

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TECVAYLI 10 mg/mL soluzione iniettabile

TECVAYLI 90 mg/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TECVAYLI 10 mg/mL soluzione iniettabile

Un flaconcino da 3 mL contiene 30 mg di teclistamab (10 mg/mL).

TECVAYLI 90 mg/mL soluzione iniettabile

Un flaconcino da 1,7 mL contiene 153 mg di teclistamab (90 mg/mL).

Teclistamab è un anticorpo bispecifico umanizzato IgG4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA) diretto contro l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) e i recettori CD3, prodotto in una coltura di cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese [*Chinese hamster ovary*, CHO]) utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino da 3 mL contiene 1,2 mg (0,4 mg/mL) di polisorbato 20.

Ogni flaconcino da 1,7 mL contiene 0,68 mg (0,4 mg/mL) di polisorbato 20.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile).

La soluzione si presenta da incolore a giallo chiaro, con un pH di 5,2 e un'osmolarità di circa 296 mOsm/L (10 mg/mL di soluzione iniettabile) e di circa 357 mOsm/L (90 mg/mL di soluzione iniettabile).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TECVAYLI ~~in monoterapia~~ è indicato

- in associazione con daratumumab per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato o refrattario che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia.
- in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario che abbiano ricevuto almeno tre precedenti terapie, compresi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che abbiano evidenziato progressione della malattia durante l'ultima terapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con TECVAYLI deve essere avviato e supervisionato da medici esperti nel trattamento del mieloma multiplo.

TECVAYLI deve essere somministrato da un operatore sanitario e da personale medico adeguatamente formato, che abbia a disposizione attrezzature mediche idonee a gestire reazioni severe, tra cui la sindrome da rilascio di citochine (CRS) (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Prima di somministrare TECVAYLI secondo lo schema posologico incrementale devono essere somministrati medicinali di premedicazione (vedere di seguito).

Lo schema posologico incrementale di TECVAYLI non deve essere somministrato a pazienti con un'infezione attiva (vedere Tabella 4.3 e paragrafo 4.4).

Il trattamento con TECVAYLI deve seguire lo schema posologico incrementale illustrato nelle Tabelle 1 e 2, per ridurre l'incidenza e la severità della sindrome da rilascio di citochine. A causa del rischio della sindrome da rilascio di citochine, i pazienti devono essere informati di rimanere in prossimità di una struttura sanitaria ed essere monitorati per segni e sintomi ogni giorno per 48 ore dopo la somministrazione delle dosi, in accordo con lo schema posologico incrementale di TECVAYLI (vedere paragrafo 4.4).

La mancata somministrazione delle dosi raccomandate o la non aderenza allo schema posologico terapeutico raccomandato per l'inizio della terapia, oppure per la ripresa della terapia dopo ritardi nella somministrazione delle dosi, possono portare a un aumento della frequenza e della severità delle reazioni avverse correlate al meccanismo d'azione, in particolare della sindrome da rilascio di citochine (vedere paragrafo 4.4).

Schema posologico raccomandato per la terapia di associazione con daratumumab

Lo schema posologico di TECVAYLI nella Tabella 1 riguarda la terapia di associazione con daratumumab.

Tabella 1. Schema posologico di TECVAYLI per la terapia di associazione con daratumumab

<u>Schema posologico^a</u>	<u>Settimana/Giorno</u>	<u>Dose^b</u>	
	<u>Giorno 1</u>	<u>Solo somministrazione di daratumumab</u>	
<u>Schema posologico incrementale^c</u>	<u>Giorno 2^d</u>	<u>Dose incrementale 1</u>	<u>Dose singola di 0,06 mg/kg</u>
	<u>Giorno 4^e</u>	<u>Dose incrementale 2</u>	<u>Dose singola di 0,3 mg/kg</u>
	<u>Giorno 8^f</u>	<u>Prima dose di trattamento</u>	<u>Dose singola di 1,5 mg/kg</u>
<u>Schema posologico settimanale^c</u>	<u>Dalla Settimana 3 alla - 8^g</u>	<u>Dosi successive di trattamento</u>	<u>1,5 mg/kg</u>
<u>Schema posologico ogni due settimane^c</u>	<u>Dalla Settimana 9 alla 24^h</u>	<u>Dosi successive di trattamento</u>	<u>3 mg/kg</u>
<u>Schema posologico Q4S (ogni quattro settimane)^c</u>	<u>Dalla Settimana 25 in poi^h</u>	<u>Dosi successive di trattamento</u>	<u>3 mg/kg</u>

^a TECVAYLI deve essere somministrato almeno 3 ore dopo daratumumab per la prima dose di trattamento e, successivamente, TECVAYLI deve essere somministrato almeno 15 minuti dopo daratumumab.

^b La dose è basata sull'effettivo peso corporeo e deve essere somministrata per via sottocutanea.

^c Vedere la Tabella 3 per le raccomandazioni sulla ripresa del trattamento con TECVAYLI dopo ritardi nella somministrazione della dose.

^d La dose incrementale 1 deve essere somministrata 20 ore o più dopo daratumumab.

^e La dose incrementale 2 può essere somministrata da 2 a 7 giorni dopo la dose incrementale 1.

^f La prima dose di trattamento può essere somministrata da 2 a 7 giorni dopo la dose incrementale 2. Questa è la prima dose di trattamento completo (1,5 mg/kg).

^g Mantenere un intervallo minimo di 5 giorni tra le dosi di trattamento di 1,5 mg/kg.

^h Mantenere un intervallo minimo di 12 giorni tra le dosi di trattamento di 3 mg/kg.

Per le istruzioni di dosaggio e somministrazione di daratumumab, vedere paragrafo 5.1 e fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di daratumumab soluzione iniettabile per uso

sottocutaneo ~~per~~ in monoterapia, ad eccezione della premedicazione con desametasone (o equivalente) che non deve essere somministrata dopo il periodo di somministrazione incrementale di TECVAYLI.

Schema posologico raccomandato per la monoterapia

Lo schema posologico raccomandato per TECVAYLI è indicato nella Tabella 21. Le dosi raccomandate di TECVAYLI sono iniezioni sottocutanee (s.c.) di 1,5 mg/kg ogni settimana, precedute da dosi graduali di 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg. Nei pazienti che hanno mostrato una risposta completa o migliore per almeno 6 mesi, può essere presa in considerazione la possibilità di ridurre la frequenza della somministrazione della dose di mantenimento a 1,5 mg/kg s.c. ogni due settimane (vedere paragrafo 5.1).

~~Il trattamento con TECVAYLI deve seguire lo schema posologico incrementale illustrato nella Tabella 1, per ridurre l'incidenza e la severità della sindrome da rilascio di citochine. A causa del rischio della sindrome da rilascio di citochine, i pazienti devono essere informati di rimanere in prossimità di una struttura sanitaria e monitorare segni e sintomi ogni giorno per 48 ore dopo la somministrazione delle dosi in accordo con lo schema posologico incrementale di TECVAYLI (vedere paragrafo 4.4).~~

~~La mancata somministrazione delle dosi raccomandate o la non aderenza allo schema posologico terapeutico, oppure la ripresa della terapia dopo un ritardo nella somministrazione della dose, possono portare a un aumento della frequenza e della severità delle reazioni avverse correlate al meccanismo d'azione, in particolare della sindrome da rilascio di citochine (vedere paragrafo 4.4).~~

Tabella 21. Schema posologico di TECVAYLI in monoterapia

Tabella 11. Schema posologico di FECVAFER in monoterapia			
Schema posologico	Giorno	Dose ^a	
Tutti i pazienti			
Schema posologico incrementale ^b	Giorno 1	Dose incrementale 1	Dose singola s.c. di 0,06 mg/kg
	Giorno 3 ^c	Dose incrementale 2	Dose singola s.c. di 0,3 mg/kg
	Giorno 5 ^d	Prima dose di mantenimento <u>trattamento</u>	Dose singola s.c. di 1,5 mg/kg
Schema posologico settimanale ^b	Una settimana dopo la prima dose di <u>trattamento</u> mantenimento e successivamente ogni settimana ^e	Dosi successive di mantenimento <u>trattamento</u>	1,5 mg/kg s.c. una volta alla settimana
Pazienti che hanno una risposta completa o migliore per almeno 6 mesi			
Schema posologico ogni due settimane ^b	Considerare la possibilità di ridurre la frequenza della somministrazione della dose di mantenimento di 1,5 mg/kg s.c. ogni due settimane.		

^a La dose è basata sull'effettivo peso corporeo e deve essere somministrata per via sottocutanea.

^b Vedere la Tabella 32 per le raccomandazioni sulla ripresa del trattamento con TECVAYLI dopo ritardi nella somministrazione della dose.

^c La dose incrementale 2 può essere somministrata da due a sette giorni dopo la dose incrementale 1.

^d La prima dose di ~~mantenimento~~trattamento può essere somministrata da due a sette giorni dopo la dose incrementale 2. Questa è la prima dose di trattamento completo (1,5 mg/kg).

^e Mantenere un intervallo minimo di cinque giorni tra le dosi di ~~mantenimento~~trattamento settimanali.

Fare riferimento alle Tabelle 119, 12, 13~~10~~ e 14~~11~~ per determinare la dose sulla base di intervalli di peso predeterminati (vedere paragrafo 6.6).

Durata del trattamento

I pazienti devono essere trattati con TECVAYLI fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Medicinali di premedicazione

Al fine di ridurre il rischio di sindrome da rilascio di citochine (vedere paragrafi 4.4 e 4.8) devono essere somministrati medicinali di premedicazione a tutti i pazienti da 1 a 3 ore prima di ogni dose dello schema posologico incrementale di TECVAYLI (vedere Tabella ~~1~~ 1 e 2) come segue:

- corticosteroide (desametasone 16 mg per via orale o endovenosa)
- antistaminico (difenidramina 50 mg, o equivalente, per via orale o endovenosa)
- antipiretici (paracetamolo da 650 a 1 000 mg, o equivalente, per via orale o endovenosa)

La somministrazione di medicinali di premedicazione potrebbe essere necessaria anche prima delle dosi successive di TECVAYLI nei seguenti pazienti:

- pazienti che ripetono le dosi dello schema posologico incrementale di TECVAYLI per ritardi nella somministrazione della dose (Tabella 32), oppure
- pazienti che hanno sviluppato CRS dopo l'ultima dose somministrata (Tabella 43).

Terapia profilattica

La terapia profilattica per le infezioni è descritta nel paragrafo 4.4.

Prevenzione della riattivazione dell'herpes zoster

~~Prima di iniziare il trattamento con TECVAYLI si deve valutare la profilassi antivirale per prevenire la riattivazione del virus herpes zoster, in base alle linee guida locali.~~

Ripresa del trattamento con TECVAYLI dopo un ritardo nella somministrazione della dose

In caso di ritardo nella somministrazione di una dose di TECVAYLI, si deve riprendere la terapia in base alle raccomandazioni illustrate nella Tabella 32 e successivamente riprendere le somministrazioni di TECVAYLI in accordo allo schema posologico (vedere Tabella ~~1~~ 1 e 2). I medicinali di premedicazione devono essere somministrati come indicato nella Tabella 32. ~~I pazienti devono essere monitorati di conseguenza (vedere paragrafo 4.2).~~

Tabella 32. Raccomandazioni per riprendere la terapia con TECVAYLI dopo un ritardo nella somministrazione della dose

Ultima dose somministrata	Durata del ritardo dall'ultima dose somministrata	Azione
Dose incrementale 1	Più di 1 settimana (>7 giorni)	Riprendere lo schema posologico incrementale di TECVAYLI alla dose incrementale 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Dose incrementale 2	Da più di 1 settimana a meno di / uguale a 4 settimane (da 8 a ≤28 giorni)	Ripetere la dose incrementale 2 (0,3 mg/kg) ^a e continuare lo schema posologico incrementale di TECVAYLI.
	Più di 4 settimane (>28 giorni)	Riprendere lo schema posologico incrementale di TECVAYLI alla dose incrementale 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Qualsiasi dose di mantenimento <u>trattamento</u>	Da più di 1 settimana a meno di / uguale a 9 settimane (da 8 a ≤63 giorni)	Continuare TECVAYLI all'ultima dose e schema di trattamento <u>mantenimento</u> (1,5 mg/kg una volta alla settimana o 1,5 mg/kg ogni due settimane)

	Da più di 9 settimane a meno di / uguale a 16 settimane (da 64 a ≤112 giorni)	Riprendere lo schema posologico di TECVAYLI alla dose incrementale 2 (0,3 mg/kg) ^a .
	Più di 16 settimane (>112 giorni)	Riprendere lo schema posologico di TECVAYLI alla dose incrementale 1 (0,06 mg/kg) ^a .

^a I medicinali di premedicazione devono essere somministrati prima della dose di TECVAYLI ~~e i pazienti devono essere monitorati di conseguenza.~~

Modifiche della dose

Il trattamento con TECVAYLI deve essere iniziato in base allo schema posologico incrementale illustrato nella ~~a~~ Tabella ~~a~~ 1 ~~e~~ 2.

Monoterapia: ~~n~~Non sono raccomandate riduzioni della dose di TECVAYLI.

Terapia di associazione: ~~Non sono raccomandate riduzioni della dose di TECVAYLI durante il periodo di somministrazione incrementale e la prima dose di trattamento di 1,5 mg/kg. Le raccomandazioni per la gestione delle tossicità nella successiva somministrazione del trattamento sono descritte nel paragrafo 4.4.~~

Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di daratumumab soluzione iniettabile per uso sottocutaneo per informazioni sulle modifiche della dose di daratumumab.

Ritardi nella somministrazione della dose potrebbero essere necessari per gestire le tossicità correlate a TECVAYLI (vedere paragrafo 4.4). Le raccomandazioni sulla ripresa del trattamento con TECVAYLI dopo un ritardo nella somministrazione della dose sono illustrate nella Tabella ~~3~~ 2.

Le azioni raccomandate in caso di reazioni avverse a seguito della somministrazione di TECVAYLI sono illustrate nella Tabella ~~4~~ 3.

Tabella ~~4~~ 3. Azioni raccomandate in caso di reazioni avverse a seguito della somministrazione di TECVAYLI

Reazioni avverse	Grado	Azioni
Sindrome da rilascio di citochine ^a (vedere paragrafo 4.4)	Grado 1 Temperatura ≥ 38 °C^b	- Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la reazione avversa non si risolve. - Vedere la Tabella 5 4 per la gestione della sindrome da rilascio di citochine. Somministrare i medicinali di premedicazione prima della dose successiva di TECVAYLI.

	Grado 2 • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ con: • ipotensione responsiva a infusione di liquidi endovena che non richiede vasopressori oppure • fabbisogno di ossigeno con cannula nasale a basso flusso^c o a flusso libero (blow-by). Grado 3 (durata: meno di 48 ore) • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ con: • ipotensione che richiede un vasopressore con o senza vasopressina oppure • fabbisogno di ossigeno con cannula nasale ad alto flusso^c, maschera facciale, maschera non rebreather o maschera di Venturi	• Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la reazione avversa non si risolve. • Vedere la Tabella <u>54</u> per la gestione della sindrome da rilascio di citochine. • Somministrare i medicinali di premedicazione prima della dose successiva di TECVAYLI. • Monitorare il paziente ogni giorno per 48 ore dopo la dose successiva di TECVAYLI. Informare i pazienti di rimanere in prossimità di una struttura sanitaria per il monitoraggio quotidiano.
	Grado 3 (ricorrente o con durata maggiore di 48 ore) • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ con: • ipotensione che richiede un vasopressore con o senza vasopressina oppure • fabbisogno di ossigeno con cannula nasale ad alto flusso^c, maschera facciale, maschera non-rebreather o maschera di Venturi. Grado 4 • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ con: • ipotensione che richiede più vasopressori (esclusa vasopressina) oppure • fabbisogno di ossigeno a pressione positiva (per es. pressione continua positiva delle vie aeree [CPAP], pressione bilivello positiva delle vie aeree [BiPAP], intubazione e ventilazione meccanica).	• Interrompere definitivamente la terapia con TECVAYLI. • Vedere la Tabella <u>54</u> per la gestione della sindrome da rilascio di citochine.

Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS) ^d (vedere paragrafo 4.4)	Grado 1	• Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la reazione avversa non si risolve. • Vedere la Tabella 65 per la gestione della sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie.
	Grado 2 Grado 3 (primo episodio)	• Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la reazione avversa non si risolve. • Vedere la Tabella 65 per la gestione della sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie. • Monitorare il paziente ogni giorno per 48 ore dopo la dose successiva di TECVAYLI. Informare i pazienti di rimanere in prossimità di una struttura sanitaria per il monitoraggio quotidiano.
	Grado 3 (ricorrente) Grado 4	• Interrompere definitivamente la terapia con TECVAYLI. • Vedere la Tabella 65 per la gestione della sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie.
Infezioni (vedere paragrafo 4.4)	Tutti i gradi	• Non somministrare lo schema posologico incrementale di TECVAYLI a pazienti con un'infezione attiva. Si può procedere con lo schema posologico incrementale di TECVAYLI non appena l'infezione attiva si sia risolta.
	Grado 3 Grado 4	• Sospendere le successive dosi di mantenimento-trattamento di TECVAYLI (ovvero, dosi somministrate dopo lo schema posologico incrementale di TECVAYLI) fino a quando <u>non vi sia alcuna evidenza di infezione attiva</u>. L'infezione non migliora al Grado 2 o inferiore.

Tossicità ematologiche (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	Conta assoluta dei neutrofili inferiore a $0,5 \times 10^9/l$	Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la conta assoluta dei neutrofili sia pari a $0,5 \times 10^9/L$ o superiore.
	Neutropenia febbrile	Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la conta assoluta dei neutrofili è $1,0 \times 10^9/L$ o superiore e la febbre si risolve.
	Emoglobina inferiore a 8 g/dL	Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando l'emoglobina sia pari o superiore a 8 g/dL.
	<u>Monoterapia:</u> c Conta piastrinica inferiore a 25 000/μL Conta piastrinica tra 25 000/μL e 50 000/μL con emorragia <u>Terapia di associazione: conta piastrinica inferiore a 50 000/μL</u>	<u>Monoterapia</u> - Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la conta piastrinica sia pari o superiore a 25 000/μL e non vi sia alcuna evidenza di emorragia. <u>Terapia di associazione</u> - Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la <u>conta piastrinica sia pari o superiore a 50 000/μL e non vi sia alcuna evidenza di sanguinamento</u>emorragia.
Altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8) ^e	Grado 3 Grado 4	Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la reazione avversa scende al Grado 2 o inferiore.

^a In base alla classificazione della CRS della American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (Lee et al, 2019).

^b Attribuita a CRS. La febbre potrebbe non presentarsi in concomitanza con ipotensione o ipossia, poiché potrebbe essere mascherata da farmaci quali antipiretici o da terapia anticitochinica (per es. tocilizumab o corticosteroidi).

^c La cannula nasale a basso flusso eroga ≤ 6 L/min, la cannula nasale ad alto flusso eroga >6 L/min

^d In base alla classificazione dell'ICANS dell'ASTCT.

^e In base alla versione 4.03 dei Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di TECVAYLI nella popolazione pediatrica per il trattamento del mieloma multiplo.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

TECVAYLI è solo per iniezione sottocutanea.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

I pazienti trattati con TECVAYLI possono sviluppare la sindrome da rilascio di citochine, che può comportare reazioni potenzialmente letali o fatali.

I segni e i sintomi clinici della CRS possono comprendere, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, febbre, ipossia, brividi, ipotensione, tachicardia, cefalea ed enzimi epatici elevati. Le complicanze della CRS potenzialmente pericolose per la vita possono includere disfunzione cardiaca, sindrome da distress respiratorio nell'adulto, tossicità neurologiche, insufficienza renale e/o epatica e coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Il trattamento con TECVAYLI deve essere avviato seguendo lo schema posologico incrementale, per ridurre il rischio di CRS. Prima di ogni dose dello schema posologico incrementale di TECVAYLI devono essere somministrati medicinali di premedicazione (corticosteroidi, antistaminici e antipiretici) per ridurre il rischio di CRS (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti sotto riportati devono essere informati di rimanere in prossimità di una struttura sanitaria e devono essere monitorati quotidianamente per 48 ore:

- pazienti che ricevono una qualsiasi dose nell'ambito dello schema posologico incrementale di TECVAYLI (per CRS)
- pazienti che ricevono TECVAYLI dopo un evento di CRS di grado 2 o superiore.

Prima della dose successiva di TECVAYLI, ai pazienti che hanno sviluppato CRS dopo l'ultima dose somministrata, devono essere somministrati medicinali di premedicazione.

I pazienti devono essere invitati a rivolgersi a un medico qualora dovessero presentarsi segni o sintomi di CRS. Al primo segno di CRS, i pazienti devono essere immediatamente valutati per il ricovero ospedaliero. Deve essere istituito un trattamento con cure di supporto, tocilizumab e/o corticosteroidi, in base alla severità, come indicato nella Tabella 54. In caso di CRS, l'utilizzo di fattori di crescita mieloidi, in particolare il fattore di crescita dei granulociti e dei macrofagi, (GM-CSF), può potenzialmente peggiorare i sintomi della CRS e deve essere evitato. Il trattamento con TECVAYLI

deve essere sospeso fino alla risoluzione della CRS, come indicato nella Tabella 4.3 (vedere paragrafo 4.2).

Gestione della sindrome da rilascio di citochine

La CRS deve essere identificata in base alla presentazione clinica. I pazienti devono essere valutati e trattati per altre cause di febbre, ipossia e ipotensione.

Se si sospetta CRS, TECVAYLI deve essere sospeso fino alla risoluzione della reazione avversa (vedere Tabella 4.3). La CRS deve essere gestita secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 5.4. Si devono somministrare cure di supporto per la CRS (tra cui, a titolo esemplificativo, agenti antipiretici, somministrazione di liquidi endovena, vasopressori, ossigenoterapia, ecc.) secondo necessità. Si deve valutare l'esecuzione di esami di laboratorio per escludere segni di coagulazione intravascolare disseminata (CID), monitorare i parametri ematologici, nonché la funzionalità polmonare, cardiaca, renale ed epatica.

Tabella 5.4. Raccomandazioni per la gestione della sindrome da rilascio di citochine con tocilizumab e corticosteroidi

Grado ^c	Sintomi presenti	Tocilizumab ^a	Corticosteroidi ^b
Grado 1	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$	Da valutare	Da valutare Non applicabile
Grado 2	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ con: - ipotensione responsiva ai liquidi endovena che non richiede vasopressori oppure - necessità di ossigeno con cannula nasale a basso flusso^d o a flusso libero.	Somministrare tocilizumab^b 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (non superare gli 800 mg). Ripetere la somministrazione di tocilizumab ogni 8 ore secondo necessità, se non responsivo ai liquidi per via endovenosa o all'incremento dell'ossigenoterapia. Limitare a un massimo di 3 dosi in un periodo di 24 ore; massimo 4 dosi totali.	Se non si osservano miglioramenti entro 24 ore dall'inizio del trattamento con tocilizumab, somministrare metilprednisolone 1 mg/kg per via endovenosa due volte al giorno o desametasone 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore. Continuare l'uso di corticosteroidi fino a quando l'evento migliora a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio nell'arco di 3 giorni.

Grado 3	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con: • ipotensione che richiede un vasopressore con o senza vasopressina oppure • necessità di ossigeno con cannula nasale ad alto flusso^d, maschera facciale, maschera non rebreather o maschera di Venturi	Somministrare tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (non superare gli 800 mg). Ripetere la somministrazione di tocilizumab ogni 8 ore secondo necessità, se non responsivo ai liquidi per via endovenosa o all'incremento dell'ossigenoterapia. Limitare a un massimo di 3 dosi in un periodo di 24 ore; massimo 4 dosi totali.	Se non si osservano miglioramenti, somministrare metilprednisolone 1 mg/kg per via endovenosa due volte al giorno o desametasone 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore. Continuare l'uso di corticosteroidi fino a quando l'evento migliora a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio nell'arco di 3 giorni.
Grado 4	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con: • ipotensione che richiede più vasopressori (esclusa vasopressina) oppure • necessità di ossigeno a pressione positiva (per es. pressione positiva continua delle vie aeree [CPAP], pressione positiva bilivello delle vie aeree [BiPAP], intubazione e ventilazione meccanica)	Somministrare tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (non superare gli 800 mg). Ripetere il trattamento con tocilizumab ogni 8 ore secondo necessità se non reattivo ai liquidi per via endovenosa o all'incremento dell'ossigenoterapia. Limitare a un massimo di 3 dosi in un periodo di 24 ore; massimo 4 dosi totali.	Come sopra oppure somministrare metilprednisolone 1 000 mg per via endovenosa al giorno per 3 giorni, a discrezione del medico. Se non si osservano miglioramenti o se le condizioni peggiorano, considerare la possibilità di alternare gli immunosoppressori ^b .

^a Per i dettagli consultare le informazioni di prescrizione di tocilizumab.

^b Trattare la CRS non responsiva secondo le linee guida standard.

^c Attribuita a CRS. La febbre potrebbe non essere sempre presente in concomitanza con ipotensione o ipossia, poiché potrebbe essere mascherata da interventi quali antipiretici o terapia anticitochinica (per es. tocilizumab o corticosteroidi).

^d La cannula nasale a basso flusso eroga ≤ 6 L/min, la cannula nasale ad alto flusso eroga >6 l/min.

^e In base alla classificazione della CRS dell'ASTCT (Lee et al, 2019).

Tossicità neurologiche, inclusa ICANS Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

A seguito del trattamento con TECVAYLI si sono verificati episodi di ~~è verificata una~~ sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS), ~~sono verificate tossicità neurologiche severe, severia,~~ potenzialmente letali ~~ie i o~~ letali. ei [AIFA_451], ~~tra cui la sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS).~~

I pazienti devono essere monitorati per segni o sintomi di ICANS ~~tossicità neurologiche~~ durante la terapia e trattati tempestivamente.

I pazienti devono essere informati di rivolgersi immediatamente a un medico qualora dovessero presentarsi segni o sintomi di ICANS ~~tossicità neurologica~~. Al primo segno di ~~tossicità neurologica, tra~~

~~eui~~-ICANS, i pazienti devono essere immediatamente valutati e trattati in base alla severità. I pazienti che manifestano ICANS di grado 2 o superiore o in caso di prima comparsa di ICANS di grado 3 dopo l'ultima dose assunta di TECVAYLI devono rimanere nelle vicinanze di una struttura sanitaria e devono essere monitorati per i segni e i sintomi ogni giorno per 48 ore.

In caso di ICANS ~~e altre tossicità neurologiche~~ il trattamento con TECVAYLI deve essere sospeso come indicato nella Tabella ~~43~~ (vedere paragrafo 4.2).

A causa dei possibili eventi di ICANS, i pazienti devono essere informati di non guidare e di non utilizzare macchinari pesanti durante il trattamento secondo lo schema posologico incrementale con TECVAYLI e per 48 ore dopo aver completato lo schema posologico incrementale di TECVAYLI e in caso di sintomi neurologici di nuova insorgenza (vedere paragrafo 4.7).

Gestione ~~dell'i ICANS~~ delle tossicità neurologiche

Al primo segno di ~~tossicità neurologica, tra cui~~ ICANS, valutare la necessità di una visita neurologica. Devono essere escluse altre cause dei sintomi neurologici. TECVAYLI deve essere sospeso fino alla risoluzione della reazione avversa (vedere Tabella ~~43~~). In caso di ~~tossicità neurologiche~~ ICANS severa~~e~~ o potenzialmente letale~~i~~ devono essere adottate misure di terapia intensiva e di supporto. La gestione generale di delle tossicità neurologiche (per es. ICANS, con o senza CRS concomitante) è riassunta nella Tabella ~~65~~.

Tabella ~~65~~. Linee guida per la gestione della sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

Grado	Sintomi presenti ^a	CRS concomitante	In assenza di CRS concomitante
Grado 1	Punteggio ICE 7-9 ^b Oppure ridotto livello di coscienza ^c : si sveglia spontaneamente.	Gestione della CRS secondo la Tabella 54 .	Monitorare i sintomi neurologici e valutare un consulto o una visita neurologica, a discrezione del medico.
		Monitorare i sintomi neurologici e valutare un consulto o una visita neurologica, a discrezione del medico.	
Grado 2	Punteggio ICE 3-6 ^b Oppure ridotto livello di coscienza ^c : si sveglia al suono della voce.	Valutare l'uso di medicinali anticonvulsivanti non sedativi (per es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi epilettiche.	
		Somministrare tocilizumab secondo la Tabella 54 per la gestione della CRS. Se non si osservano miglioramenti dopo l'inizio del trattamento con tocilizumab, somministrare desametasone ^d 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore, se il paziente non sta già assumendo altri corticosteroidi. Continuare con desametasone fino alla risoluzione a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio.	Somministrare desametasone ^d 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore. Continuare con desametasone fino alla risoluzione a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio.
		Valutare l'uso di medicinali anticonvulsivanti non sedativi (per es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi epilettiche. Valutare un consulto neurologico e con altri specialisti per ulteriori accertamenti, se necessario.	

Grado 3	Punteggio ICE 0-2^b Oppure ridotto livello di coscienza^c: si sveglia solo con stimoli tattili oppure crisi convulsive^c: - qualsiasi crisi convulsiva clinica, focale o generalizzata, che si risolve rapidamente oppure - crisi non-convulsive in base all'elettroencefalogramma (EEG) che si risolvono con un intervento oppure aumento della pressione endocranica: edema focale/localizzato all'imaging neurologico^c.	Somministrare tocilizumab secondo la Tabella 54 per la gestione della CRS. Inoltre, somministrare desametasone^d 10 mg per via endovenosa con la prima dose di tocilizumab e ripetere la somministrazione ogni 6 ore. Continuare con desametasone fino alla risoluzione a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio.	Somministrare desametasone^d 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore. Continuare con desametasone fino alla risoluzione a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio.
		Valutare l'uso di medicinali anticonvulsivanti non sedativi (per es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi epilettiche. Valutare un consulto neurologico e con altri specialisti per ulteriori accertamenti, se necessario.	
Grado 4	Punteggio ICE 0^b oppure ridotto livello di coscienza^c: - paziente non risvegliabile o che richiede stimoli tattili vigorosi o ripetitivi per svegliarsi oppure - stupor o coma oppure crisi convulsive^c: - crisi prolungata potenzialmente letale (>5 min) oppure - ripetute crisi convulsive cliniche o evidenza elettrica delle stesse senza ritorno al valore basale fra l'una e l'altra oppure esiti motori^c: - debolezza motoria focale profonda, come emiparesi o paraparesi, oppure aumento della pressione intracranica/edema cerebrale^c, con segni/sintomi quali: - edema cerebrale diffuso all'imaging neurologico oppure - postura decerebrata o decorticata oppure - paralisi del VI nervo cranico oppure - papilledema oppure - triade di Cushing	Somministrare tocilizumab secondo la Tabella 54 per la gestione della CRS. Come sopra o valutare la somministrazione di metilprednisolone 1 000 mg al giorno per via endovenosa con la prima dose di tocilizumab e continuare metilprednisolone 1 000 mg al giorno per via endovenosa per 2 o più giorni.	Come sopra o valutare la somministrazione di metilprednisolone 1 000 mg al giorno per via endovenosa per 3 giorni; se il paziente migliora, gestire come descritto sopra.
		Valutare l'uso di medicinali anticonvulsivanti non sedativi (per es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive. Valutare un consulto neurologico e con altri specialisti per ulteriori accertamenti, se necessario. In caso di aumento della pressione intracranica/edema cerebrale, fare riferimento alle linee guida per la gestione.	

-
- ^a La gestione è determinata dall'evento più severo, non attribuibile ad altre cause.
- ^b Se il paziente è risvegliabile e in grado di eseguire la valutazione dell'encefalopatia associata alle cellule effettrici immunitarie (ICE), valutare: **Orientamento** (orientato su anno, mese, città, ospedale = 4 punti); **Denominazione** (nomina 3 oggetti, per es. indica l'orologio, la penna, il bottone = 3 punti); **Eseguire i comandi** (per es. "mostra 2 dita" o "chiudi gli occhi e tira fuori la lingua" = 1 punto); **Scrittura** (capacità di scrivere una frase standard = 1 punto); e **Attenzione** (contare a ritroso da 100 a 0 di dieci in dieci = 1 punto). Se il paziente non è risvegliabile e non è in grado di eseguire la valutazione ICE (ICANS Grado 4) = 0 punti.
- ^c Non attribuibile ad altre cause.
- ^d La somministrazione di desametasone si riferisce a desametasone o equivalente.

Infezioni

Nei pazienti trattati con TECVAYLI sono state segnalate infezioni severe, potenzialmente letali o fatali (vedere paragrafo 4.8). Durante la terapia con TECVAYLI sono state osservate infezioni virali o riattivazioni virali.

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezione prima e durante la terapia con TECVAYLI e devono essere trattati adeguatamente. Il monitoraggio delle misure di prevenzione delle infezioni (vaccinazioni incluse) e l'uso di antimicrobici (per es. per la prevenzione di polmonite da *Pneumocystis jirovecii*), inclusa la profilassi antibiotica e antivirale (per es. per la prevenzione della riattivazione dell'herpes zoster). ~~La profilassi antimicrobica devono essere adottati somministrati~~ isomministrata secondo le linee guida locali. Con TECVAYLI il tasso di infezioni è più elevato durante i mesi iniziali della terapia e diminuisce nel tempo.

