

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TECVAYLI 10 mg/ml oplossing voor injectie

TECVAYLI 90 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TECVAYLI 10 mg/ml oplossing voor injectie

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

TECVAYLI 90 mg/ml oplossing voor injectie

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

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke injectieflacon van 3 ml bevat 1,2 mg (0,4 mg/ml) polysorbaat 20.

Elke injectieflacon van 1,7 ml bevat 0,68 mg (0,4 mg/ml) polysorbaat 20.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Dosering

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

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

Aanbevolen doseringsschema

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

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

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

Tabel 1: TECVAYLI doseringsschema

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

^a De dosis is gebaseerd op het actuele lichaamsgewicht en moet subcutaan worden toegediend.

^b Zie tabel 2 voor aanbevelingen voor het opnieuw starten van de behandeling met TECVAYLI na dosisuitstel.

^c Opstartdosis 2 kan tussen twee en zeven dagen na opstartdosis 1 worden gegeven.

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

^e Houd een minimum van vijf dagen aan tussen de wekelijkse onderhoudsdoses.

Zie tabel 9, 10 en 11 om de dosis te bepalen gebaseerd op vooraf bepaalde gewichtsklassen (zie rubriek 6.6).

Behandelduur

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

Premedicatie

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

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

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

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

Preventie van herpes zoster-reactivatie

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

Opnieuw starten van TECVAYLI na dosisuitstel

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

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

Laatste toegediende dosis	Duur van het uitstel sinds de laatste toegediende dosis	Handeling
Opstartdosis 1	Meer dan 1 week (> 7 dagen)	Begin opnieuw met het opstartdoseringsschema van TECVAYLI met opstartdosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Opstartdosis 2	Meer dan 1 week tot minder dan of gelijk aan 4 weken (8 dagen tot ≤ 28 dagen)	Herhaal opstartdosis 2 (0,3 mg/kg) ^a en ga door met het opstartdoseringsschema van TECVAYLI.
	Meer dan 4 weken (> 28 dagen)	Begin opnieuw met het opstartdoseringsschema van TECVAYLI met opstartdosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Alle onderhoudsdoses	Meer dan 1 week tot minder dan of gelijk aan 9 weken (8 dagen tot ≤ 63 dagen)	Ga door met TECVAYLI in de laatste onderhoudsdosis en het laatste schema (1,5 mg/kg eenmaal per week of 1,5 mg/kg elke twee weken).
	Meer dan 9 weken tot minder dan of gelijk aan 16 weken (64 dagen tot ≤ 112 dagen)	Begin opnieuw met het opstartdoseringsschema van TECVAYLI met opstartdosis 2 (0,3 mg/kg) ^a .
	Meer dan 16 weken (> 112 dagen)	Begin opnieuw met het opstartdoseringsschema van TECVAYLI met opstartdosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .

^a Voorafgaand aan de toediening van de TECVAYLI-dosis moet premedicatie worden toegediend en moeten de patiënten dienovereenkomstig worden gecontroleerd.

Dosisaanpassingen

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

Dosisverlagingen van TECVAYLI worden niet aanbevolen.

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

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

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

Bijwerkingen	Graad	Handelingen
'Cytokine release'-syndroom ^a (zie rubriek 4.4)	Graad 1 Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	- Onderbreek TECVAYLI totdat de bijwerking is verdwenen. - Zie tabel 4 voor de behandeling van het 'cytokine release'-syndroom. - Dien voorafgaand aan de volgende dosis TECVAYLI premedicatie toe.
	Graad 2 - Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ met ofwel: - hypotensie die reageert op vocht en waarvoor geen vasopressoren nodig zijn, of - behoefte aan zuurstof via een neuscanule met lage flow^c of <i>blow-by</i>	- Onderbreek TECVAYLI totdat de bijwerking is verdwenen. - Zie tabel 4 voor de behandeling van het 'cytokine release'-syndroom. - Dien voorafgaand aan de volgende dosis TECVAYLI premedicatie toe. - Controleer de patiënt dagelijks gedurende 48 uur na de volgende dosis TECVAYLI. Instrueer patiënten om in de periode van de dagelijkse controle in de nabijheid van een zorginstelling te blijven.
	Graad 3 (duur: minder dan 48 uur) - Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ met ofwel: - hypotensie waarvoor één vasopressor met of zonder vasopressine nodig is, of - behoefte aan zuurstof via een neuscanule met hoge flow^c, gezichtsmasker, 'non-rebreathing' masker of venturimasker	

