blutzellen und anderer Blutbestandteile abnehmen kann.

Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Symptome haben:

- Anzeichen eines Zustands, der als „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ (CRS) bekannt ist. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist eine schwerwiegende Immunreaktion mit Symptomen wie zum Beispiel Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Kopfschmerzen, schneller Herzschlag, Schwindelgefühl und Atemnot.
- Auswirkungen auf das Nervensystem. Zu den Symptomen gehören Verwirrtheitsgefühl, verminderte Aufmerksamkeit, Schläfrigkeit oder Schwierigkeiten beim Schreiben und/oder Sprechen. Manche dieser Auswirkungen können Anzeichen einer schwerwiegenden Immunreaktion sein, die als „Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom“ (ICANS) bezeichnet wird.
- Anzeichen und Symptome einer Infektion.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, falls eines der oben genannten Anzeichen bei Ihnen auftritt.

Kinder und Jugendliche

TECVAYLI darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da nicht bekannt ist, wie dieses Arzneimittel bei ihnen wirkt.

Anwendung von TECVAYLI zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch rezeptfreie und pflanzliche Arzneimittel.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob TECVAYLI Auswirkungen auf ein ungeborenes Kind hat oder ob es in die Muttermilch übergeht.

Schwangerschaft – Informationen für Frauen

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, bevor TECVAYLI bei Ihnen angewendet wird.

Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Schwangerschaft – Informationen für Männer

Wenn Ihre Partnerin während Ihrer Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Empfängnisverhütung – Informationen für Frauen, die schwanger werden könnten

Wenn Sie schwanger werden könnten, müssen Sie während der Behandlung und bis 5 Monate nach Beendigung der Behandlung mit TECVAYLI eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Empfängnisverhütung – Informationen für Männer

Wenn Ihre Partnerin schwanger werden könnte, müssen Sie während und für 3 Monate nach Beendigung der Behandlung mit TECVAYLI eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Stillzeit

Sie und Ihr Arzt werden entscheiden, ob der Nutzen des Stillens größer ist als das Risiko für Ihr Baby. Wenn Sie und Ihr Arzt beschließen, die Anwendung dieses Arzneimittels zu beenden, sollen Sie 5 Monate lang nach Beendigung der Behandlung nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Manche Menschen können sich müde, schwindlig oder verwirrt fühlen, während TECVAYLI bei ihnen angewendet wird. Fahren Sie nicht Auto, benutzen Sie keine Werkzeuge, bedienen Sie keine schweren Maschinen und tun Sie nichts, was eine Gefahr für Sie darstellen könnte, bis mindestens 48 Stunden nach der dritten Dosis von TECVAYLI oder wie von Ihrem Arzt angeordnet.

TECVAYLI enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird TECVAYLI angewendet?

Wie viel angewendet wird

Ihr Arzt wird Ihre Dosis von TECVAYLI bestimmen. Die Dosis hängt von Ihrem Körpergewicht ab. Die ersten beiden Dosen werden niedriger sein als die Folgenden.

TECVAYLI wird wie folgt angewendet:

- Sie erhalten 0,06 mg je Kilogramm Körpergewicht für Ihre erste Dosis.
- Sie erhalten 0,3 mg je Kilogramm Körpergewicht für Ihre zweite Dosis 2 bis 7 Tage später.
- Sie erhalten dann 2 bis 7 Tage nach der zweiten Dosis eine „Erhaltungsdosis“ mit 1,5 mg je Kilogramm Körpergewicht.
- Sie erhalten dann weiterhin einmal pro Woche eine „Erhaltungsdosis“, solange Sie von TECVAYLI profitieren.

Wenn Sie nach 6 Monaten weiterhin von der Anwendung von TECVAYLI profitieren, kann Ihr Arzt entscheiden, dass Sie alle zwei Wochen eine „Erhaltungsdosis“ erhalten.

Ihr Arzt wird Sie nach jeder der ersten drei Dosen über einen Zeitraum von 2 Tagen täglich auf Nebenwirkungen überwachen.