I pazienti con infezione attiva non devono iniziare lo schema posologico incrementale di TECVAYLI. Per le dosi successive, TECVAYLI deve essere sospeso come indicato nella Tabella 43 (vedere paragrafo 4.2).

La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), che può essere fatale, è stata riportata anche in pazienti in terapia con TECVAYLI. I pazienti devono essere monitorati per qualsiasi nuova insorgenza di segni o sintomi neurologici, o per cambiamenti in quelli pre-esistenti. Se si sospetta la PML, il trattamento con Tecvayli deve essere sospeso ed iniziata un'appropriata valutazione diagnostica. In caso di conferma di PML, TECVAYLI deve essere interrotto.

Riattivazione del virus dell'epatite B

Nei pazienti trattati con medicinali diretti contro le cellule B può verificarsi la riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), in alcuni casi con conseguente epatite fulminante, insufficienza epatica e decesso.

I pazienti con evidenze sierologiche di positività all'HBV devono essere monitorati per segni clinici e di laboratorio che suggeriscano la riattivazione dell'HBV durante il trattamento con TECVAYLI e per almeno sei mesi dopo la conclusione del trattamento con TECVAYLI.

Nei pazienti trattati con TECVAYLI che hanno sviluppato la riattivazione dell'HBV il trattamento con TECVAYLI deve essere sospeso come indicato nella Tabella 43 e gestito in base alle linee guida locali (vedere paragrafo 4.2).

Ipogammaglobulinemia

Nei pazienti trattati con TECVAYLI è stata segnalata ipogammaglobulinemia (vedere paragrafo 4.8).

I livelli di immunoglobuline devono essere monitorati durante il trattamento con TECVAYLI. Deve essere utilizzata una ~~La~~ terapia di somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa o sottocutanea allo scopo di mantenere i livelli sierici di IgG al di sopra di >400 -mg/dL. è stata utilizzata per trattare l'ipogammaglobulinemia nel 39% dei pazienti. I pazienti devono essere trattati secondo le linee guida locali, che prevedono anche il ~~monitoraggio~~ Le misure di prevenzione delle infezioni e l'uso di antimicrobici, inclusa la profilassi antibiotica e antivirale, devono essere

somministrate secondo le linee guida locali e ~~la somministrazione di terapia sostitutiva con immunoglobuline.~~

Vaccini

La risposta immunitaria ai vaccini può essere ridotta quando si assume TECVAYLI.

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con TECVAYLI non è stata studiata. La vaccinazione con vaccini contenenti virus vivi non è raccomandata nelle 4 settimane precedenti all'inizio del trattamento, durante il trattamento e per almeno 4 settimane dopo il trattamento.

Neutropenia

Nei pazienti trattati con TECVAYLI sono state segnalate neutropenia e neutropenia febbrile (vedere paragrafo 4.8).

L'emocromo completo deve essere monitorato al basale e periodicamente durante il trattamento. Le cure di supporto devono essere fornite in accordo alle linee guida standard locali.

Nei pazienti che presentano neutropenia devono essere monitorati eventuali segni di infezione.

Il trattamento con TECVAYLI deve essere sospeso come indicato nella Tabella 43 (vedere paragrafo 4.2).

Flare tumorale

È stato riportato un fenomeno di flare tumorale in pazienti trattati con TECVAYLI (vedere sezione 4.8). Le manifestazioni includevano dolore localizzato e sintomi da compressione delle strutture nervose e del midollo spinale, attribuibili a un aumento transitorio del volume tumorale. Il flare tumorale non implica un fallimento terapeutico né rappresenta una progressione tumorale. Si raccomanda il monitoraggio e la valutazione del flare tumorale nei pazienti trattati con TECVAYLI e di gestirli come clinicamente indicato.

Eccipienti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Polisorbato

Questo medicinale contiene 0,4 mg di polisorbato 20 in ogni mL, equivalente a 1,2 mg nel flaconcino da 3 mL e 0,68 mg nel flaconcino da 1,7 ~~mL~~¹. I polisorbati possono provocare reazioni di ipersensibilità.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con TECVAYLI.

Il rilascio iniziale di citochine associate all'avvio del trattamento con TECVAYLI potrebbe sopprimere gli enzimi CYP450. Il rischio più alto di interazione è previsto dall'avvio dello schema posologico incrementale di TECVAYLI fino a 7 giorni dopo la prima dose di ~~mantenimento~~ trattamento o durante un evento di CRS. Durante questo periodo la tossicità o le concentrazioni del medicinale (per es. ciclosporina) devono essere monitorate nei pazienti che stanno ricevendo un trattamento concomitante con substrati del CYP450 con un indice terapeutico ristretto. La dose del medicinale concomitante deve essere aggiustata secondo necessità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Misure contraccettive negli uomini e nelle donne

Prima di iniziare il trattamento con TECVAYLI deve essere verificato lo stato di gravidanza delle donne in età fertile.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno cinque mesi dopo la dose finale di TECVAYLI. Negli studi clinici, i pazienti di sesso maschile con una partner in età fertile hanno usato un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per tre mesi dopo l'ultima dose di teclistamab.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di teclistamab in donne in gravidanza non esistono. Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare i rischi di teclistamab in gravidanza.

È noto che le IgG umane attraversano la placenta dopo il primo trimestre di gravidanza. Pertanto, teclistamab, un anticorpo IgG4 umanizzato, può potenzialmente essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo. TECVAYLI non è raccomandato durante la gravidanza.

TECVAYLI è associato a ipogammaglobulinemia, pertanto deve essere presa in considerazione la misurazione dei livelli di immunoglobuline nei neonati di madri trattate con TECVAYLI.

Allattamento

Non è noto se teclistamab sia escreto nel latte materno umano o animale o se abbia effetti sui neonati allattati al seno o sulla produzione di latte.

A causa delle possibili reazioni avverse associate a TECVAYLI nei neonati allattati al seno, le pazienti devono essere informate di non allattare al seno durante il trattamento con TECVAYLI e per almeno cinque mesi dopo avere assunto l'ultima dose.

Fertilità

Non esistono dati relativi agli effetti di teclistamab sulla fertilità. Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare gli effetti di teclistamab sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TECVAYLI compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa della possibilità di eventi di ICANS, i pazienti che ricevono TECVAYLI sono a rischio di riduzione del livello di coscienza (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di astenersi dalla guida e dall'uso di macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi durante e per 48 ore dopo il completamento dello schema posologico incrementale di TECVAYLI, e in caso di nuova insorgenza di eventuali sintomi neurologici (Tabella 1 e 2) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse di qualsiasi grado più comuni nei pazienti sono state ipogammaglobulinemia, neutropenia, sindrome da rilascio di citochine, infezione delle vie respiratorie superiori, dolore muscoloscheletrico, diarrea, anemia, tosse, stanchezza, reazione in sede di iniezione, trombocitopenia, infezione polmonare, COVID-19, linfopenia, ipertensione, dolore, nausea, cefalea e ipokaliemia (75%), sindrome da rilascio di citochine (72%), neutropenia (71%), anemia (55%), dolore muscoloscheletrico (52%), stanchezza (41%), trombocitopenia (40%), reazione in sede di iniezione (38%), infezione delle

~~vie respiratorie superiori (37%), linfopenia (35%), diarrea (28%), infezione polmonare (28%), nausea (27%), piressia (27%), cefalea (24%), tosse (24%), stipsi (21%) e dolore (21%).~~

Reazioni avverse ~~gravi serie~~ si sono verificate nel 65% dei pazienti che hanno ricevuto TECVAYLI, tra cui infezione polmonare (~~22,4~~6%), COVID-19 (~~14,1~~5%), sindrome da rilascio di citochine (11%), infezione delle vie respiratorie superiori (7%), ~~sindrome da rilascio di citochine (8%)~~, sepsi (~~6,7~~%), piressia (~~3,5~~5%), neutropenia febbrile (3,1%), diarrea (2,3%) e dolore muscoloscheletrico (2,35%)~~;~~ ~~danno renale acuto (4,8%), diarrea (3,0%), cellulite (2,4%), ipossia (2,4%), neutropenia febbrile (2,4%), ed encefalopatia (2,4%).~~

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse si basano~~no~~ sulle frequenze degli eventi avversi per qualsiasi causa, in pazienti affetti da mieloma multiplo esposti a teclistamab, per i quali, dopo una valutazione approfondita, una relazione causale tra il medicinale e l'evento avverso è almeno una possibilità ragionevole.

~~I dati relativi alla sicurezza di TECVAYLI sono stati valutati nello studio MajesTEC-1, che ha incluso 165 pazienti adulti affetti da mieloma multiplo che hanno ricevuto il regime posologico raccomandato di TECVAYLI in monoterapia. La durata mediana del trattamento con TECVAYLI è stata di 8,5 mesi (intervallo: da 0,2 a 24,4 mesi).~~

I dati relativi alla sicurezza di TECVAYLI sono stati valutati in 739 pazienti adulti ~~affetti da~~con mieloma multiplo recidivato o refrattario, inclusi: 165 pazienti dello studio MajesTEC-1 e 291 pazienti dello studio MajesTEC-9, che avevano ricevuto TECVAYLI in monoterapia per via sottocutanea (s.c.) ~~in monoterapia~~ con una durata mediana del trattamento rispettivamente di 9 mesi (intervallo: 0,20-41) e 13 mesi (intervallo: 0,10-28), e 283 pazienti dello studio MajesTEC-3, che avevano ricevuto TECVAYLI s.c. in associazione a daratumumab s.c. con una durata mediana del trattamento di 32 mesi (intervallo: 0,03-43).

Nella Tabella 76 sono riassunte le reazioni avverse osservate nei pazienti negli studi MajesTEC-1, MajesTEC-9 e MajesTEC-3 e post-marketing, ~~trattati con TECVAYLI. I dati relativi alla sicurezza di TECVAYLI sono stati valutati includendo tutti i pazienti trattati (N=302), senza che siano state segnalate ulteriori reazioni avverse.~~

~~Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito in base alla frequenza.~~ Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 7 in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto rara ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6.— Reazioni avverse in pazienti affetti da mieloma multiplo trattati con TECVAYLI nello studio MajesTEC-1 alla dose raccomandata in monoterapia

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza (Tutti i gradi)	N=165	
			n (%)	
			Qualsiasi grado	Grado 3 o 4
Infezioni ed infestazioni	Infezione polmonare	Molto comune	46 (28%)	32 (19%)
	Sepsi ²	Comune	13 (7,9%)	11 (6,7%)
	COVID-19 ³	Molto comune	30 (18%)	20 (12%)
	Infezione delle vie respiratorie superiori ⁴	Molto comune	61 (37%)	4 (2,4%)
	Cellulite	Comune	7 (4,2%)	5 (3,0%)
	Infezione delle vie urinarie ^{5,21}	Molto comune	23 (14%)	10 (6,1%)
	Leucoencefalopatia multifocale progressiva ²¹	Non comune	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)	Flare tumorale ²²	Non nota		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia	Molto comune	117 (71%)	106 (64%)
	Neutropenia febbrile	Comune	6 (3,6%)	5 (3,0%)
	Trombocitopenia	Molto comune	66 (40%)	35 (21%)
	Linfopenia	Molto comune	57 (35%)	54 (33%)
	Anemia ⁶	Molto comune	90 (55%)	61 (37%)
	Leucopenia	Molto comune	29 (18%)	12 (7,3%)
	Ipo fibrinogenemia	Comune	16 (9,7%)	2 (1,2%)
Disturbi del sistema immunitario	Sindrome da rilascio di citochine	Molto comune	119 (72%)	1 (0,6%)
	Ipgammaglobulinemia ⁷	Molto comune	123 (75%)	3 (1,8%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperamilasemia	Comune	6 (3,6%)	4 (2,4%)
	Iperkaliemia	Comune	8 (4,8%)	2 (1,2%)
	Ipercalcemia	Molto comune	19 (12%)	5 (3,0%)
	Iponatremia	Comune	13 (7,9%)	8 (4,8%)
	Ipokaliemia	Molto comune	23 (14%)	8 (4,8%)
	Ipo calcemia	Comune	12 (7,3%)	0
	Ipo fosfatemia	Molto comune	20 (12%)	10 (6,1%)
	Ipoalbuminemia	Comune	4 (2,4%)	1 (0,6%)
	Ipomagnesiemia	Molto comune	22 (13%)	0
	Appetito ridotto	Molto comune	20 (12%)	1 (0,6%)
	Ipo glicemia ²¹	Comune	4 (2,4%)	0

Patologie del sistema nervoso	Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie	Comune	5 (3,0%)	0
	Encefalopatia ⁸	Comune	16 (9,7%)	0
	Neuropatia periferica ⁹	Molto comune	26 (16%)	1 (0,6%)
	Cefalea	Molto comune	39 (24%)	1 (0,6%)
Patologie vascolari	Emorragia ¹⁰	Molto comune	20 (12%)	5 (3,0%)
	Iperensione ¹¹	Molto comune	21 (13%)	9 (5,5%)
	Ipotensione ²¹	Molto comune	18 (11%)	4 (2,4%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Ipossia	Comune	16 (9,7%)	6 (3,6%)
	Dispnea ¹²	Molto comune	22 (13%)	3 (1,8%)
	Tosse ¹³	Molto comune	39 (24%)	0
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune	47 (28%)	6 (3,6%)
	Vomito	Molto comune	21 (13%)	1 (0,6%)
	Dolore addominale ^{14,21}	Molto comune	20 (12%)	2 (1,2%)
	Nausea	Molto comune	45 (27%)	1 (0,6%)
	Stipsi	Molto comune	34 (21%)	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico ¹⁵	Molto comune	85 (52%)	14 (8,5%)
	Spasmi muscolari ²¹	Molto comune	17 (10%)	0
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Molto comune	45 (27%)	1 (0,6%)
	Reazione in sede di iniezione ¹⁶	Molto comune	62 (38%)	1 (0,6%)
	Dolore ¹⁷	Molto comune	34 (21%)	3 (1,8%)
	Edema ¹⁸	Molto comune	23 (14%)	0
	Stanchezza ¹⁹	Molto comune	67 (41%)	5 (3,0%)

Esami diagnostici	Creatinina ematica aumentata	Comune	9 (5,5%)	0
	Aumento delle transaminasi²⁰	Comune	16 (9,7%)	4 (2,4%)
	Lipasi aumentata	Comune	10 (6,1%)	2 (1,2%)
	Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Molto comune	18 (11%)	3 (1,8%)
	Gammaglutamiltransferasi aumentata	Comune	16 (9,7%)	5 (3,0%)
	Tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato	Comune	13 (7,9%)	2 (1,2%)
	Rapporto internazionale normalizzato aumentato	Comune	10 (6,1%)	2 (1,2%)

Gli eventi avversi sono classificati utilizzando la versione MedDRA 24.0.

Nota: la tabella include la diagnosi di CRS e ICANS; i sintomi della CRS o ICANS sono esclusi.