	Graad 3 (terugkerend of duur van: meer dan 48 uur) • Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ met ofwel: • hypotensie waarvoor één vasopressor met of zonder vasopressine nodig is, of • behoefte aan zuurstof via een neuscanule met hoge flow^c, gezichtsmasker, 'non-rebreathing' masker of venturimasker. Graad 4 • Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ met ofwel: • hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren nodig zijn (met uitzondering van vasopressine), of • behoefte aan zuurstof met positieve druk (bijv. continue positieve luchtwegdruk (<i>continuous positive airway pressure</i> [CPAP]), positieve luchtwegdruk op twee niveaus (<i>bilevel positive airway pressure</i> [BiPAP]), intubatie en mechanische beademing).	• Stop de therapie met TECVAYLI definitief. • Zie tabel 4 voor de behandeling van het 'cytokine release'-syndroom.
Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (<i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> , ICANS) ^d (zie rubriek 4.4)	Graad 1	• Onderbreek TECVAYLI totdat de bijwerking is verdwenen. • Zie tabel 5 voor de behandeling van het immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom.
	Graad 2 Graad 3 (eerste optreden)	• Onderbreek TECVAYLI totdat de bijwerking is verdwenen. • Zie tabel 5 voor de behandeling van het immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom. • Controleer de patiënt dagelijks gedurende 48 uur na de volgende dosis TECVAYLI. Instrueer patiënten om in de periode van de dagelijkse controle in de nabijheid van een zorginstelling te blijven.
	Graad 3 (terugkerend) Graad 4	• Stop de behandeling met TECVAYLI definitief. • Zie tabel 5 voor de behandeling van het immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom.

Infecties (zie rubriek 4.4)	Alle graden	Dien het TECVAYLI opstartdoseringschema niet toe bij patiënten met een actieve infectie. Het TECVAYLI opstartdoseringschema kan worden voortgezet nadat de actieve infectie is verdwenen.
	Graad 3 Graad 4	Onderbreek latere onderhoudsdoses van TECVAYLI (d.w.z. doses toegediend na het TECVAYLI opstartdoseringschema) totdat de infectie is verbeterd tot graad 2 of beter.
Hematologische bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 4.8)	Absoluut aantal neutrofielen minder dan $0,5 \times 10^9/l$	Onderbreek TECVAYLI totdat het absolute aantal neutrofielen $0,5 \times 10^9/l$ of hoger is.
	Febriele neutropenie	Onderbreek TECVAYLI tot het absolute aantal neutrofielen $1,0 \times 10^9/l$ of hoger is en de koorts is verdwenen.
	Hemoglobine lager dan 8 g/dl	Onderbreek TECVAYLI totdat de hemoglobine 8 g/dl of hoger is.
	Aantal plaatjes lager dan 25.000/ μl Aantal plaatjes tussen 25.000/ μl en 50.000/ μl met bloeding	Onderbreek TECVAYLI totdat het aantal plaatjes 25.000/μl of hoger is en er geen tekenen van bloeding zijn.
Andere bijwerkingen (zie rubriek 4.8) ^e	Graad 3 Graad 4	Onderbreek TECVAYLI totdat de bijwerking verbetert tot graad 2 of beter.

^a Gebaseerd op de gradering van de *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) voor CRS (Lee et al 2019).

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

^c Lage flow via een neuscanule is ≤ 6 l/min en hoge flow via een neuscanule is > 6 l/min.

^d Gebaseerd op de ASTCT-gradering voor ICANS.

^e Gebaseerd op de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE), versie 4.03.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

TECVAYLI is alleen voor subcutane injectie.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

'Cytokine release'-syndroom (CRS)