In diesem Zeitraum sollen Sie sich in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufhalten, für den Fall, dass es bei Ihnen zu Nebenwirkungen kommt.

Wie das Arzneimittel angewendet wird

Die Anwendung von TECVAYLI erfolgt durch einen Arzt oder entsprechend geschultes medizinisches Fachpersonal als Injektion unter die Haut („subkutane“ Injektion). Die Injektion erfolgt in die Bauchgegend (Abdomen) oder in den Oberschenkel.

Andere Arzneimittel, die während der Behandlung mit TECVAYLI angewendet werden

Sie erhalten jeweils 1-3 Stunden vor den ersten drei Dosen von TECVAYLI bestimmte Arzneimittel, die dabei helfen, das Risiko für Nebenwirkungen wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom zu verringern. Hierzu können folgende Arzneimittel gehören:

- Arzneimittel zur Verringerung des Risikos einer allergischen Reaktion (Antihistaminika)
- Arzneimittel zur Verringerung des Risikos einer Entzündung (Kortikosteroide)
- Arzneimittel zur Verringerung des Risikos von Fieber (z. B. Paracetamol)

Möglicherweise erhalten Sie diese Arzneimittel auch bei späteren Dosen von TECVAYLI, je nachdem, welche Symptome Sie haben.

Je nach Symptomen oder Anamnese erhalten Sie möglicherweise auch zusätzliche Arzneimittel.

Wenn bei Ihnen eine größere Menge von TECVAYLI angewendet wurde, als angewendet werden sollte

Sie erhalten dieses Arzneimittel von Ihrem Arzt oder dem entsprechend geschulten medizinischen Fachpersonal und es ist unwahrscheinlich, dass Sie zu viel Arzneimittel erhalten. Falls Sie zu viel (eine Überdosis) erhalten haben, werden Sie auf Nebenwirkungen untersucht.

Wenn Sie Ihren Termin für die Anwendung von TECVAYLI vergessen haben

Es ist sehr wichtig, dass Sie zu allen Terminen erscheinen. Wenn Sie einen Termin versäumt haben, vereinbaren Sie so schnell wie möglich einen neuen Termin.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, da diese gravierend sein und zum Tod führen können.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- schwerwiegende Immunreaktion (Zytokin-Freisetzungssyndrom), die zu Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Kopfschmerzen, schnellem Herzschlag, Schwindelgefühl und Atemnot führen kann
- eine niedrige Konzentration an Antikörpern, den sogenannten „Immunglobulinen“, im Blut (Hypogammaglobulinämie), was die Wahrscheinlichkeit für Infektionen erhöhen kann
- geringe Anzahl einer Art von weißen Blutzellen (Neutropenie)
- Infektion, die sich durch Fieber, Schüttelfrost, Zittern, Husten, Kurzatmigkeit, schnelle Atmung und schnellen Puls äußern kann

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Auswirkungen auf das Nervensystem. Diese können Anzeichen einer schwerwiegenden Immunreaktion sein, die als „Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom“ (ICANS) bezeichnet wird. Einige der Symptome sind:
 - Verwirrtheitsgefühl
 - verminderte Aufmerksamkeit
 - Schwierigkeiten beim Schreiben
 - Schwierigkeiten beim Sprechen
 - Schläfrigkeit
 - Verlust der Fähigkeit, gezielte Bewegungen und Gesten auszuführen (trotz der körperlichen Fähigkeit und des Wunsches, diese auszuführen)