- ¹—L'infezione polmonare include polmonite da Enterobacter, infezione delle vie respiratorie inferiori, infezione virale delle vie respiratorie inferiori, polmonite da Metapneumovirus, polmonite da Pneumocystis jirovecii, infezione polmonare, polmonite da Adenovirus, polmonite batterica, polmonite da Klebsiella, polmonite da Moraxella, polmonite pneumococcica, polmonite da Pseudomonas, polmonite da virus respiratorio sinciziale, polmonite stafilococcica e polmonite virale.
- ²—La sepsi include batteriemia, sepsi meningococcica, sepsi neutropenica, batteriemia da Pseudomonas, sepsi da Pseudomonas, sepsi e batteriemia stafilococcica.
- ³—COVID-19 include COVID-19 asintomatica e COVID-19.
- ⁴—Le infezioni delle vie respiratorie superiori includono bronchite, nasofaringite, faringite, infezioni delle vie respiratorie, infezioni batteriche delle vie respiratorie, rinite, infezione da rinovirus, sinusite, tracheite, infezione delle vie respiratorie superiori e infezione virale delle vie respiratorie superiori.
- ⁵—Le infezioni del tratto urinario includono cistite, cistite da escherichia, cistite da klebsiella, infezione delle vie urinarie da escherichia, infezione delle vie urinarie e infezione batterica delle vie urinarie.
- ⁶—L'anemia include anemia, carenza di ferro e anemia da carenza di ferro.
- ⁷—L'ipogammaglobulinemia include pazienti con eventi avversi di ipogammaglobulinemia, ipoglobulinemia, immunoglobuline ridotte e/o pazienti con livelli di laboratorio delle IgG inferiori a 500 mg/dl dopo il trattamento con teclistamab.
- ⁸—L'encefalopatia include stato confusionale, riduzione del livello di coscienza, letargia, compromissione della memoria e sonnolenza.
- ⁹—La neuropatia periferica include disestesia, ipoestesia, ipoestesia orale, nevralgia, parestesia, parestesia orale, neuropatia sensitiva periferica e sciatica.
- ¹⁰—L'emorragia include emorragia congiuntivale, epistassi, ematoma, ematuria, emoperitoneo, emorragia emorroidaria, emorragia del tratto gastrointestinale inferiore, melena, emorragia dalla bocca ed ematoma subdurale.
- ¹¹—L'ipertensione include ipertensione essenziale e ipertensione.
- ¹²—La dispnea include insufficienza respiratoria acuta, dispnea e dispnea da sforzo.
- ¹³—La tosse include tosse allergica, tosse, tosse produttiva e sindrome della tosse delle vie respiratorie superiori.
- ¹⁴—Il dolore addominale include fastidio addominale, dolore addominale e dolore addominale superiore.
- ¹⁵—Il dolore muscoloscheletrico include artralgia, dolore dorsale, dolore osseo, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo e dolore a un arto.
- ¹⁶—La reazione in sede di iniezione include lividura in sede di iniezione, cellulite in sede di iniezione, fastidio in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, ematoma in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, infiammazione in sede di iniezione, edema in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, eruzione cutanea in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione e tumefazione in sede di iniezione.
- ¹⁷—Il dolore include dolore all'orecchio, dolore al fianco, dolore all'inguine, dolore toracico non cardiaco, dolore orofaringeo, dolore, dolore alla mandibola/mascella, mal di denti e dolore tumorale.
- ¹⁸—L'edema include edema facciale, sovraccarico di liquidi, edema periferico e tumefazione periferica.
- ¹⁹—La stanchezza include astenia, stanchezza e malessere.
- ²⁰—L'aumento delle transaminasi include alanina aminotransferasi aumentata e aspartato aminotransferasi aumentata.
- ²¹—Nuove reazioni avverse identificate durante il follow-up a lungo termine di MajesTEC-1.
- ²²—Basato su esperienze post-commercializzazione.

Tabella 7. Reazioni avverse in pazienti affetti da mieloma multiplo trattati con TECVAYLI negli studi MajesTEC-1, MajesTEC-9 e MajesTEC-3 clinici e post-marketing

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Reazione avversa</u>	<u>Frequenza (tutti i gradi)</u>	<u>N=739</u>	
			<u>Qualsiasi grado (%)</u>	<u>Grado 3 o 4 (%)</u>
<u>Infezioni ed infestazioni</u>	<u>Infezione delle vie respiratorie superiori¹</u>	<u>Molto comune</u>	60	9
	<u>Infezione polmonare²</u>	<u>Molto comune</u>	34	24
	<u>COVID-19³</u>	<u>Molto comune</u>	31	13
	<u>Infezione delle vie urinarie⁴</u>	<u>Molto comune</u>	15	4,1
	<u>Sepsi⁵</u>	<u>Comune</u>	9	6
	<u>Cellulite</u>	<u>Comune</u>	2	1,1
	<u>Leucoencefalopatia multifocale progressiva</u>	<u>Non comune</u>	0,1	0,1
<u>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</u>	<u>Flare tumorale*</u>	<u>Non nota</u>		
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	<u>Neutropenia</u>	<u>Molto comune</u>	71	65
	<u>Anemia⁶</u>	<u>Molto comune</u>	44	23
	<u>Trombocitopenia</u>	<u>Molto comune</u>	34	17
	<u>Linfopenia</u>	<u>Molto comune</u>	26	24
	<u>Leucopenia</u>	<u>Molto comune</u>	19	10
	<u>Neutropenia febbrile</u>	<u>Comune</u>	4,9	4,6
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>	<u>Ipogammaglobulinemia⁷</u>	<u>Molto comune</u>	76	3,8
	<u>Sindrome da rilascio di citochine</u>	<u>Molto comune</u>	65	0,4
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	<u>Ipokaliemia</u>	<u>Molto comune</u>	20	7
	<u>Appetito ridotto</u>	<u>Molto comune</u>	14	0,7
	<u>Ipfosfatemia</u>	<u>Comune</u>	9	2,4
	<u>Iponatremia</u>	<u>Comune</u>	7	2
	<u>Iperkaliemia</u>	<u>Comune</u>	3,5	0,8
	<u>Iperamilasemia</u>	<u>Comune</u>	3,2	0,9
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	<u>Cefalea</u>	<u>Molto comune</u>	21	0,9
	<u>Neuropatia periferica⁸</u>	<u>Molto comune</u>	154	0,4
	<u>Encefalopatia⁹</u>	<u>Comune</u>	6	0,5
	<u>Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie</u>	<u>Comune</u>	2,7	0,3
<u>Patologie vascolari</u>	<u>Emorragia¹⁰</u>	<u>Molto comune</u>	10	1,8
	<u>Ipertensione⁸</u>	<u>Molto comune</u>	10	4,9
	<u>Ipotensione</u>	<u>Comune</u>	7	1,1
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>	<u>Tosse¹²⁹</u>	<u>Molto comune</u>	40	0,5
	<u>Dispnea¹³⁰</u>	<u>Molto comune</u>	11	2,4
	<u>Ipossia</u>	<u>Comune</u>	3,9	1,8

<u>Patologie gastrointestinali</u>	<u>Diarrea</u> ¹⁴¹⁴	<u>Molto comune</u>	<u>45</u>	<u>4,2</u>
	<u>Nausea</u>	<u>Molto comune</u>	<u>22</u>	<u>0,4</u>
	<u>Stipsi</u>	<u>Molto comune</u>	<u>16</u>	<u>0,1</u>
	<u>Vomito</u>	<u>Molto comune</u>	<u>16</u>	<u>0,5</u>
	<u>Dolore addominale</u> ¹²¹⁵	<u>Molto comune</u>	<u>12</u>	<u>0,5</u>
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	<u>Dolore muscoloscheletrico</u> ¹³¹⁶	<u>Molto comune</u>	<u>45</u>	<u>3,4</u>
	<u>Spasmi muscolari</u>	<u>Comune</u>	<u>6</u>	<u>0</u>
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	<u>Reazione in sede di iniezione</u> ¹⁴¹⁷	<u>Molto comune</u>	<u>37</u>	<u>0,1</u>
	<u>Stanchezza</u> ¹⁵¹⁸	<u>Molto comune</u>	<u>37</u>	<u>3,2</u>
	<u>Piressia</u>	<u>Molto comune</u>	<u>25</u>	<u>0,7</u>
	<u>Dolore</u> ¹⁶¹⁹	<u>Molto comune</u>	<u>24</u>	<u>0,9</u>
	<u>Edema</u> ¹⁷²⁰	<u>Molto comune</u>	<u>12</u>	<u>0,3</u>
<u>Esami diagnostici</u>	<u>Aumento delle transaminasi</u> ¹⁸²¹	<u>Molto comune</u>	<u>16</u>	<u>2,8</u>
	<u>Peso diminuito</u>	<u>Molto comune</u>	<u>13</u>	<u>2</u>
	<u>Gammaglutamiltransferasi aumentata</u>	<u>Comune</u>	<u>10</u>	<u>2,3</u>
	<u>Lipasi aumentata</u>	<u>Comune</u>	<u>8</u>	<u>1,1</u>

Nota: gli eventi avversi sono classificati secondo i criteri NCI-CTCAE Versione 5.0, ad eccezione di ICANS e CRS, che sono state classificate mediante il sistema di classificazione standardizzato dell'ASTCT (Lee et al. 2019).

- ¹ Le infezioni delle vie respiratorie superiori includono sinusite acuta, infezione da Adenovirus delle vie respiratorie superiori, rinite batterica, bronchiolite, bronchite, bronchite batterica, bronchite cronica, bronchite da Haemophilus, bronchite virale, sinusite cronica, bronchite da Herpes simplex, nasofaringite, faringite, faringite streptococcica, infezione da virus respiratorio sinciziale, infezione delle vie respiratorie, infezione batterica delle vie respiratorie, infezione micotica delle vie respiratorie, infezione virale delle vie respiratorie, rinite, infezione da Rinovirus, sinusobronchite, sinusite, sinusite batterica, tracheite, tracheobronchite, infezione micotica delle vie respiratorie superiori, infezione batterica delle vie respiratorie superiori, rinite virale, sinusite virale e infezione virale delle vie respiratorie superiori.
- ² L'infezione polmonare include polmonite atipica, polmonite da Candida, polmonite da Coronavirus, polmonite da Enterobacter, infezione delle vie respiratorie inferiori, infezione batterica delle basse vie respiratorie, infezione virale delle vie respiratorie inferiori, polmonite da Metapneumovirus, polmonite da Pneumocystis jirovecii, infezione polmonare, polmonite da Adenovirus, polmonite batterica, polmonite da Chlamydia, polmonite criptococcica, polmonite da Cytomegalovirus, polmonite da Escherichia, polmonite micotica, polmonite da Haemophilus, polmonite influenzale, polmonite da Klebsiella, polmonite da Legionella, polmonite da Moraxella, polmonite da Mycoplasma, polmonite da virus parainfluenzale, polmonite pneumococcica, polmonite da Pseudomonas, polmonite da virus respiratorio sinciziale, polmonite stafilococcica, polmonite streptococcica, polmonite virale e infezione polmonare da Stenotrophomonas maltophilia.
- ³ COVID-19 include COVID-19 e polmonite da COVID-19.
- ⁴ Le infezioni delle vie urinarie includono cistite, cistite da Escherichia, cistite emorragica, cistite da Klebsiella, infezione delle vie urinarie da Escherichia, infezione dell'apparato genitourinario, infezione delle vie urinarie da Klebsiella, pielonefrite, pielonefrite acuta, piuria, candidiasi delle vie urinarie, infezione delle vie urinarie, infezione batterica delle vie urinarie, infezione enterococcica delle vie urinarie, infezione micotica delle vie urinarie e infezione stafilococcica delle vie urinarie.
- ⁵ La sepsi include sepsi addominale, batteriemia da Acinetobacter, batteriemia bacillare, batteriemia, sepsi batterica, batteriemia da Campylobacter, sepsi da Campylobacter, batteriemia da Citrobacter, batteriemia da Corynebacterium, batteriemia correlata a dispositivo, batteriemia enterococcica, sepsi enterococcica, batteriemia da Escherichia, sepsi da Escherichia, sepsi da Haemophilus, sepsi da Klebsiella, sepsi meningococcica, sepsi neutropenica, batteriemia da Pseudomonas, sepsi da Pseudomonas, sepsi del polmone, sepsi, shock settico, batteriemia stafilococcica, sepsi stafilococcica, sepsi streptococcica e urosepsi.
- ⁶ L'anemia include anemia, anemia da carenza di ferro, anemia leucoeritroblastica e anemia microcitica.
- ⁷ L'ipogammaglobulinemia include pazienti con eventi avversi di ipogammaglobulinemia, iperglobulinemia, immunoglobuline ridotte; e/o pazienti con livelli di laboratorio delle IgG inferiori a 400 mg/dL dopo il trattamento con TECVAYLI.
- ⁸ La neuropatia periferica include disestesia, ipoestesia, ipoestesia orale, nevralgia, neuropatia periferica, parestesia, parestesia orale, neuropatia periferica motoria, neuropatia sensitiva periferica e sciatica
- ⁹ L'encefalopatia include amnesia, annebbiamento mentale, disturbo cognitivo, stato confusionale, riduzione del livello di coscienza, letargia, compromissione della memoria e sonnolenza
- ¹⁰ L'emorragia include emorragia anale, emorragia congiuntivale, epistassi, emorragia dell'occhio, emorragia delle palpebre, ematoma della palpebra, emorragia gastrointestinale, sanguinamento gengivale, ematochezia, ematoma, ematuria, emoperitoneo, emottisi, emorragia emorroidaria, emorroidi, emorragia epatica, emorragia del tratto gastrointestinale inferiore, melena, emorragia dalla bocca, emorragia post-procedurale, emorragia post-menopausale, emorragia alveolare polmonare, emorragia rettale, ematoma subdurale, emorragia del tratto gastrointestinale superiore ed emorragia vitreale
- ¹¹ L'ipertensione include pressione arteriosa aumentata, ipertensione essenziale, ipertensione, crisi ipertensiva, pressione arteriosa media aumentata e ipertensione sistolica.
- ¹² La tosse include tosse allergica, tosse, tosse produttiva e sindrome della tosse delle vie respiratorie superiori.
- ¹³ La dispnea include insufficienza respiratoria acuta, dispnea, dispnea da sforzo e insufficienza respiratoria.
- ¹⁴ La diarrea include diarrea batterica, diarrea e diarrea virale.
- ¹⁵ Il dolore addominale include fastidio addominale, dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, fastidio epigastrico e dolore gastrointestinale.
- ¹⁶ Il dolore muscoloscheletrico include artralgia, dolore dorsale, dolore osseo, dolore toracico muscolo-scheletrico, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo, dolore a un arto e dolore sacrale.
- ¹⁷ La reazione in sede di iniezione include prurito in sede di somministrazione, reazione in sede di somministrazione, eritema in sede di applicazione, lividura in sede di iniezione, cellulite in sede di iniezione, alterazione del colore in sede di iniezione, fastidio in sede di iniezione, eczema in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, ematoma in sede di iniezione, iperestesia in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, infiammazione in sede di iniezione, irritazione in sede di iniezione, edema in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, parestesia in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, eruzione cutanea in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione, vesciche in sede di iniezione e calore in sede di iniezione.
- ¹⁸ La stanchezza include astenia, stanchezza e malessere.
- ¹⁹ Il dolore comprende dolore ascellare, dolore mammario, dolore da cancro, dolore toracico, dolore all'orecchio, dolore oculare, dolore della faccia, dolore al fianco, dolore gengivale, dolore all'inguine, dolore della laringe, dolore toracico non cardiaco, dolore esofageo, dolore orale, dolore orofaringeo, dolore, dolore alla mandibola/mascella, dolore

cutaneo, dolore pelvico, dolore perineale, dolore periorbitale, dolore sinusale, dolore spinale, dolore testicolare, mal di denti e dolore tumorale.

¹⁷²⁰ L'edema include edema delle palpebre, edema della faccia, edema localizzato, edema, edema periferico, edema periorbitale, tumefazione periferica, edema cutaneo, tumefazione, tumefazione del viso ed edema del testicolo.

¹⁸²¹ L'aumento delle transaminasi include alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi, aspartato aminotransferasi aumentata, ipertransaminasemia e transaminasi aumentata.

* Basato sull'esperienza post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine

Negli studi clinici (monoterapia e terapia di associazione; N=739) Nello studio MajesTEC-1 (N=165) è stata segnalata CRS dopo il trattamento con TECVAYLI nel 65,72% dei pazienti. Il 27% ventisette per cento ~~Un terzo (33%)~~ dei pazienti ha sviluppato più di un evento di CRS. La maggior parte dei pazienti ha sviluppato CRS durante lo schema posologico incrementale iniziale ~~dopo la~~ [dose incrementale 1 (37,44%), ~~la~~ dose incrementale 2 (33,35%) o la dose di trattamento iniziale ~~mantenimento (21,24%)~~]. ~~Meno del 3% dei pazienti ha sviluppato il primo evento di CRS in seguito a dosi successive di TECVAYLI.~~ Gli eventi di CRS sono stati di grado 1 (47,50%) e grado 2 (17,21%) oppure di grado 3 (0,60,4%). Il tempo mediano di insorgenza della CRS è stato di 2 giorni (intervallo: da 1 a 96) dopo la dose più recente, e la ~~con una~~ durata mediana della CRS è stata di 2 giorni (intervallo: da 1 a 922).

I segni e i sintomi associati a CRS più frequenti sono stati febbre (65,72%), ipotensione (13%), ipossia (8,13%), brividi (6%) e cefalea (4%). ~~brividi (12%), ipotensione (12%), tachicardia sinusale (7%), cefalea (7%) ed enzimi epatici elevati (aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi elevate) (3,6% ciascuno).~~

Negli studi clinici ~~Nello studio MajesTEC-1~~ sono stati usati tocilizumab, corticosteroidi e tocilizumab in associazione a corticosteroidi per trattare la CRS rispettivamente nel 33,32%, nel 6 ~~nell'11%~~ e nel 3% degli eventi di CRS.