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

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

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

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

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

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

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

Behandeling van het 'cytokine release'-syndroom

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

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

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

Graad ^c	Symptomen	Tocilizumab ^a	Corticosteroïden ^b
Graad 1	Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^c$	Kan worden overwogen	Niet van toepassing
Graad 2	Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^c$ met ofwel: - hypotensie die reageert op vocht en waarvoor geen vasopressoren nodig zijn, of - behoefte aan zuurstof via een neuscanule met lage flow^d of <i>blow-by</i>	Dien tocilizumab ^b 8 mg/kg intraveneus toe gedurende 1 uur (niet meer dan 800 mg). Herhaal zo nodig tocilizumab om de 8 uur indien reactie op intraveneuze vochttoediening of op verhoging van zuurstofsuppletie uitblijft. Beperk tot maximaal 3 doses binnen een periode van 24 uur; maximaal 4 doses in totaal.	Als er geen verbetering optreedt binnen 24 uur na het starten van tocilizumab, dien dan methylprednisolon 1 mg/kg intraveneus tweemaal daags toe of dexamethason 10 mg intraveneus om de 6 uur. Ga door met het gebruik van corticosteroïden tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna in 3 dagen afbouwen.
Graad 3	Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^c$ met ofwel: - hypotensie waarvoor één vasopressor met of zonder vasopressine nodig is, of - behoefte aan zuurstof via een neuscanule met hoge flow^d, gezichtsmasker, 'non-rebreathing' masker of venturimasker	Dien tocilizumab 8 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg). Herhaal zo nodig tocilizumab om de 8 uur indien reactie op intraveneuze vochttoediening of op verhoging van zuurstofsuppletie uitblijft. Beperk tot maximaal 3 doses binnen een periode van 24 uur; maximaal 4 doses in totaal.	Indien geen verbetering optreedt, dien dan methylprednisolon 1 mg/kg intraveneus tweemaal daags of dexamethason 10 mg intraveneus om de 6 uur toe. Ga door met het gebruik van het corticosteroïd tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna in 3 dagen afbouwen.

Graad 4	Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ met ofwel: - hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren nodig zijn (met uitzondering van vasopressine), of - behoefte aan zuurstof met positieve druk (bijv. continue positieve luchtwegdruk [CPAP], bilevel positieve luchtwegdruk [BiPAP], intubatie en mechanische beademing)	Dien tocilizumab 8 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg). Herhaal zo nodig tocilizumab om de 8 uur indien reactie op intraveneuze vochttoediening of op verhoging van zuurstofsuppletie uitblijft. Beperk tot maximaal 3 doses binnen een periode van 24 uur; maximaal 4 doses in totaal.	Zoals hierboven, of dien methylprednisolon 1.000 mg intraveneus per dag toe gedurende 3 dagen, naar oordeel van de arts. Als er geen verbetering optreedt of als de toestand verslechtert, overweeg dan andere immunosuppressiva ^b .
---------	--	--	--

^a Raadpleeg de voorschrijfinformatie van tocilizumab voor details.

^b Behandel niet-reagerende CRS volgens de richtlijnen van de instelling.

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

^d Lage flow via een neuscanule is ≤ 6 l/min en hoge flow via een neuscanule is > 6 l/min.

^e Gebaseerd op ASTCT-gradering voor CRS (Lee et al 2019).

Neurologische bijwerkingen, waaronder ICANS

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

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

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

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

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

Behandeling van neurologische bijwerkingen

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

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

Graad	Symptomen ^a	Gelijktijdig CRS	Niet gelijktijdig CRS
Graad 1	ICE-score 7-9 ^b of verminderd bewustzijnsniveau ^c : wordt spontaan wakker.	Behandeling van CRS volgens tabel 4.	Controleer op neurologische symptomen en overweeg neurologische consultatie en onderzoek, naar oordeel van de arts.
		Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe.	
Graad 2	ICE-score 3-6 ^b of verminderd bewustzijnsniveau ^c : wordt wakker na gesproken commando.	Dien tocilizumab toe volgens tabel 4 voor behandeling van CRS. Als er geen verbetering optreedt na het starten van tocilizumab, moet iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason ^d worden toegediend als niet reeds andere corticosteroïden worden gebruikt. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.	Dien iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason ^d toe. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.
		Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg indien nodig neurologische consultatie en andere specialisten voor nader onderzoek.	
Graad 3	ICE-score 0-2 ^b of verminderd bewustzijnsniveau ^c : wordt alleen wakker na tactiele stimulus, of insulten ^c , ofwel: • een klinisch insult, focaal of generaliseerd, dat snel verdwijnt, of • niet-convulsieve insulten op het elektro-encefalogram (EEG) die verdwijnen met interventie, of verhoogde intracraniele druk: focaal/lokaal oedeem op neurobeeldvorming ^c .	Dien tocilizumab toe volgens tabel 4 voor behandeling van CRS. Dien daarnaast 10 mg intraveneus dexamethason ^d toe bij de eerste dosis tocilizumab en herhaal deze dosis iedere 6 uur. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.	Dien iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason ^d toe. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.
		Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg indien nodig neurologische consultatie en andere specialisten voor nader onderzoek.	