Wenn Sie eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

Weitere Nebenwirkungen

Nachstehend sind weitere Nebenwirkungen aufgeführt. Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Lungeninfektion (Pneumonie)
- COVID-19 Infektion, die durch ein Coronavirus (SARS-CoV-2) verursacht wird
- infizierte Nase, infizierte Nebenhöhlen oder infizierter Rachen (Infektion der oberen Atemwege)
- geringe Anzahl roter Blutzellen (Anämie)
- geringe Anzahl von Blutplättchen (Zellen, die zur Blutgerinnung beitragen, Thrombozytopenie)
- geringe Anzahl weißer Blutzellen (Leukopenie)
- geringe Anzahl einer Art von weißen Blutzellen (Lymphopenie)
- niedriger Phosphat-, Magnesium- oder Kaliumspiegel im Blut (Hypophosphatämie, Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie)
- erhöhter Kalziumspiegel (Hyperkalzämie)
- erhöhte alkalische Phosphatase im Blut
- verminderter Appetit
- sich krank fühlen (Übelkeit), Durchfall, Verstopfung, Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Nervenschäden, die Kribbeln, Taubheitsgefühl, Schmerzen oder Verlust des Schmerzempfindens verursachen können
- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Blutungen, die schwer sein können (Hämorrhagie)
- Husten
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- Fieber
- starkes Müdigkeitsgefühl
- Schmerzen oder Muskelschmerzen
- geschwollene Hände, Knöchel oder Füße (Ödeme)
- Hautreaktionen an oder in der Nähe der Injektionsstelle, einschließlich Rötung der Haut, Juckreiz, Schwellung, Schmerzen, Blutergüsse, Hautausschlag, Blutungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- schwere Infektion im ganzen Körper (Sepsis)
- Hautinfektion mit Rötung (Zellulitis)
- geringe Anzahl einer Art von weißen Blutzellen mit Fieber (febrile Neutropenie)
- niedrige Werte von "Fibrinogen", einer Art von Protein im Blut, was die Bildung von Blutgerinnseln erschwert
- Veränderung der Gehirnfunktion (Enzephalopathie)
- niedriger Kalzium- oder Natriumspiegel im Blut (Hypokalzämie oder Hyponatriämie)
- hoher Kaliumspiegel im Blut (Hyperkaliämie)
- niedriger Albuminspiegel im Blut (Hypoalbuminämie)
- niedriger Sauerstoffgehalt im Blut (Hypoxie)
- erhöhter Spiegel der „Gamma-Glutamyltransferase“ im Blut
- erhöhter Spiegel der Leberenzyme, d. h. der „Transaminasen“ im Blut
- erhöhter Kreatininwert im Blut
- erhöhter Amylase-Spiegel im Blut (Hyperamylasämie)
- erhöhter Lipase-Spiegel im Blut (Lipasämie)
- Bluttests können zeigen, dass es länger dauert, bis das Blut gerinnt (sog. erhöhter INR-Wert und Verlängerung der Thromboplastinzeit (PTT))

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist TECVAYLI aufzubewahren?

TECVAYLI wird von Ihrem Arzt im Krankenhaus oder in der Praxis aufbewahrt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Im Originalumkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Arzneimittel dürfen nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall beseitigt werden. Das medizinische Fachpersonal wird Arzneimittel beseitigen, die nicht mehr verwendet werden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was TECVAYLI enthält

- Der Wirkstoff ist Teclistamab. TECVAYLI ist in zwei verschiedenen Stärken erhältlich:
 - 10 mg/ml – eine 3 ml-Durchstechflasche enthält 30 mg Teclistamab
 - 90 mg/ml – eine 1,7 ml-Durchstechflasche enthält 153 mg Teclistamab
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumedetat (Ph.Eur.), Essigsäure 99 %, Polysorbat 20, Natriumacetat-Trihydrat, Saccharose, Wasser für Injektionszwecke (siehe „TECVAYLI enthält Natrium“ in Abschnitt 2).

Wie TECVAYLI aussieht und Inhalt der Packung

TECVAYLI ist eine Injektionslösung (Injektion) und eine farblose bis hellgelbe Flüssigkeit.

TECVAYLI wird in einem Umkarton mit 1 Durchstechflasche aus Glas geliefert.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Es ist sehr wichtig, dass die Vorbereitungs- und Anwendungsanweisungen in diesem Abschnitt genau befolgt werden, um mögliche Dosierungsfehler der Durchstechflaschen mit TECVAYLI 10 mg/ml und TECVAYLI 90 mg/ml zu minimieren.