Tossicità neurologiche, inclusa ICANS

~~Nello studio MajesTEC-1 (N=165) si sono manifestati eventi di tossicità neurologica nel 15% dei pazienti trattati con TECVAYLI. Gli eventi di tossicità neurologica sono stati di grado 1 (8,5%), grado 2 (5,5%) o grado 4 (<1%). L'evento di tossicità neurologica più frequente è stato la cefalea (8%).~~

~~Sono stati segnalati eventi di ICANS, anche di grado 3 o superiore, negli studi clinici e nel post-marketing. Le manifestazioni cliniche più frequenti di ICANS sono state stato confusionale, riduzione del livello di coscienza, disorientamento, disgrafia, afasia, aprassia e sonnolenza. L'insorgenza di tossicità neurologica può essere concomitante alla CRS, seguire la risoluzione della CRS o avvenire in assenza di CRS. Il tempo di insorgenza di ICANS osservato variava da 0 a 21 giorni dopo l'ultima dose di farmaco ricevuta.~~

Negli studi clinici (monoterapia e terapia di associazione; N=739) sono stati segnalati eventi di ICANS nel 2,7% dei pazienti trattati con TECVAYLI alla dose raccomandata. ICANS di grado 3 o grado 4 si è verificata nello 0,2% dei pazienti. Le manifestazioni cliniche più frequenti di ICANS sono state stato confusionale (1,2%) e disgrafia (0,8%). L'insorgenza di ICANS può essere concomitante alla CRS, seguire la risoluzione della CRS o avvenire in assenza di CRS. Il tempo di insorgenza di ICANS osservato variava da 1 a 11 giorni dopo l'ultima dose di farmaco ricevuta.

Infezioni

Negli studi clinici (monoterapia e terapia di associazione; N=739), in pazienti trattati con TECVAYLI alla dose raccomandata, si sono verificate infezioni gravi e serie nel 46% dei pazienti, con infezioni di grado 3 o grado 4 nel 49% dei pazienti e infezioni fatali nel 7%.

Anziani

Negli studi clinici in monoterapia (MajesTEC-1 e MajesTEC-9), 186 pazienti avevano meno di 65 anni, 165 pazienti avevano un'età compresa tra 65 e meno di 75 anni e 105 pazienti un'età pari o superiore a 75 anni. Eventi avversi gravi si sono verificati nel 65% dei pazienti di età inferiore a 65 anni, rispetto al 63% dei pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni e al 52% dei pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Nello studio clinico con terapia di associazione (MajesTEC-3), 141 pazienti avevano meno di 65 anni, 112 pazienti avevano un'età compresa tra 65 e meno di 75 anni e 30 pazienti un'età pari o superiore a 75 anni. Eventi avversi gravi si sono verificati nel 63% dei pazienti di età inferiore a 65 anni, rispetto al 77% dei pazienti di età compresa tra 65 e meno di 75 anni e all'83% dei pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Negli studi clinici in monoterapia e terapia di associazione (MajesTEC-1, MajesTEC-9 e MajesTEC-3), le infezioni (di grado 3 o 4) si sono verificate nel 42% dei pazienti di età inferiore a 65 anni, rispetto al 47% nei soggetti di età compresa tra 65 e meno di 75 anni e al 38% nei soggetti di età pari o superiore a 75 anni. Infezioni fatali si sono verificate nel 7% dei pazienti di età inferiore a 65 anni, rispetto al 6% dei pazienti di età compresa tra 65 e meno di 75 anni e all'8% dei pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Immunogenicità

~~Nei pazienti trattati con teclistamab per via sottocutanea in monoterapia (N = 238) nello studio MajesTEC-1 è stata valutata la presenza di anticorpi contro teclistamab utilizzando un dosaggio immunologico basato sull'elettrochemiluminescenza. Un soggetto (0,4%) ha sviluppato anticorpi neutralizzanti contro teclistamab con basso titolo.~~

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

La dose massima tollerata di teclistamab non è stata determinata. Negli studi clinici sono state somministrate dosi fino a 6 mg/kg.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere predisposto immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri anticorpi monoclonali e anticorpi farmaco-coniugati, codice ATC: L01FX24

Meccanismo d'azione

Teclistamab è un anticorpo bispecifico umanizzato IgG4-PAA, che ha come bersaglio il recettore CD3 espresso sulla superficie delle cellule T e l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) espresso sulla superficie delle cellule di lignaggio B del mieloma multiplo maligno, nonché delle cellule B mature e delle plasmacellule. Con i suoi doppi siti di legame, teclistamab è in grado di attrarre le cellule T CD3⁺ in prossimità delle cellule BCMA⁺, con conseguente attivazione delle cellule T e successiva lisi e morte delle cellule BCMA⁺, mediata dalla perforina secreta e da vari granzimi immagazzinati nelle vescicole secretorie delle cellule T citotossiche. Questo effetto si verifica indipendentemente dalla specificità del recettore delle cellule T o dall'intervento delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe I sulla superficie delle cellule che presentano l'antigene.

Effetti farmacodinamici

Entro il primo mese di trattamento sono stati osservati attivazione delle cellule T, redistribuzione delle cellule T, riduzione delle cellule B e induzione delle citochine sieriche.

Entro un mese di trattamento con teclistamab la maggior parte dei pazienti responder presentava una riduzione del BCMA solubile, mentre una riduzione maggiore del BCMA solubile è stata osservata nei soggetti con risposte a teclistamab significativamente più profonde.

Immunogenicità

Anticorpi diretti contro il principio attivo terapeutico (ADA) sono stati rilevati molto raramente. Non è stato osservata alcuna evidenza di impatto di ADA su farmacocinetica, efficacia o sicurezza.

Efficacia e sicurezza clinica

Terapia di associazione con daratumumab - MajesTEC-3

L'efficacia di TECVAYLI in associazione a daratumumab (Tec-Dara) rispetto al braccio di controllo con daratumumab, pomalidomide e desametasone (DPd) oppure daratumumab, bortezomib e desametasone (DvD) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario è stata valutata in uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico (MajesTEC-3). Lo studio ha incluso pazienti che avevano già ricevuto da una a tre terapie precedenti, tra cui un inibitore del proteasoma (PI) e lenalidomide. I pazienti che avevano ricevuto solo una terapia precedente dovevano essere stati refrattari a lenalidomide. Lo studio ha escluso i pazienti che presentavano una malattia refrattaria a una precedente terapia con anticorpi monoclonali anti-CD38 o che avevano ricevuto in precedenza qualsiasi terapia diretta contro BCMA e i pazienti con coinvolgimento meningeo/del sistema nervoso centrale da mieloma multiplo o altre condizioni neurologiche severe. Sono stati esclusi anche i pazienti con bassa frazione di eiezione cardiaca o i pazienti con forme più rare di tumori plasmacellulari, come leucemia plasmacellulare, amiloidosi sistemica primaria da catene leggere, macroglobulinemia di Waldenstrom o sindrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammopatia monoclonale e variazioni cutanee).

I pazienti hanno ricevuto TECVAYLI somministrato per via sottocutanea, con dosi incrementali iniziali di 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg seguite da uno schema posologico di trattamento di 1,5 mg/kg settimanali fino alla Settimana 8, quindi 3 mg/kg una volta ogni due settimane fino alla Settimana 24 e successivamente 3 mg/kg una volta ogni quattro settimane, fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Daratumumab è stato somministrato per via sottocutanea a una dose settimanale di 1800 mg dalla Settimana 1 alla Settimana 8, quindi 1800 mg una volta ogni due settimane fino alla Settimana 24 e successivamente una volta ogni quattro settimane, fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 4.2).

Sono stati randomizzati in totale 587 pazienti: 291 al braccio Tec-Dara e 296 al braccio di controllo (269 a DPd e 27 a DVd). La randomizzazione è stata stratificata in base alla scelta dello sperimentatore di DPd o DVd, allo stadio della malattia allo screening secondo il sistema di

stadiazione internazionale (ISS) (I / II / III), alla precedente esposizione ad anticorpi monoclonali anti-CD38 (sì / no) e al numero di precedenti linee di terapia (1 / 2 o 3). Le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra il braccio Tec-Dara e il braccio di controllo. L'età mediana era di 64 anni (intervallo: 25-88) con il 10% di età >75 anni; il 55% era di sesso maschile, il 65% era di etnia bianca, il 6% di etnia nera o afroamericana e il 22% di etnia asiatica. L'ISS era 62,5% in stadio I, 29,5% in stadio II e 8,0% in stadio III. Era presente citogenetica ad alto rischio [presenza di del(17p), t(4;14) o t(14; 16)] nel 35,9% dei pazienti. Inoltre, il 14% dei pazienti presentava plasmocitomi extramidollari.

Il numero mediano di linee di terapia precedenti era 2 (intervallo: 1-3); il 37,8% dei pazienti aveva ricevuto una sola linea di terapia precedente. Tutti i pazienti avevano ricevuto in precedenza lenalidomide e il 99,8% aveva ricevuto in precedenza un inibitore del proteasoma; l'83,6% era refrattario a lenalidomide. Inoltre, il 5,3% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza un anticorpo monoclonale anti-CD38.

Lo studio MajesTEC-3 ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nel braccio Tec-Dara rispetto al braccio di controllo nella progressione libera da malattia (PFS) e nella sopravvivenza globale (OS). I risultati di efficacia sono stati determinati dalla valutazione dal Comitato di revisione indipendente (IRC) utilizzando i criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG) del 2016 (vedere Tabella 8 e Figure 1 e 2).

Tabella 8. Risultati di efficacia dello studio MajesTEC-3

	Braccio Tec-Dara (N=291)	Braccio di controllo (N=296)
<u>Sopravvivenza libera da progressione (PFS)^a</u>		
Numero di eventi, n (%)	44 (15,1)	187 (63,2)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NR (NS; NS)	18,10 (14,6; 22,8)
<u>Hazard [AIFA 452] Ratio (Rapporto di rischio)</u> (IC al 95%) ^b ; valore p ^c	0,17 (0,12; 0,23); <0,0001	
Tasso di PFS a 24 mesi, % (IC al 95%)	85,2 (80,4; 88,9)	42,2 (36,3; 48,0)
Tasso di PFS a 36 mesi, % (IC al 95%)	83,4 (78,2; 87,4)	29,7 (23,6; 36,0)
<u>Risposta completa o migliore (sCR+CR)^a, n (%)</u>	238 (81,8)	95 (32,1)
IC al 95% (%)	(76,9; 86,0)	(26,8; 37,7)
Odds ratio (IC al 95%) ^d ; valore p ^c	9,56 (6,47; 14,14); <0,0001	
<u>Risposta complessiva (sCR+CR+VGPR+PR)^a, n (%)</u>	259 (89,0)	223 (75,3)
IC al 95% (%)	(84,8; 92,4)	(70,0; 80,1)
Odds ratio (IC al 95%) ^d ; valore p ^c	2,65 (1,68; 4,18); <0,0001	
<u>Negatività per MRD^{fg}, n/N (%)</u>	153/262 (58,4)	46/269 (17,1)
IC al 95% (%)	(52,2; 64,4)	(12,8; 22,1)
Odds ratio (IC al 95%) ^d ; valore p ^h	6,78 (4,53; 10,15); <0,0001	
<u>Sopravvivenza complessiva Globale (OS)^a</u>		
Numero di eventi, n (%)	46 (15,8)	98 (33,1)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NR (NS; NS)	NR (41,40; NS)
Rapporto di rischio (IC al 95%) ^b ; valore p ^c	0,46 (0,32; 0,65); <0,0001	
Tasso di sopravvivenza a 24 mesi, % (IC al 95%)	86,5 (81,9; 90,0)	76,4 (71,1; 80,9)
Tasso di sopravvivenza a 36 mesi, % (IC al 95%)	83,3 (78,3; 87,2)	65,0 (58,8; 70,5)

IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile; NR = non raggiunto; MRD = malattia minima residua; braccio di controllo = DPd o DVd

Durata mediana del follow-up = 34,5 mesi.

^a Basato su serie di analisi intent-to-treat

^b Modello di rischio proporzionale di Cox stratificato. Per tutte le analisi stratificate, la stratificazione si è basata sulla stadiazione ISS (I, II o III) e sul numero di linee di terapia precedenti (1, 2 o 3), secondo la randomizzazione

^c Test log-rank stratificato

^d Viene utilizzata la stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio comune per le tabelle stratificate

^e Test del chi quadro di Cochran-Mantel-Haenszel

^f Basato sulla popolazione primaria di analisi della MRD mediante sequenziamento di nuova generazione (NGS), definito come tutti i pazienti randomizzati nello studio, ad eccezione di quelli arruolati in Cina
^g Basata su una soglia di 10^{-5} utilizzando un saggio di sequenziamento di nuova generazione (clonoSEQ).
^h Test esatto di Fisher

Nello studio MajesTEC-3, i pazienti che avevano ricevuto in precedenza un anticorpo monoclonale anti-CD38 (n=15) presentavano una ORR del 93,3% (IC al 95%: 68,1; 99,8).

Nei responder, il tempo mediano alla risposta era di 1,2 mesi (intervallo: 0,9-25,0 mesi) nel braccio Tec-Dara e 1,2 mesi (intervallo: 0,7-6,3 mesi) nel braccio di controllo.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della PFS nello studio MajesTEC-3

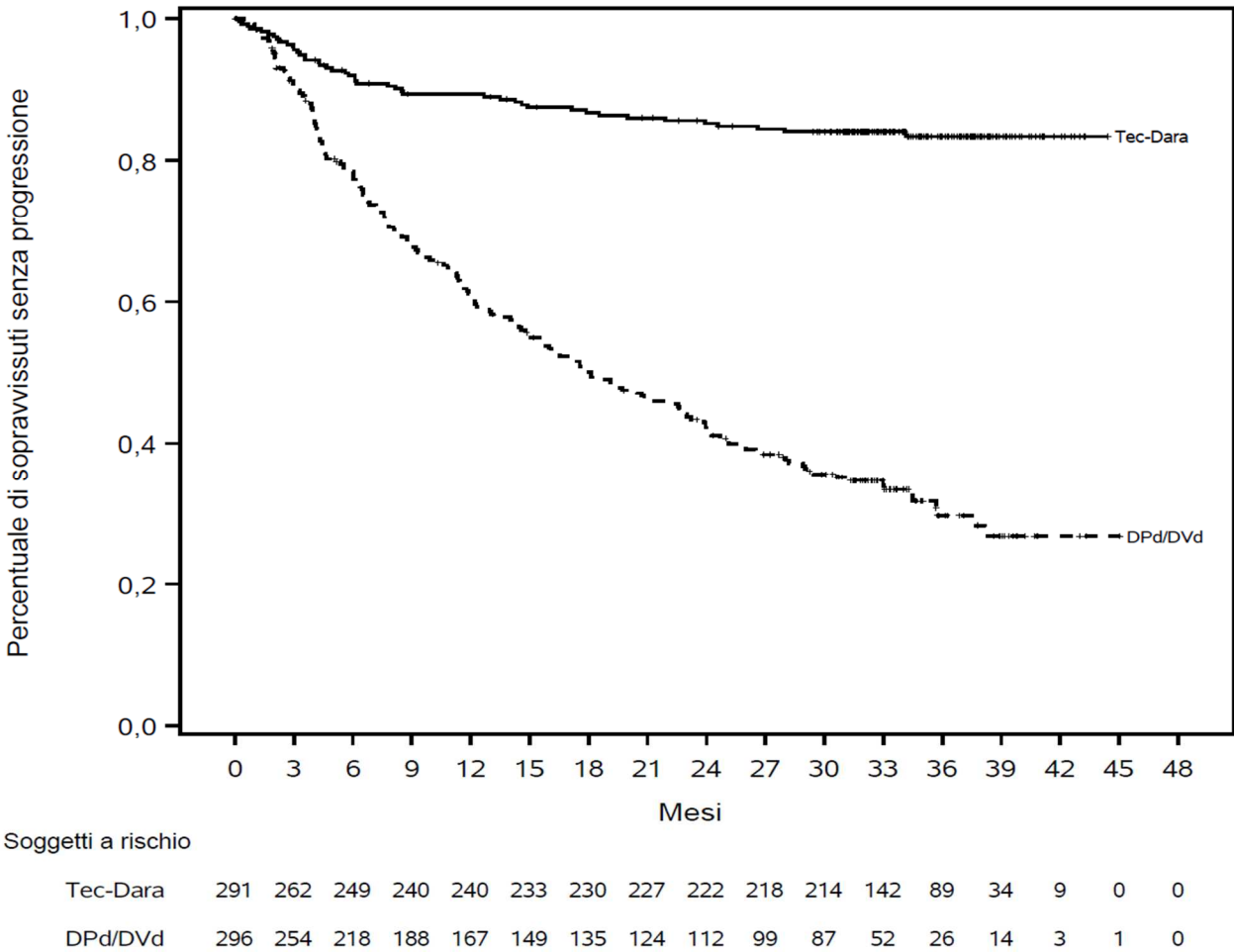
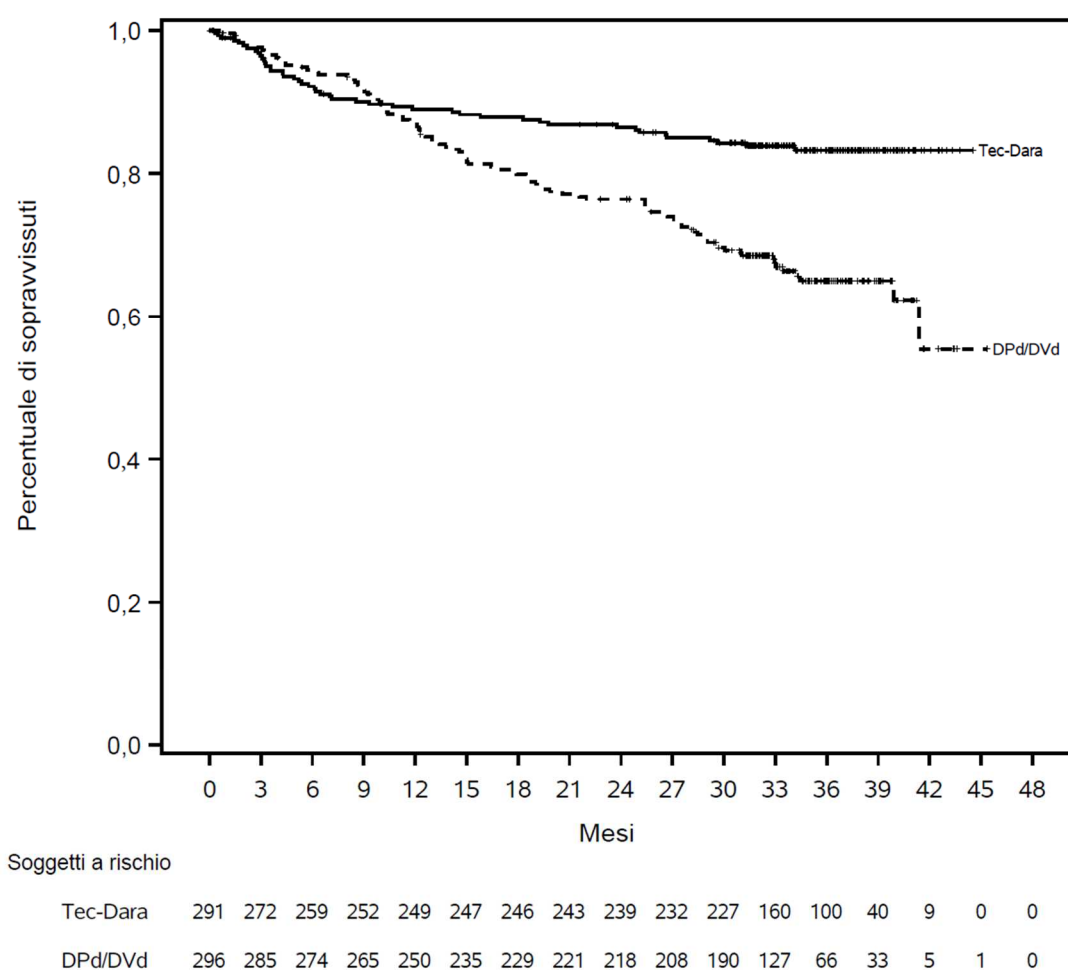