Graad 4	ICE-score 0^b of verminderd bewustzijnsniveau^c, ofwel: • de patiënt is niet wakker te krijgen of heeft krachtige of herhaalde tactiele stimuli nodig om wakker te worden, of • stupor of coma, of insulten^c, ofwel: • levensbedreigend langdurig insult (> 5 min), of • herhaalde klinische of elektrische insulten zonder tussentijdse terugkeer naar het uitgangsniveau, of motorische bevindingen^c: • diepe focale motorische zwakte zoals hemiparese of paraparese, of verhoogde intracraniale druk/cerebraal oedeem^c, met klachten/symptomen zoals: • diffuus cerebraal oedeem op neurobeeldvorming, of • decerebratie- of decorticatehouding, of • parese van hersenzenuw VI, of • papiloedeem, of • trias van Cushing	Dien tocilizumab toe volgens tabel 4 voor behandeling van CRS. Zoals hierboven of overweeg toediening van methylprednisolon 1.000 mg per dag intraveneus bij de eerste dosis tocilizumab en ga door met intraveneus methylprednisolon 1.000 mg per dag gedurende 2 of meer dagen.	Zoals hierboven of overweeg toediening van methylprednisolon 1.000 mg per dag intraveneus gedurende 3 dagen; indien verbetering optreedt, dan behandelen als hierboven.
		Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg indien nodig neurologische consultatie en andere specialisten voor nader onderzoek. Raadpleeg de richtlijnen van de instelling voor behandeling in geval van verhoogde intracraniale druk/cerebraal oedeem.	

^a De behandeling wordt bepaald door de ernstigste bijwerking, niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.

^b Als de patiënt wakker gemaakt kan worden en in staat is om de test voor immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE) uit te voeren, beoordeel dan het volgende: **Oriëntatie** (georiënteerd in jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten), **Benoemen** (3 voorwerpen benoemen, bijv. wijs klok, pen, knoop aan = 3 punten), **Opdrachten uitvoeren** (zoals 'Steek 2 vingers op' of 'Doe uw ogen dicht en steek uw tong uit' = 1 punt), **Schrijfvaardigheid** (vermogen om een standaardzin te schrijven = 1 punt) en **Aandacht** (vanaf 100 met tien tegelijk terugtellen = 1 punt). Als de patiënt niet wakker te maken is en de ICE-test niet kan uitvoeren (graad 4-ICANS) = 0 punten.

^c Niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.

^d Alle verwijzingen naar de toediening van dexamethason hebben betrekking op dexamethason of een gelijkwaardig middel.

Infecties

Ernstige, levensbedreigende of fatale infecties zijn gemeld bij patiënten die TECVAYLI kregen (zie rubriek 4.8). Nieuwe of gereactiveerde virale infecties traden op tijdens de behandeling met TECVAYLI.

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

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

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), die fataal kan zijn, is ook gemeld bij patiënten die TECVAYLI gebruikten. Patiënten moeten worden gecontroleerd op nieuwe of veranderingen in reeds bestaande neurologische tekenen of symptomen. Bij het vermoeden van PML moet de behandeling met TECVAYLI worden gestaakt en moet passend diagnostisch onderzoek worden gestart. Als PML bevestigd wordt, moet TECVAYLI definitief worden gestopt.

Hepatitis B-virus-reactivatie

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

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

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

Hypogammaglobulinemie

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

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

Vaccins

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

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

Neutropenie

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

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

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

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

Hulpstoffen

Natrium

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

Polysorbaat

Dit middel bevat 0,4 mg polysorbaat 20 per ml, overeenkomend met 1,2 mg per injectieflacon van 3 ml en 0,68 mg per injectieflacon van 1,7 ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met TECVAYLI.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

Tabel met bijwerkingen

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

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

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

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

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

Systeem-/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie (alle graden)	N=165	
			n (%)	
			Elke graad	Graad 3 of 4
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie ¹	Zeer vaak	46 (28%)	32 (19%)
	Sepsis ²	Vaak	13 (7,9%)	11 (6,7%)
	COVID-19 ³	Zeer vaak	30 (18%)	20 (12%)
	Bovenste-luchtweginfectie ⁴	Zeer vaak	61 (37%)	4 (2,4%)
	Cellulitis	Vaak	7 (4,2%)	5 (3,0%)