TECVAYLI darf nur durch subkutane Injektion angewendet werden. TECVAYLI darf nicht intravenös angewendet werden.

TECVAYLI soll von Ärzten mit entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal und mit geeigneter medizinischer Ausrüstung angewendet werden, um schwere Reaktionen, einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms, zu behandeln.

Die Durchstechflaschen mit TECVAYLI 10 mg/ml und TECVAYLI 90 mg/ml sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

TECVAYLI Durchstechflaschen mit unterschiedlichen Stärken sollen nicht kombiniert werden, um die Erhaltungsdosis zu erreichen.

Bei der Vorbereitung und Anwendung von TECVAYLI ist eine aseptische Technik anzuwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Vorbereitung von TECVAYLI

- Überprüfen Sie bei jeder Injektion von TECVAYLI die verordnete Dosis. Um Fehler zu minimieren, verwenden Sie die folgenden Tabellen zur Vorbereitung der TECVAYLI Injektion.
 - Bestimmen Sie anhand von Tabelle 1 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Step-up Dosis 1 unter Verwendung der Durchstechflasche TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabelle 1: Injektionsvolumen von TECVAYLI (10 mg/ml) für die Step-up Dosis 1 (0,06 mg/kg)

	Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Anzahl der Durchstechflaschen (1 Durchstechflasche = 3 ml)
Step-up Dosis 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

- Bestimmen Sie anhand von Tabelle 2 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Step-up Dosis 2 unter Verwendung der Durchstechflasche TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabelle 2: Injektionsvolumen von TECVAYLI (10 mg/ml) für die Step-up Dosis 2 (0,3 mg/kg)

	Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Anzahl der Durchstechflaschen (1 Durchstechflasche = 3 ml)
Step-up Dosis 2 (0,3 mg/kg)	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

- Bestimmen Sie anhand von Tabelle 3 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Erhaltungsdosis unter Verwendung der Durchstechflasche TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabelle 3: Injektionsvolumen von TECVAYLI (90 mg/ml) für die Erhaltungsdosis (1,5 mg/kg)

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

- Die TECVAYLI Durchstechflasche in der entsprechenden Stärke aus der Kühlung (2 °C - 8 °C) nehmen und bei Bedarf mindestens 15 Minuten lang Raumtemperatur (15 °C - 30 °C) annehmen lassen. Erwärmen Sie TECVAYLI nicht auf andere Art und Weise.
- Sobald Temperaturgleichheit erreicht ist, schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig für etwa 10 Sekunden, um den Inhalt zu mischen. Nicht schütteln.
- Ziehen Sie das erforderliche Injektionsvolumen von TECVAYLI mit einer Transferkanüle aus der/den Durchstechflasche(n) in eine entsprechend große Spritze auf.
 - Das einzelne Injektionsvolumen darf 2,0 ml nicht überschreiten. Teilen Sie Dosen, bei denen mehr als 2,0 ml benötigt werden, gleichmäßig auf mehrere Spritzen auf.

- TECVAYLI ist mit Injektionskanülen aus Edelstahl und Spritzenmaterial aus Polypropylen und Polycarbonat kompatibel.
- Ersetzen Sie die Transferkanüle durch eine Injektionskanüle der entsprechenden Größe.
- Überprüfen Sie TECVAYLI vor der Anwendung visuell auf Partikel oder Verfärbung. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind.
 - Die TECVAYLI Injektionslösung ist farblos bis hellgelb.

Anwendung von TECVAYLI

- Injizieren Sie die erforderliche Menge TECVAYLI in das Subkutangewebe am Bauch (bevorzugte Injektionsstelle). Alternativ kann TECVAYLI auch am Oberschenkel in das Subkutangewebe injiziert werden. Wenn mehrere Injektionen erforderlich sind, sollen die TECVAYLI Injektionen in einem Abstand von mindestens 2 cm zueinander erfolgen.
- Injizieren Sie nicht in Tätowierungen oder Narben oder in Bereiche, in denen die Haut gerötet, gequetscht, empfindlich, verhärtet oder nicht intakt ist.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.