Figura 2: Curva di Kaplan-Meier della OS nello studio MajesTEC-3



Monoterapia - MajesTEC-1

L'efficacia di TECVAYLI in monoterapia è stata valutata in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario in uno studio di fase 1/2, a braccio singolo, in aperto, multicentrico (MajesTEC-1). Lo studio ha incluso pazienti che avevano già ricevuto almeno tre precedenti terapie, tra cui un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38. Lo studio ha escluso i pazienti che avevano avuto un ictus o crisi convulsive negli ultimi 6 mesi e i pazienti con un punteggio di validità dell'Eastern Cooperative Oncology Group (PS ECOG) ≥ 2 , leucemia plasmacellulare, noto coinvolgimento attivo del SNC o che avevano evidenziato segni clinici di coinvolgimento meningeo del mieloma multiplo o malattia autoimmune attiva o anamnesi documentata di malattia autoimmune con l'eccezione di vitiligine, diabete di tipo 1 e precedente tiroidite autoimmune.

I pazienti hanno ricevuto dosi graduali iniziali di TECVAYLI di 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg somministrate per via sottocutanea, seguite dalla dose di ~~mantenimento~~ trattamento di TECVAYLI di 1,5 mg/kg, somministrata per via sottocutanea una volta alla settimana, fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. I pazienti che hanno mostrato una risposta completa (CR) o migliore per almeno 6 mesi hanno ridotto la frequenza della somministrazione della dose di ~~mantenimento~~ trattamento a 1,5 mg/kg per via sottocutanea ogni due settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 4.2). La durata mediana dell'intervallo tra dose incrementale 1 e dose incrementale 2 è stata di 2,9 giorni (intervallo: 2-7 giorni). La durata

mediana dell'intervallo tra dose incrementale 2 e dose di trattamento ~~mantenimento~~ iniziale è stata di 3,1 giorni (intervallo: 2-9 giorni). I pazienti sono stati ricoverati in ospedale per essere sottoposti a monitoraggio per almeno 48 ore dopo la somministrazione di ciascuna dose dello schema posologico incrementale di TECVAYLI.

Nello studio di efficacia sono stati trattati 165 pazienti. L'età mediana era di 64 anni (intervallo: 33-84 anni); il 15% dei soggetti aveva un'età ≥ 75 anni; il 58% era di sesso maschile; l'81% era bianco, il 13% era nero e il 2% era asiatico. Secondo il Sistema internazionale di stadiazione (ISS), al momento dell'ingresso nello studio il 52% dei pazienti era in stadio I, il 35% in stadio II e il 12% in stadio III. Era presente citogenetica ad alto rischio (presenza di del(17p), t(4; 14) o t(14; 16)) nel 26% dei pazienti). Il 17% dei pazienti presentava plasmocitomi extramidollari.

Il tempo mediano dalla diagnosi iniziale di mieloma multiplo all'arruolamento nello studio è stato di 6 anni (intervallo: 0,8-22,7 anni). Il numero mediano di terapie precedenti era 5 (intervallo: 2-14); il 23% dei pazienti aveva ricevuto 3 terapie precedenti. L'82% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche e il 4,8% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trapianto allogenico. Il 78% dei pazienti era triplo refrattario (refrattario a inibitori del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38).

I risultati di efficacia si basano sul tasso di risposta complessiva, determinato dal Comitato di revisione indipendente (IRC) utilizzando i criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG) del 2016 (vedere Tabella [97](#)).

Tabella 97. Risultati di efficacia dello studio MajesTEC-1

	Tutti i pazienti trattati (N=165)
Tasso di risposta complessiva (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n(%)	104 (63,0%)
IC al 95% (%)	(55,2%; 70,4%)
Risposta completa stringente (sCR)	54 (32,7%)
Risposta completa (CR)	11 (6,7%)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	32 (19,4%)
Risposta parziale (PR)	7 (4,2%)
Durata della risposta (DOR) (mesi)	
Numero di responder	104
DOR (mesi): Mediana (IC al 95%)	18,4 (14,9, NS) ¹
Tempo alla prima risposta (mesi)	
Numero di responder	104
Mediana	1,2
Intervallo	(0,2; 5,5)
Tasso di negatività per MRD² in tutti i pazienti trattati, n (%) [N=165]	44 (26,7%)
IC al 95% (%)	(20,1%, 34,1%)
Tasso di negatività per MRD^{2,3} nei pazienti che hanno ottenuto una CR o una sCR, n (%) [N=65]	30 (46,2%)
IC al 95% (%)	(33,7%, 59,0%)

¹ NS=non stimabile.

² Tasso di negatività per MRD (*minimal residual disease*, malattia minima residua) definito come la percentuale di partecipanti che ha raggiunto lo stato MRD-negativo (10^{-5}) in qualsiasi momento temporale dopo la dose iniziale e prima della progressione della malattia (PD) o della terapia antimieloma successiva.

³ Sono considerate solo le valutazioni della MRD (soglia del test 10^{-5}) effettuate entro 3 mesi dall'ottenimento di una CR/sCR fino a decesso/progressione/terapia successiva (esclusiva).

I risultati di un'analisi aggiornata sull'efficacia dopo un follow-up mediano di 30,6 mesi nella popolazione responder (n=104) hanno mostrato una proporzione più alta di pazienti con CR (7,3%) e sCR (38,8%) rispetto all'analisi primaria. Anche i tassi di negatività per MRD sono aumentati in tutti i

pazienti trattati (29,1%) e nei pazienti che hanno raggiunto una CR o sCR (51,3%). La DOR mediana era di 24,0 (17,0, NE) mesi.

La durata mediana del follow-up nei pazienti che sono passati alla dose di mantenimento di 1,5 mg/kg ogni due settimane per via sottocutanea è stata di 12,6 mesi (intervallo: da 1,0 a 24,7 mesi).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con TECVAYLI in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

~~Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.~~

~~L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.~~

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Teclistamab ha evidenziato una farmacocinetica approssimativamente proporzionale alla dose dopo la somministrazione sottocute, in un intervallo di dosaggio da 0,08 mg/kg a 3 mg/kg ~~in monoterapia (da 0,05 a 2,0 volte la dose raccomandata).~~ Dopo la dose raccomandata della monoterapia con teclistamab, il 90% dell'esposizione allo stato stazionario è stato raggiunto dopo 12 dosi di ~~mantenimento~~ trattamento settimanali. Il tasso di accumulo medio di teclistamab tra la prima e la 13^a dose di ~~mantenimento-trattamento~~ trattamento settimanale di 1,5 mg/kg è stato di 4,2 volte per C_{max} , 4,1 volte per C_{trough} , e 5,3 volte per C_{med} ~~l'AUC_{tau}.~~

Le caratteristiche farmacocinetiche di teclistamab sono risultate coerenti indipendentemente dall'uso in monoterapia o in associazione con daratumumab.

La C_{max} , C_{valle} e C_{med} ~~AUC_{tau}~~ di teclistamab sono illustrati nella Tabella 108.

Tabella 8. Parametri farmacocinetici di teclistamab alla 13^a dose settimanale di mantenimento raccomandata (1,5 mg/kg) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario nello studio MajesTEC-1

Parametri farmacocinetici	Teclistamab Media geometrica (CV%)
C_{max} (µg/mL)	23,8 (55%)
C_{valle} (µg/mL)	21,1 (63%)
AUC_{tau} (µg·h/mL)	3.838 (57%)

~~C_{max} = concentrazione massima di teclistamab osservata nel siero; C_{valle} = concentrazione sierica di teclistamab osservata prima della dose successiva; CV = coefficiente di variazione geometrica; AUC_{tau} = Area sotto la curva concentrazione-tempo nell'intervallo di somministrazione settimanale~~

Tabella 10. Parametri farmacocinetici di teclistamab alla dose raccomandata in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario

	C_{max} (µg/mL)	C_{valle} (µg/mL)	C_{med} (µg/mL)
<u>Teclistamab in monoterapia</u>			
<u>Stato stazionario della somministrazione settimanale di 1,5 mg/kg^a</u>	23,8 (55%)	21,1 (63%)	22,8 (57%)
<u>Teclistamab in associazione con daratumumab</u>			
<u>Prima dose di 1,5 mg/kg</u>	6,36 (54%)	5,79 (59%)	4,96 (55%)
<u>Fine della somministrazione settimanale di 1,5 mg/kg^b</u>	19,6 (54%)	17,3 (62%)	18,6 (56%)
<u>Fine della somministrazione bisettimanale ogni 2 settimane di 3,0 mg/kg^c</u>	29,9 (55%)	19,8 (85%)	26,2 (62%)

Stato stazionario della somministrazione Q4S ogni 4 settimane di 3,0 mg/kg ^a	20,2 (52%)	5,82 (152%)	13,7 (67%)
---	------------	-------------	------------

C_{med} = concentrazione sierica media di teclistamab nell'arco di un intervallo di somministrazione; C_{max} = concentrazione sierica massima di teclistamab; C_{valle} = concentrazione sierica di teclistamab prima della dose successiva; ~~Q4S = ogni 4 settimane~~

^a esposizione allo stato stazionario per la 13^a dose settimanale.

^b esposizione alla 7^a dose settimanale.

^c esposizione all'8^a dose ogni 2 settimane ~~bisettimanale~~.

^d esposizione allo stato stazionario alla 5^a dose ogni 4 settimane ~~Q4S~~.

Nota: i dati sono presentati come media geometrica (CV %).

Assorbimento

La biodisponibilità media dopo la somministrazione sottocutanea di teclistamab è stata del 72%.

Il T_{max} mediano (intervallo) di teclistamab dopo la prima e la 13^a dose di ~~mantenimento~~ trattamento settimanale in monoterapia è stato rispettivamente di 139 (da 19 a 168) ore e 72 (da 24 a 168) ore.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio è stato di 5,63 L (29% CV [coefficiente di variazione]).

Eliminazione

La clearance di teclistamab si riduce nel tempo, con una riduzione massima media (CV%) dal basale alla 13^a dose di ~~mantenimento-trattamento~~ trattamento settimanale in monoterapia del 40,8% (56%). La media geometrica (CV%) della clearance è di 0,427 L/die (64%) alla 13^a dose di ~~mantenimento-trattamento~~ trattamento settimanale in monoterapia. Si prevede che i pazienti che interrompono teclistamab dopo la 13^a dose di ~~mantenimento-trattamento~~ trattamento settimanale in monoterapia presentino una riduzione del 50% della C_{max} nella concentrazione di teclistamab a un tempo mediano (dal 5° al 95° percentile) di 15 (da 7 a 33) giorni dopo il T_{max} e una riduzione del 97% della C_{max} nella concentrazione di teclistamab a un tempo mediano di 69 (da 32 a 163) giorni dopo il T_{max} .

L'analisi farmacocinetica di popolazione (~~in base allo studio MajesTEC-1~~) ha indicato che il BCMA solubile non ha influito sulle concentrazioni sieriche di teclistamab.

Popolazioni speciali

La farmacocinetica di TECVAYLI in pazienti pediatrici di età fino a 17 anni non è stata studiata.

I risultati delle analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che l'età (tra 24 e 84 anni) e il sesso non influenzano la farmacocinetica di teclistamab.

Compromissione renale

Non è stato condotto alcuno studio formale di TECVAYLI in pazienti con compromissione renale.

I risultati delle analisi farmacocinetiche indicano che una compromissione renale lieve ($60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq$ velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) $< 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) o una compromissione renale moderata ($30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq$ eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) non influenzano significativamente la farmacocinetica di teclistamab. Sono disponibili dati limitati in pazienti con compromissione renale severa.

Compromissione epatica

Non è stato condotto alcuno studio formale di TECVAYLI in pazienti con compromissione epatica.

I risultati delle analisi farmacocinetiche indicano che una compromissione epatica lieve (bilirubina totale da >1 a 1,5 volte il limite superiore della norma [ULN] a prescindere dai valori di aspartato aminotransferasi [AST], oppure bilirubina totale ≤ULN e AST >ULN) ~~o una compromissione epatica moderata (bilirubina totale da >1,5 a 3 volte l'ULN a prescindere dai valori di AST)~~ non influenza significativamente la farmacocinetica di teclistamab. E' disponibile una quantità limitata di dati nei pazienti con una compromissione epatica moderata. Non esistono dati relativi a pazienti affetti da compromissione epatica ~~moderata o~~ severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi e mutagenesi

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno o genotossico di teclistamab.

Tossicologia della riproduzione e fertilità

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare gli effetti di teclistamab sulla riproduzione e sullo sviluppo fetale. Nello studio di tossicità a dosi ripetute di 5 settimane in scimmie cynomolgus non sono emersi effetti degni di nota sugli organi riproduttivi maschili e femminili a dosi fino a 30 mg/kg/settimana (circa 22 volte la dose massima raccomandata per l'uomo, sulla base dell'esposizione AUC) per via endovenosa per cinque settimane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

EDTA sale disodico diidrato
Acido acetico glaciale
Polisorbato 20 (E432)
Sodio acetato triidrato
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

2 anni

Siringa preparata

Le siringhe preparate devono essere somministrate immediatamente. Se non è possibile la somministrazione immediata, i tempi di conservazione per l'uso della siringa preparata non devono superare le 20 ore a 2°C – 8°C o a temperatura ambiente (15°C – 30°C). In caso di mancato utilizzo, gettare dopo 20 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 mL di soluzione iniettabile in un flaconcino di vetro di tipo 1 con tappo in elastomero e sigillo di alluminio con una capsula di chiusura flip-off contenente 30 mg di teclistamab (10 mg/mL).
Confezione da 1 flaconcino.