	Urineweginfectie ^{5, 21}	Zeer vaak	23 (14%)	10 (6,1%)
	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie ²¹	Soms	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie	Zeer vaak	117 (71%)	106 (64%)
	Febriële neutropenie	Vaak	6 (3,6%)	5 (3,0%)
	Trombocytopenie	Zeer vaak	66 (40%)	35 (21%)
	Lymfopenie	Zeer vaak	57 (35%)	54 (33%)
	Anemie ⁶	Zeer vaak	90 (55%)	61 (37%)
	Leukopenie	Zeer vaak	29 (18%)	12 (7,3%)
	Hypofibrinogenemie	Vaak	16 (9,7%)	2 (1,2%)
Immuunsysteem-aandoeningen	'Cytokine release'-syndroom	Zeer vaak	119 (72%)	1 (0,6%)
	Hypogammaglobulinemie ⁷	Zeer vaak	123 (75%)	3 (1,8%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperamylasemie	Vaak	6 (3,6%)	4 (2,4%)
	Hyperkaliëmie	Vaak	8 (4,8%)	2 (1,2%)
	Hypercalciëmie	Zeer vaak	19 (12%)	5 (3,0%)
	Hyponatriëmie	Vaak	13 (7,9%)	8 (4,8%)
	Hypokaliëmie	Zeer vaak	23 (14%)	8 (4,8%)
	Hypocalciëmie	Vaak	12 (7,3%)	0
	Hypofosfatemie	Zeer vaak	20 (12%)	10 (6,1%)
	Hypoalbuminemie	Vaak	4 (2,4%)	1 (0,6%)
	Hypomagnesiëmie	Zeer vaak	22 (13%)	0
	Verminderde eetlust	Zeer vaak	20 (12%)	1 (0,6%)
	Hypoglykemie ²¹	Vaak	4 (2,4%)	0
Zenuwstelselaandoeningen	Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom	Vaak	5 (3,0%)	0
	Encefalopathie ⁸	Vaak	16 (9,7%)	0
	Neuropathie perifeer ⁹	Zeer vaak	26 (16%)	1 (0,6%)
	Hoofdpijn	Zeer vaak	39 (24%)	1 (0,6%)
Bloedvataandoeningen	Hemorragie ¹⁰	Zeer vaak	20 (12%)	5 (3,0%)
	Hypertensie ¹¹	Zeer vaak	21 (13%)	9 (5,5%)
	Hypotensie ²¹	Zeer vaak	18 (11%)	4 (2,4%)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hypoxie	Vaak	16 (9,7%)	6 (3,6%)
	Dyspneu ¹²	Zeer vaak	22 (13%)	3 (1,8%)
	Hoesten ¹³	Zeer vaak	39 (24%)	0
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree	Zeer vaak	47 (28%)	6 (3,6%)
	Braken	Zeer vaak	21 (13%)	1 (0,6%)
	Buikpijn ^{14, 21}	Zeer vaak	20 (12%)	2 (1,2%)
	Nausea	Zeer vaak	45 (27%)	1 (0,6%)
	Constipatie	Zeer vaak	34 (21%)	0
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Skeletspierstelselpijn ¹⁵	Zeer vaak	85 (52%)	14 (8,5%)
	Spierspasmen ²¹	Zeer vaak	17 (10%)	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Zeer vaak	45 (27%)	1 (0,6%)
	Injectieplaatsreactie ¹⁶	Zeer vaak	62 (38%)	1 (0,6%)
	Pijn ¹⁷	Zeer vaak	34 (21%)	3 (1,8%)
	Oedeem ¹⁸	Zeer vaak	23 (14%)	0
	Vermoeidheid ¹⁹	Zeer vaak	67 (41%)	5 (3,0%)

Onderzoeken	Bloed creatinine verhoogd	Vaak	9 (5,5%)	0
	Transaminase verhoogd ²⁰	Vaak	16 (9,7%)	4 (2,4%)
	Lipase verhoogd	Vaak	10 (6,1%)	2 (1,2%)
	Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Zeer vaak	18 (11%)	3 (1,8%)
	Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Vaak	16 (9,7%)	5 (3,0%)
	Geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd	Vaak	13 (7,9%)	2 (1,2%)
	Internationale genormaliseerde ratio verhoogd	Vaak	10 (6,1%)	2 (1,2%)

Bijwerkingen zijn gecodeerd met behulp van MedDRA-versie 24.0.