1,7 mL di soluzione iniettabile in un flaconcino di vetro di tipo 1 con tappo elastomero e sigillo di alluminio con una capsula di chiusura flip-off contenente 153 mg di teclistamab (90 mg/mL).
Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

È molto importante seguire scrupolosamente le istruzioni per la preparazione e la somministrazione fornite in questo paragrafo per ridurre al minimo possibili errori di dosaggio con i flaconcini di TECVAYLI 10 mg/mL e TECVAYLI 90 mg/mL.

TECVAYLI deve essere somministrato unicamente mediante iniezione sottocutanea. Non somministrare TECVAYLI per via endovenosa.

TECVAYLI deve essere somministrato da un operatore sanitario e/o da personale medico adeguatamente formato e avente a disposizione attrezzature mediche appropriate per gestire reazioni gravi, tra cui la sindrome da rilascio di citochine (vedere paragrafo 4.4).

I flaconcini di TECVAYLI 10 mg/mL e TECVAYLI 90 mg/mL sono esclusivamente monouso.

I flaconcini di TECVAYLI di concentrazione diversa non devono essere combinati per ottenere la dose di ~~mantenimento~~trattamento.

Per la preparazione e la somministrazione di TECVAYLI è necessario utilizzare una tecnica asettica.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

Preparazione di TECVAYLI

- Verificare la dose prescritta per ogni iniezione di TECVAYLI. Al fine di ridurre al minimo gli errori, utilizzare le seguenti tabelle per preparare l'iniezione di TECVAYLI.
 - Utilizzare la Tabella 119 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini necessari, in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose incrementale 1 utilizzando il flaconcino di TECVAYLI 10 mg/mL.

Tabella 119. Volumi di iniezione di TECVAYLI (10 mg/mL) per la dose incrementale 1 (0,06 mg/kg)

Dose incrementale 1 (0,06 mg/kg)	Peso corporeo (kg)	Dose totale (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=3 mL)
	35-39,9	2,2	0,22	1
	40-44,9	2,5	0,25	1
	45-49,9	2,8	0,28	1
	50-59,9	3,3	0,33	1
	60-69,9	3,9	0,39	1
	70-79,9	4,5	0,45	1
	80-89,9	5,1	0,51	1
	90-99,9	5,7	0,57	1
	100-109,9	6,3	0,63	1
	110-119,9	6,9	0,69	1
	120-129,9	7,5	0,75	1
	130-139,9	8,1	0,81	1
	140-149,9	8,7	0,87	1
	150-160	9,3	0,93	1

- Utilizzare la Tabella 1240 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini necessari, in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose incrementale 2 utilizzando il flaconcino di TECVAYLI 10 mg/mL.

Tabella 1240. Volumi di iniezione di TECVAYLI (10 mg/mL) per la dose incrementale 2 (0,3 mg/kg)

Dose incrementale 2 (0,3 mg/kg)	Peso corporeo (kg)	Dose totale (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=3 mL)
	35-39,9	11	1,1	1
	40-44,9	13	1,3	1
	45-49,9	14	1,4	1
	50-59,9	16	1,6	1
	60-69,9	19	1,9	1
	70-79,9	22	2,2	1
	80-89,9	25	2,5	1
	90-99,9	28	2,8	1
	100-109,9	31	3,1	2
	110-119,9	34	3,4	2
	120-129,9	37	3,7	2
	130-139,9	40	4,0	2
	140-149,9	43	4,3	2
	150-160	47	4,7	2

- Utilizzare la Tabella 1344 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini necessari, in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose di trattamento di 1,5 mg/kg ~~mantenimento~~ utilizzando il flaconcino di TECVAYLI 90 mg/mL.

Tabella 13~~14~~. Volumi di iniezione di TECVAYLI (90 mg/mL) per la dose di trattamento~~mantenimento~~ (1,5 mg/kg)

Dose di <u>trattamento</u>mantenimento (1,5 mg/kg)	Peso corporeo (kg)	Dose totale (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=1,7 mL)
	35-39,9	56	0,62	1
	40-44,9	64 3	0,71 0	1
	45-49,9	71 0	0,79 8	1
	50-59,9	83 2	0,92 4	1
	60-69,9	99	1,1	1
	70-79,9	108	1,2	1
	80-89,9	126	1,4	1
	90-99,9	144	1,6	1
	100-109,9	153	1,7	1
	110-119,9	171	1,9	2
	120-129,9	189	2,1	2
	130-139,9	198	2,2	2
	140-149,9	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

- Utilizzare la Tabella 14 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini necessari in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose di trattamento di 3 mg/kg utilizzando il flaconcino di TECVAYLI 90 mg/mL.

Tabella 14. Volumi di iniezione di TECVAYLI (90 mg/mL) per la dose di trattamento (3 mg/kg)

Dose di <u>trattamento</u> (3 mg/kg)	<u>Peso corporeo (kg)</u>	<u>Dose totale (mg)</u>	<u>Volume di iniezione (mL)</u>	<u>Numero di flaconcini (1 flaconcino = 1,7 mL)</u>
	35-39,9	108	1,2	1
	40-44,9	126	1,4	1
	45-49,9	144	1,6	1
	50-59,9	162	1,8	2
	60-69,9	198	2,2	2
	70-79,9	225	2,5	2
	80-89,9	252	2,8	2
	90-99,9	288	3,2	2
	100-109,9	315	3,5	3
	110-119,9	342	3,8	3
	120-129,9	378	4,2	3
	130-139,9	405	4,5	3
	140-149,9	432	4,8	3
	150-160	468	5,2	4

- Estrarre dal frigorifero (2 °C – 8 °C) il flaconcino di TECVAYLI appropriato e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente (15 °C - 30 °C), come necessario, per almeno 15 minuti. Non riscaldare TECVAYLI in alcun altro modo.
- Una volta raggiunta la temperatura ambiente, ruotare delicatamente il flaconcino per circa 10 secondi per miscelare. Non agitare.
- Aspirare il volume necessario per l'iniezione di TECVAYLI dal/i flaconcino/i in una siringa di dimensioni adeguate utilizzando un ago di trasferimento.
 - Il volume di ciascuna iniezione non deve superare 2,0 mL. Suddividere le dosi che richiedono più di 2,0 mL in parti uguali in diverse siringhe.
- TECVAYLI è compatibile con aghi per iniezione di acciaio inossidabile e siringhe di polipropilene e policarbonato.
- Sostituire l'ago di trasferimento con un ago per iniezioni di dimensioni adeguate.

- Ispezionare visivamente TECVAYLI per escludere la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione. Non usare la soluzione se appare di colore alterato, torbida o se contiene particelle estranee.
 - TECVAYLI è una soluzione iniettabile da incolore a giallo chiaro.

Somministrazione di TECVAYLI

- Iniettare il volume necessario di TECVAYLI nel tessuto sottocutaneo dell'addome (sede di iniezione preferibile). In alternativa, TECVAYLI può essere iniettato nel tessuto sottocutaneo di altre zone (per es. la coscia).
- Se sono necessarie più iniezioni (sia in monoterapia ~~e~~ sia in terapia di associazione), le iniezioni di TECVAYLI devono essere ad almeno 2 cm di distanza.
- Non iniettare in zone con tatuaggi o cicatrici o dove la pelle è arrossata, presenta ematomi, è dura o non intatta.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 agosto 2022
Data del rinnovo più recente: 11 agosto 2025 ~~13 giugno 2024~~

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- ~~E. — OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-
AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI~~**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

~~I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.~~

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

~~Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.~~

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2

dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui TECVAYLI è commercializzato, tutti i pazienti (o le persone che se ne prendono cura) che si prevede utilizzeranno TECVAYLI abbiano a disposizione/ricevano la scheda per il paziente che illustra e spiega i rischi di CRS e ~~di tossicità neurologica, inclusa~~ ICANS. La scheda per il paziente include anche un messaggio di avvertimento per gli operatori sanitari che hanno in cura il paziente che sta ricevendo teclistamab.

La scheda per il paziente deve includere i seguenti messaggi chiave:

- descrizione dei principali segni e sintomi della CRS e di ~~tossicità neurologica, inclusa~~ ICANS;
- descrizione dei casi in cui è necessario rivolgersi con urgenza a un medico per chiedere aiuto qualora dovessero insorgere segni e sintomi di CRS e di ~~tossicità neurologica, inclusa~~ ICANS;
- dati di contatto del medico prescrittore.

~~E. — OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI~~

~~La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto, ai sensi dell'articolo 14-bis del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:~~

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di teclistamab come monoterapia nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, che hanno ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e nei quali si è verificata una progressione della malattia con l'ultima terapia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio 64007957MMY3001, uno studio di fase 3, randomizzato, che confronta teclistamab in associazione a daratumumab s.e. rispetto a daratumumab s.e., pomalidomide e desametasone (DPd) o daratumumab s.e., bortezomib e desametasone (Dvd) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario.	marzo 2028

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TECVAYLI 10 mg/mL soluzione iniettabile
teclistamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 3 mL contiene 30 mg di teclistamab (10 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: EDTA sale disodico diidrato, acido acetico glaciale, polisorbato 20, sodio acetato triidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 flaconcino, 30 mg/3 mL
Dose incrementale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1675/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

TECVAYLI 10 mg/mL iniettabile
teclistamab
teclistamab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 mg/3 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TECVAYLI 90 mg/mL soluzione iniettabile
teclistamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 1,7 mL contiene 153 mg di teclistamab (90 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: EDTA sale disodico diidrato, acido acetico glaciale, polisorbato 20, sodio acetato triidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino, 153 mg/1,7 mL

Dose di trattamento ~~mantenimento~~

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1675/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

TECVAYLI 90 mg/mL iniettabile
teclistamab
teclistamab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

153 mg/1,7 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

TECVAYLI 10 mg/mL soluzione iniettabile TECVAYLI 90 mg/mL soluzione iniettabile

teclistamab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è TECVAYLI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato TECVAYLI
3. Come viene somministrato TECVAYLI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare TECVAYLI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è TECVAYLI e a cosa serve

TECVAYLI è un medicinale oncologico che contiene il principio attivo "teclistamab" ed è utilizzato per il trattamento di pazienti adulti con un tipo di tumore del midollo osseo chiamato mieloma multiplo, da solo o insieme ad un altro medicinale oncologico chiamato daratumumab.

~~Viene usato in pazienti che hanno ricevuto almeno altri tre trattamenti che non hanno funzionato o che hanno smesso di funzionare.~~

È importante che legga il foglio illustrativo per il paziente relativo a daratumumab. Se ha qualsiasi dubbio su questo medicinale, si rivolga al medico.

Come agisce TECVAYLI

TECVAYLI è un anticorpo, un tipo di proteina, progettata per riconoscere e legarsi a bersagli specifici nell'organismo. TECVAYLI ha come bersaglio l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA), presente sulle cellule tumorali del mieloma multiplo, e il cluster di differenziazione 3 (CD3), presente nelle cellule T del sistema immunitario.

Il medicinale agisce legandosi a queste cellule e unendole insieme, in modo che il sistema immunitario possa riconoscere e attaccare le cellule del mieloma multiplo.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato TECVAYLI

Non deve usare TECVAYLI se è allergico a teclistamab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato TECVAYLI.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato TECVAYLI se:

- ha avuto un ictus o crisi convulsive negli ultimi 6 mesi.

- ha mai avuto o ha in corso un'infezione da epatite B. Questo perché TECVAYLI potrebbe riattivare il virus dell'epatite B. Il medico controllerà se presenta segni di questa infezione prima, durante e per qualche tempo dopo il trattamento con TECVAYLI. Informi il medico o l'infermiere se avverte una stanchezza in peggioramento o presenta un ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi.

In qualsiasi momento durante o dopo il trattamento, avvisi immediatamente il medico o l'infermiere se:

- nota qualsiasi nuovo sintomo di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) o un peggioramento degli stessi. La PML è un'infezione del cervello grave e potenzialmente fatale. I sintomi possono includere, ma non sono limitati a, visione offuscata, perdita della vista o vista doppia, difficoltà nel parlare, debolezza ad un braccio o ad una gamba, cambiamenti nel modo di camminare o problemi di equilibrio, intorpidimento persistente, diminuzione o perdita di sensibilità, perdita della memoria o confusione.

TECVAYLI e i vaccini

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato TECVAYLI se ha ricevuto recentemente una vaccinazione o sta per ricevere una vaccinazione.

Non deve ricevere vaccini vivi nelle quattro settimane prima e nelle quattro settimane dopo l'ultima dose di TECVAYLI.

Esami e controlli

Prima che le venga somministrato TECVAYLI, il medico provvederà a controllare l'emocromo per individuare eventuali segni di infezione; qualsiasi infezione dovrà essere trattata prima che le venga somministrato TECVAYLI. Il medico provvederà inoltre a controllare se è in stato di gravidanza o se sta allattando.

Durante il trattamento con TECVAYLI, il medico provvederà a monitorare eventuali effetti indesiderati e controllerà regolarmente l'emocromo, perché il numero di cellule del sangue e di altre componenti del sangue potrebbe diminuire.

Faccia attenzione agli effetti indesiderati gravi.

Informi subito il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni:

- segni di una condizione nota come "sindrome da rilascio di citochine" (CRS). La sindrome da rilascio di citochine è una grave reazione immunitaria con sintomi quali febbre, brividi, nausea, mal di testa, battito del cuore accelerato, capogiri e difficoltà a respirare
- effetti sul sistema nervoso. I sintomi includono senso di confusione, ridotta vigilanza, sonnolenza o difficoltà nello scrivere e/o nel parlare. Alcuni di questi possono essere segni di una grave reazione immunitaria nota come "sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie" (ICANS)
- segni e sintomi di un'infezione.
- Aumento del dolore o comparsa di debolezza in un braccio o in una gamba. Potrebbe trattarsi di un fenomeno di flare tumorale: una reazione ad alcuni farmaci che agiscono sul sistema immunitario che si presenta in modo simile ad un peggioramento del tumore.

Si rivolga al medico o all'infermiere se nota uno qualsiasi dei segni descritti sopra.

Bambini e adolescenti

Non somministrare TECVAYLI a bambini o giovani di età inferiore a 18 anni, poiché gli effetti del medicinale in questa fascia di età non sono noti.

Altri medicinali e TECVAYLI

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali non soggetti a prescrizione e i preparati erboristici.

Gravidanza e allattamento

Non è noto se TECVAYLI abbia effetti sul feto e se sia escreto nel latte materno.

Gravidanza - informazioni per le donne

Informi il medico o l'infermiere prima che le venga somministrato TECVAYLI se è in gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza.

Se dovesse rimanere incinta durante il trattamento con questo medicinale, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Gravidanza - informazioni per gli uomini

Se la sua partner rimane incinta mentre sta assumendo questo medicinale, informi immediatamente il medico.

Contraccezione - informazioni per le donne in età fertile

Se lei è in età fertile, deve usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 5 mesi dopo l'interruzione del trattamento con TECVAYLI.

Contraccezione - informazioni per gli uomini

Se la sua partner è in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento con TECVAYLI.

Allattamento

Lei e il medico deciderete se il beneficio dell'allattamento al seno sia superiore al rischio per il bambino. Se lei e il medico decidete di interrompere l'assunzione del medicinale, lei non deve allattare al seno per 5 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcune persone possono avvertire stanchezza, capogiri o sentirsi confuse durante il trattamento con TECVAYLI. Non guidi o usi strumenti o macchinari pesanti, e non esegua attività pericolose fino ad almeno 48 ore dopo la somministrazione della terza dose di TECVAYLI o come indicato dal medico.

TECVAYLI contiene sodio

TECVAYLI contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

TECVAYLI contiene polisorbato

TECVAYLI contiene 0,4 mg di polisorbato 20 in ogni mL, equivalente a 1,2 mg nel flaconcino da 3 mL e 0,68 mg nel flaconcino da 1,7 mL.

I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se lei ha una qualsiasi allergia nota.

3. Come viene somministrato TECVAYLI

Quantità somministrata

La dose di TECVAYLI verrà calcolata dal medico. La dose di TECVAYLI dipende dal peso corporeo. Le prime due dosi saranno inferiori e sono chiamate “dosi incrementali”. Successivamente riceverà la prima “dose di trattamento” di TECVAYLI e continuerà a ricevere una “dose di trattamento” fino a quando riceverà beneficio dalla beneficerà della terapia con TECVAYLI.

Sarà il medico a stabilire Il medico stabilirà il numero di giorni di attesa che intercorrono tra le dosi di TECVAYLI e anche quanti trattamenti lei riceverà.