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

- ¹ Pneumonie omvat Enterobacter-pneumonie, onderste-luchtweginfectie, infectie van onderste luchtwegen viraal, Metapneumovirus-pneumonie, Pneumocystis jirovecii-pneumonie, pneumonie, adenoviruspneumonie, bacteriële pneumonie, Klebsiella-pneumonie, Moraxella-pneumonie, pneumokokkenpneumonie, Pseudomonas-pneumonie, pneumonie door respiratoir syncytieel virus, stafylokokkenpneumonie en pneumonie viraal.
- ² Sepsis omvat bacteriëmie, meningokokkensepsis, neutropenische sepsis, Pseudomonas-bacteriëmie, Pseudomonas-sepsis, sepsis en stafylokokken bacteriëmie.
- ³ COVID-19 omvat asymptomatische COVID-19 en COVID-19.
- ⁴ Bovenste-luchtweginfectie omvat bronchitis, nasofaryngitis, faryngitis, luchtweginfectie, luchtweginfectie bacterieel, rhinitis, rhinovirusinfectie, sinusitis, tracheïtis, bovenste-luchtweginfectie en virale bovenste-luchtweginfectie.
- ⁵ Urineweginfectie omvat cystitis, escherichia-cystitis, klebsiella-cystitis, Escherichia urineweginfectie, urineweginfectie en urineweginfectie bacterieel.
- ⁶ Anemie omvat anemie, ijzerdeficiëntie en ijzerdeficiëntieanemie.
- ⁷ Hypogammaglobulinemie omvat patiënten met bijwerkingen van hypogammaglobulinemie, hypoglobulinemie, immunoglobulines verlaagd en/of patiënten met in het laboratorium vastgestelde gemeten IgG-spiegels lager dan 500 mg/dl na behandeling met teclistamab.
- ⁸ Encefalopathie omvat verwarde toestand, verminderd bewustzijn, lethargie, geheugen vermindering en somnolentie.
- ⁹ Neuropathie perifeer omvat dysesthesie, hypo-esthesie, hypo-esthesie oraal, neuralgie, paresthesie, paresthesie oraal, perifere sensorische neuropathie en ischias.
- ¹⁰ Hemorragie omvat conjunctivale hemorragie, bloedneus, hematoom, hematurie, hemoperitoneum, hemorroïdale hemorragie, bloeding van onderste deel van maag-darmkanaal, melaena, mondbloeding en subduraal hematoom.
- ¹¹ Hypertensie omvat essentiële hypertensie en hypertensie.
- ¹² Dyspneu omvat acute ademstilstand, dyspneu en inspanningskortademigheid.
- ¹³ Hoesten omvat allergisch hoesten, hoesten, productieve hoest en bovenste luchtweg hoestsyndroom.
- ¹⁴ Buikpijn omvat abdominaal ongemak, buikpijn en bovenbuikpijn
- ¹⁵ Skeletspierstelselpijn omvat artralgie, rugpijn, botpijn, skeletspierstelsel borstpijn, skeletspierstelselpijn, myalgie, nekpijn en pijn in extremiteit.
- ¹⁶ Injectieplaatsreactie omvat injectieplaatskneuzing, injectieplaatscellulitis, ongemak op injectieplaats, injectieplaatserythem, hematoom op injectieplaats, injectieplaatsverharding, injectieplaatsontsteking, injectieplaatsoedeem, injectieplaatspruritus, injectieplaatsrash, injectieplaatsreactie en zwelling van injectieplaats.
- ¹⁷ Pijn omvat oorpijn, flankpijn, liespijn, niet-cardiale pijn op de borst, orofaryngeale pijn, pijn, pijn in kaak, tandpijn en tumorpijn.
- ¹⁸ Oedeem omvat gezichtsoedeem, vochttopstapeling, oedeem perifeer en perifere zwelling.
- ¹⁹ Vermoeidheid omvat asthenie, vermoeidheid en malaise.
- ²⁰ Transaminasen verhoogd omvat alanine aminotransferase verhoogd en aspartaataminotransferase verhoogd.
- ²¹ Nieuwe termen voor bijwerkingen geïdentificeerd tijdens de langlopende *follow-up* van MajesTEC-1.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

'Cytokine release'-syndroom

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

mediane tijd tot het ontstaan van CRS was 2 (bereik: 1 tot 6) dagen na de meest recente dosis, met een mediane duur van 2 (bereik: 1 tot 9) dagen.