~~TECVAYLI è somministrato come segue:~~

- ~~● riceverà 0,06 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo come prima dose~~
- ~~● riceverà 0,3 mg per chilogrammo di peso corporeo come seconda dose, da 2 a 7 giorni dopo~~
- ~~● riceverà poi una “dose di mantenimento” di 1,5 mg per chilogrammo di peso corporeo, da 2 a 7 giorni dopo la seconda dose~~

- ~~• continuerà poi a ricevere una “dose di mantenimento” una volta alla settimana fino a quando riceverà beneficio dal trattamento con TECVAYLI.~~

~~Se dopo 6 mesi continua ad avere beneficio del trattamento con TECVAYLI, il medico potrà decidere di somministrarle la “dose di mantenimento” una volta ogni due settimane.~~

Il medico la terrà sotto controllo per eventuali effetti indesiderati dopo le prime tre dosi e tali controlli verranno ripetuti per due giorni dopo ogni dose.

Pertanto, deve rimanere vicino a una struttura sanitaria per le prime tre dosi, qualora sviluppi effetti indesiderati.

Come viene somministrato il medicinale

TECVAYLI le sarà somministrato da un medico o da un infermiere mediante un’iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) nella zona dello stomaco (addome) o nella coscia.

Altri medicinali somministrati durante il trattamento con TECVAYLI

Da 1 a 3 ore prima di ricevere ciascuna delle tre dosi iniziali di TECVAYLI, le saranno somministrati medicinali che aiutano a ridurre la possibilità di effetti indesiderati, come la sindrome da rilascio di citochine. Questi medicinali possono comprendere:

- medicinali per ridurre il rischio di una reazione allergica (antistaminici)
- medicinali per ridurre il rischio di infiammazione (corticosteroidi)
- medicinali per ridurre il rischio di febbre (come il paracetamolo)

Questi farmaci potrebbero essere somministrati anche prima delle dosi successive di TECVAYLI, in base agli eventuali sintomi che sviluppa.

Potrebbe ricevere anche altri medicinali, in base agli eventuali sintomi che sviluppa o alla sua storia medica.

Se le viene somministrata una dose eccessiva di TECVAYLI

Questo medicinale le sarà somministrato da un medico o da un infermiere ed è improbabile che ne assuma più del necessario. Nell’eventualità che le venga somministrata una quantità eccessiva (un sovradosaggio), il medico la terrà sotto controllo per lo sviluppo di effetti indesiderati.

Se dimentica un appuntamento per ricevere TECVAYLI

È molto importante recarsi a tutti gli appuntamenti. Se salta un appuntamento, ne fissi un altro il prima possibile.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all’infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Richieda immediatamente assistenza medica se sviluppa uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi, che possono essere severi e anche fatali.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- grave reazione immunitaria (“sindrome da rilascio di citochine”) che può causare febbre, brividi, nausea, mal di testa, battito del cuore accelerato, capogiri e difficoltà a respirare
- basso livello di anticorpi chiamati “immunoglobuline” nel sangue (ipogammaglobulinemia), che può rendere più vulnerabili alle infezioni
- bassi livelli di un tipo di globuli bianchi (neutropenia)

- infezione, che può includere febbre, brividi, tremori, tosse, respiro affannoso o respirazione rapida e polso accelerato.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- effetti sul sistema nervoso. Possono essere segni di una reazione immunitaria grave e potenzialmente letale chiamata “sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie” (ICANS). Alcuni dei sintomi sono:
 - sensazione di confusione
 - ridotta vigilanza
 - difficoltà nella scrittura
 - difficoltà nel parlare
 - sonnolenza
 - perdita della capacità di eseguire movimenti e gesti (pur avendo la capacità fisica e il desiderio di effettuarli)

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- un’infezione grave e potenzialmente fatale del cervello chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Alcuni dei sintomi sono:
 - visione offuscata, perdita della vista o vista doppia
 - difficoltà nel parlare
 - debolezza ad un braccio o ad una gamba
 - cambiamenti nel modo di camminare o problemi di equilibrio
 - intorpidimento persistente
 - diminuzione o perdita di sensibilità
 - perdita della memoria o confusione

Frequenza non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili):

- flare tumorale: peggioramento temporaneo dei sintomi, come aumento del dolore e debolezza in un braccio o in una gamba.

Informi subito il medico se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi descritti sopra.

Altri effetti indesiderati

Di seguito sono riportati altri effetti indesiderati. Informi il medico o l’infermiere se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- infezione polmonare (polmonite)
- COVID-19 causata da un virus chiamato coronavirus (SARS-CoV-2)
- infezione delle vie urinarie
- infezione del naso, dei seni nasali o della gola (infezione delle vie respiratorie superiori)
- bassi livelli di globuli rossi (anemia)
- bassi livelli di piastrine (cellule che intervengono nel processo di coagulazione del sangue; trombocitopenia)
- basso numero di globuli bianchi (leucopenia)
- bassi livelli di un tipo di globuli bianchi (linfopenia)
- basso livello di ~~fosfato, magnesio o~~ potassio nel sangue (~~ipofosfatemia, ipomagnesiemia o~~ ipokaliemia)
- livelli aumentati degli enzimi epatici ‘transaminasi’ nel sangue
- perdita di peso
- ~~livelli aumentati di calcio (ipercalcemia)~~
- ~~livelli aumentati di fosfatasi alcalina nel sangue~~
- diminuzione dell’appetito
- nausea, diarrea, stipsi, vomito, mal di stomaco (dolore addominale)
- mal di testa

- danni ai nervi che possono causare formicolio, intorpidimento, dolore o perdita di sensibilità al dolore
- ~~spasmi muscolari~~
- sanguinamento, che può esser grave (emorragia)
- pressione sanguigna elevata (ipertensione)
- ~~pressione bassa (ipotensione)~~
- tosse
- respiro affannoso (dispnea)
- febbre
- sensazione di estrema stanchezza
- dolore o dolorabilità muscolare
- gonfiore a mani, caviglie o piedi (edema)
- reazioni cutanee in corrispondenza o in prossimità del sito di iniezione, tra cui arrossamento della pelle, prurito, gonfiore, dolore, lividi, eruzione cutanea, sanguinamento

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- grave infezione in tutto il corpo (sepsi)
- infezione della pelle che provoca arrossamento (cellulite)
- basso numero di un tipo di globuli bianchi con febbre (neutropenia febbrile)
- ~~bassi livelli di fibrinogeno, un tipo di proteina presente nel sangue, che rende difficoltosa la formazione di coaguli~~
- cambiamento nella funzione cerebrale (encefalopatia)
- pressione basse (ipotensione)
- basso livello di fosfato o calcio e sodio nel sangue (ipofosfatemia ~~ipocalcemia~~ o iponatremia)
- livello elevato di potassio nel sangue (iperkaliemia)
- ~~basso livello di albumina nel sangue (ipoalbuminemia)~~
- ~~bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia)~~
- basso livello di ossigeno nel sangue (ipossia)
- spasmi muscolari
- livelli aumentati di gamma-glutamilttransferasi nel sangue
- ~~livelli aumentati degli enzimi epatici transaminasi nel sangue~~
- ~~livelli aumentato della creatinina nel sangue~~
- livelli aumentati di amilasi nel sangue (iperamilasemia)
- livelli aumentati di lipasi nel sangue (iperlipasemia)
- ~~gli esami del sangue possono mostrare un tempo di coagulazione del sangue più lungo (aumento del rapporto internazionale normalizzato e prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata)~~

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare TECVAYLI

TECVAYLI sarà conservato presso l'ospedale o la clinica dal medico.

Questo medicinale deve essere tenuto fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda all'operatore sanitario come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene TECVAYLI

- Il principio attivo è teclistamab. TECVAYLI è disponibile in due diverse concentrazioni:
 - 10 mg/mL- un flaconcino da 3 mL contiene 30 mg di teclistamab
 - 90 mg/mL- un flaconcino da 1,7 mL contiene 153 mg di teclistamab
- Gli altri componenti sono EDTA sale disodico diidrato, acido acetico glaciale, polisorbato 20 ([E432](#)), sodio acetato triidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili (vedere "TECVAYLI contiene sodio" e "[TECVAYLI contiene polisorbato](#)" al paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di TECVAYLI e contenuto della confezione

TECVAYLI è una soluzione iniettabile (iniettabile) ed è un liquido da incolore a giallo chiaro. TECVAYLI è fornito in una confezione di cartone contenente 1 flaconcino di vetro.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Fabbricante

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: [0800 93 377](tel:080093377) [+32 14 64 94 11](tel:+3214649411)
info_belux@its.jnj.com janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: [800 29 504](tel:80029504) [+32 14 64 94 11](tel:+3214649411)
info_belux@its.jnj.com janssen@jacbe.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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955

medinfo-de@its.jnj.com jancil@its.jnj.com**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη

A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.

Tel: +34 91 722 81 00

contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag

Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.

Tel: +385 1 6610 700

jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: 1 800 709 122

medinfo@its.jnj.com**Ísland**

Janssen-Cilag AB

c/o Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

janssen@vistor.is**Italia**

Janssen-Cilag SpA

Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

janssenita@its.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: [0800 242 42 42](tel:08002424242) ~~+31 76 711 1111~~info_nl@its.jnj.com 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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: +386 1 401 18 00

JNJ-SI-safety@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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

~~A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.~~

~~L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.~~

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

È molto importante seguire scrupolosamente le istruzioni per la preparazione e la somministrazione fornite in questo paragrafo per ridurre al minimo possibili errori di dosaggio con i flaconcini di TECVAYLI 10 mg/mL e TECVAYLI 90 mg/mL.

TECVAYLI deve essere somministrato unicamente mediante iniezione sottocutanea. Non somministrare TECVAYLI per via endovenosa.

TECVAYLI deve essere somministrato da un operatore sanitario e/o personale medico adeguatamente formato e avente a disposizione attrezzature mediche appropriate per gestire reazioni gravi, tra cui la sindrome da rilascio di citochine.

I flaconcini di TECVAYLI 10 mg/mL e TECVAYLI 90 mg/mL sono esclusivamente monouso.

I flaconcini di TECVAYLI di concentrazione diversa non devono essere combinati per ottenere la dose di trattamento ~~mantenimento~~.

Per la preparazione e la somministrazione di TECVAYLI è necessario utilizzare una tecnica asettica.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Preparazione di TECVAYLI

- Verificare la dose prescritta per ogni iniezione di TECVAYLI. Al fine di ridurre al minimo gli errori, utilizzare le seguenti tabelle per preparare l'iniezione di TECVAYLI.
 - Utilizzare la Tabella 1 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini necessari, in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose incrementale 1 utilizzando il flaconcino di TECVAYLI 10 mg/mL.

Tabella 1. Volumi di iniezione di TECVAYLI (10 mg/mL) per la dose incrementale 1 (0,06 mg/kg)

	Peso corporeo (kg)	Dose totale (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=3 mL)
Dose incrementale 1 (0,06 mg/kg)	35-39,9	2,2	0,22	1
	40-44,9	2,5	0,25	1
	45-49,9	2,8	0,28	1
	50-59,9	3,3	0,33	1
	60-69,9	3,9	0,39	1
	70-79,9	4,5	0,45	1
	80-89,9	5,1	0,51	1
	90-99,9	5,7	0,57	1
	100-109,9	6,3	0,63	1
	110-119,9	6,9	0,69	1
	120-129,9	7,5	0,75	1
	130-139,9	8,1	0,81	1
	140-149,9	8,7	0,87	1
	150-160	9,3	0,93	1

- Utilizzare la Tabella 2 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini necessari, in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose incrementale 2 utilizzando il flaconcino di TECVAYLI 10 mg/mL.

Tabella 2. Volumi di iniezione di TECVAYLI (10 mg/mL) per la dose incrementale 2 (0,3 mg/kg)

	Peso corporeo (kg)	Dose totale (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=3 mL)
Dose incrementale 2 (0,3 mg/kg)	35-39,9	11	1,1	1
	40-44,9	13	1,3	1
	45-49,9	14	1,4	1
	50-59,9	16	1,6	1
	60-69,9	19	1,9	1
	70-79,9	22	2,2	1
	80-89,9	25	2,5	1
	90-99,9	28	2,8	1
	100-109,9	31	3,1	2
	110-119,9	34	3,4	2
	120-129,9	37	3,7	2
	130-139,9	40	4,0	2
	140-149,9	43	4,3	2
	150-160	47	4,7	2

- Utilizzare la Tabella 3 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini necessari, in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose di ~~mantenimento~~ trattamento di 1,5 mg/kg utilizzando il flaconcino di TECVAYLI 90 mg/mL.

Tabella 3. Volumi di iniezione di TECVAYLI (90 mg/mL) per la dose di mantenimento trattamento (1,5 mg/kg)

Dose di <u>mantenimento</u> <u>trattamento</u> (1,5 mg/kg)	Peso corporeo (kg)	Dose totale (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=1,7 mL)
	35-39,9	56	0,62	1
	40-44,9	64 3	0,71 0	1
	45-49,9	71 0	0,79 8	1
	50-59,9	83 2	0,92 4	1
	60-69,9	99	1,1	1
	70-79,9	108	1,2	1
	80-89,9	126	1,4	1
	90-99,9	144	1,6	1
	100-109,9	153	1,7	1
	110-119,9	171	1,9	2
	120-129,9	189	2,1	2
	130-139,9	198	2,2	2
	140-149,9	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

○ Utilizzare la Tabella 4 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini necessari in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose di trattamento di 3 mg/kg utilizzando il flaconcino di TECVAYLI 90 mg/mL.

Tabella 4. Volumi di iniezione di TECVAYLI (90 mg/mL) per la dose di trattamento (3 mg/kg)

Dose di <u>trattamento</u> (3 mg/kg)	Peso corporeo (kg)	Dose totale (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino = 1,7 mL)
	35-39,9	108	1,2	1
	40-44,9	126	1,4	1
	45-49,9	144	1,6	1
	50-59,9	162	1,8	2
	60-69,9	198	2,2	2
	70-79,9	225	2,5	2
	80-89,9	252	2,8	2
	90-99,9	288	3,2	2
	100-109,9	315	3,5	3
	110-119,9	342	3,8	3
	120-129,9	378	4,2	3
	130-139,9	405	4,5	3
	140-149,9	432	4,8	3
	150-160	468	5,2	4

- Estrarre dal frigorifero (2 °C–8 °C) il flaconcino della concentrazione appropriata di TECVAYLI e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente (15 °C - 30 °C), per almeno 15 minuti. Non riscaldare TECVAYLI in alcun altro modo.
- Una volta raggiunta la temperatura ambiente, ruotare delicatamente il flaconcino per circa 10 secondi per miscelare. Non agitare.
- Aspirare il volume necessario per l'iniezione di TECVAYLI dal/i flaconcino/i in una siringa di dimensioni adeguate utilizzando un ago di trasferimento.
 - Il volume di ciascuna iniezione non deve superare 2,0 mL. Suddividere le dosi che richiedono più di 2,0 mL in parti uguali in diverse siringhe.
- TECVAYLI è compatibile con aghi di acciaio inossidabile e siringhe di polipropilene e policarbonato.
- Sostituire l'ago di trasferimento con un ago per iniezioni di dimensioni adeguate.

- Ispezionare visivamente TECVAYLI per escludere la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione. Non usare la soluzione se appare di colore alterato, torbida o se contiene particelle estranee.
 - TECVAYLI è una soluzione iniettabile da incolore a giallo chiaro.

Somministrazione di TECVAYLI

- Iniettare il volume necessario di TECVAYLI nel tessuto sottocutaneo dell'addome (sede di iniezione preferibile). In alternativa, TECVAYLI può essere iniettato nel tessuto sottocutaneo della coscia.
- Se sono necessarie più iniezioni (sia in monoterapia ~~e~~ sia in terapia di associazione), le iniezioni di TECVAYLI devono essere ad almeno 2 cm di distanza.
- Non iniettare in zone con tatuaggi o cicatrici o dove la pelle è arrossata, presenta ematomi, è dura o non intatta.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

~~ALLEGATO IV~~

**~~CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO~~**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per teclistamab, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sul fenomeno del flare tumorale provenienti da studi clinici e dalla letteratura, inclusi alcuni casi con stretta relazione temporale e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il Relatore del PRAC ritiene che sussista almeno la possibilità ragionevole di una relazione causale fra teclistamab e il flare tumorale. Il Relatore del PRAC ha pertanto concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti teclistamab debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su teclistamab il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente teclistamab sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE ALLA RICHIESTA DI PROTEZIONE DELLA
PROPRIETA' COMMERCIALE PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA PER I
MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- protezione della proprietà commerciale della durata di un anno

Tenendo conto delle disposizioni contenute nell'articolo 14(11) del Regolamento 726/2004/CE, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) ha esaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e ritiene che la nuova indicazione terapeutica apporti un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie attualmente esistenti, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).