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

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

Neurologische bijwerkingen, waaronder ICANS

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

In klinische studies en ervaringen na het op de markt brengen werd ICANS gemeld, inclusief graad 3 en hoger. De meest frequent gemelde klinische manifestaties van ICANS waren verwarde toestand, verminderd bewustzijn, desoriëntatie, dysgrafie, afasie, apraxie en somnolentie. Neurologische bijwerkingen kunnen tegelijk met CRS, na het verdwijnen van CRS of in afwezigheid van CRS ontstaan. De waargenomen tijd tot het ontstaan van ICANS varieerde van 0 tot 21 dagen na de meest recente dosis.

Immunogeniciteit

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen en klachten

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

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

De populatie voor de werkzaamheidsanalyse bestond uit 165 patiënten. De mediane leeftijd was 64 (bereik: 33-84) jaar; 15% van de proefpersonen was ≥ 75 jaar, 58% was man, 81% was blank, 13% was zwart, 2% was Aziatisch. De stadiëring volgens het *International Staging System* (ISS) bij aanvang van de studie was 52% in stadium I, 35% in stadium II en 12% in stadium III.

Hoog-risico-cytogenetica (aanwezigheid van del(17p), t(4;14) of t(14;16)) was aanwezig bij 26% van de patiënten. Zeventien procent van de patiënten had extramedullaire plasmacytomen.

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

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

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten voor MajesTEC-1

	Alle behandelde patiënten (N=165)
Algehele responspercentage (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n (%)	104 (63,0%)
95%-BI (%)	(55,2%; 70,4%)
Stringente complete respons (sCR)	54 (32,7%)
Complete respons (CR)	11 (6,7%)
Zeer goede partiële respons (VGPR)	32 (19,4%)
Partiële respons (PR)	7 (4,2%)
Responsduur (<i>Duration of response</i>, DOR) (maanden)	
Aantal responders	104
DOR (maanden): mediaan (95%-BI)	18,4 (14,9; NE)
Tijd tot eerste respons (maanden)	
Aantal responders	104
Mediaan	1,2
Bereik	(0,2; 5,5)
Percentage MRD-negativiteit¹ bij alle behandelde patiënten, n (%) [N=165]	44 (26,7%)
95%-BI (%)	(20,1%; 34,1%)
Percentage MRD-negativiteit^{1,2} bij patiënten die CR of sCR bereiken, n (%) [N=65]	30 (46,2%)
95%-BI (%)	(33,7%; 59,0%)

¹ NE = niet te schatten (*not estimable*)

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

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

Resultaten van een bijgewerkte werkzaamheidsanalyse na een mediane *follow-up* van 30,6 maanden onder respondenten (n=104) toonden een hoger aandeel patiënten aan met CR (7,3%) en sCR (38,8%) ten opzichte van de primaire analyse. Percentages van MRD-negativiteit namen ook toe bij alle behandelde patiënten (29,1%) en bij alle patiënten die CR of sCR (51,3%) bereikten. De mediane DOR was 24,0 (17,0; NE) maanden.

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

Pediatrische patiënten

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

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'.

Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

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

Absorptie

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

Distributie

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

Eliminatie

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

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

Speciale populaties

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

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

Nierinsufficiëntie

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

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

Leverinsufficiëntie

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit en mutageniteit

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

Reproductietoxicologie en vruchtbaarheid

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

EDTA-dinatriumzoutdihydraat

IJsazijn

Polysorbaat 20 (E 432)

Natriumacetaattrihydraat

Sucrose

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

2 jaar

Bereide spuit

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakking met 1 injectieflacon.

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

Verpakking met 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

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

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

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

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

Bereiding van TECVAYLI

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

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

Opstartdosis 1 (0,06 mg/kg)	Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 3 ml)
	35-39	2,2	0,22	1
	40-44	2,5	0,25	1
	45-49	2,8	0,28	1
	50-59	3,3	0,33	1
	60-69	3,9	0,39	1
	70-79	4,5	0,45	1
	80-89	5,1	0,51	1
	90-99	5,7	0,57	1
	100-109	6,3	0,63	1
	110-119	6,9	0,69	1
	120-129	7,5	0,75	1
	130-139	8,1	0,81	1
	140-149	8,7	0,87	1
	150-160	9,3	0,93	1

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

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

Opstartdosis 2 (0,3 mg/kg)	Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 3 ml)
	35-39	11	1,1	1
	40-44	13	1,3	1
	45-49	14	1,4	1
	50-59	16	1,6	1
	60-69	19	1,9	1
	70-79	22	2,2	1
	80-89	25	2,5	1
	90-99	28	2,8	1
	100-109	31	3,1	2
	110-119	34	3,4	2
	120-129	37	3,7	2
	130-139	40	4,0	2
	140-149	43	4,3	2
	150-160	47	4,7	2

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

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

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

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

Toediening van TECVAYLI

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 2022

Datum van laatste verlenging: 13 juni 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar TECVAYLI op de markt komt alle patiënten/verzorgers van wie wordt verwacht dat ze teclistamab gebruiken, toegang hebben tot/voorzien worden van de patiëntenkaart die patiënten informeert en uitleg geeft over de risico's van CRS en neurologische toxiciteit, waaronder ICANS. De patiëntenkaart bevat ook een waarschuwing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt behandelen dat de patiënt teclistamab krijgt.

De kernpunten op de patiëntenkaart zijn:

- een beschrijving van de belangrijkste klachten en symptomen van CRS en neurologische toxiciteit, waaronder ICANS;
- een beschrijving van wanneer de patiënt dringend zorg moet vragen van de zorgverlener of spoedeisende zorg moet vragen als er zich klachten en symptomen van CRS en neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, voordoen;
- de contactgegevens van de voorschrijvend arts.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Teneinde de werkzaamheid en veiligheid van teclistamab te bevestigen, geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam en die tijdens de laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van studie 64007957MMY3001, een gerandomiseerde fase III-studie die teclistamab in combinatie met daratumumab s.c. vergelijkt met daratumumab s.c., pomalidomide en dexamethason (DPd) of met daratumumab s.c., bortezomib en dexamethason (DVd) bij deelnemers met recidiverend of refractair multipel myeloom	maart 2028

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

TECVAYLI 10 mg/ml oplossing voor injectie
teclistamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: EDTA-dinatriumzoutdihydraat, ijsazijn, polysorbaat 20, natriumacetaattrihydraat, sucrose, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon, 30 mg/3 ml
Opstartdosis

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Alleen voor subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1675/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

TECVAYLI 10 mg/ml injectie
teclistamab
teclistamab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 mg/3 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

TECVAYLI 90 mg/ml oplossing voor injectie
teclistamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: EDTA-dinatriumzoutdihydraat, ijsazijn, polysorbaat 20, natriumacetaattrihydraat, sucrose, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon, 153 mg/1,7 ml
Onderhoudsdosis

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Alleen voor subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1675/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

TECVAYLI 90 mg/ml injectie
teclistamab
teclistamab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

153 mg/1,7 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

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

teclistamab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is TECVAYLI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is TECVAYLI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

TECVAYLI is een geneesmiddel tegen kanker. Het bevat de werkzame stof 'teclistamab'. Het is voor de behandeling van volwassenen met een type kanker van het beenmerg. Dat heet multipel myeloom. Het wordt gebruikt voor patiënten die minstens drie andere soorten behandelingen hebben gehad. Deze behandelingen hebben niet gewerkt of werken niet meer.

Hoe werkt dit middel?

Dit middel is een antilichaam. Dat is een soort eiwit dat is gemaakt om specifieke doelen in uw lichaam te herkennen en zich daaraan vast te maken. Het antilichaam richt zich tegen B-cel-maturatieantigeen (BCMA), dat aanwezig is op kankercellen van multipel myeloom, en tegen cluster van differentiatie 3 (CD3), dat aanwezig is op zogenaamde T-cellen van uw afweersysteem. Dit middel werkt door zich aan deze cellen vast te maken en ze bij elkaar te brengen. Zo kan uw afweersysteem de multipel myeloom kankercellen vernietigen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor teclistamab of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Twijfelt u of u allergisch bent? Praat dan eerst met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als:

- u in de afgelopen 6 maanden een beroerte of epileptische aanval heeft gehad;

- u ooit een hepatitis B-infectie heeft gehad of als u deze nu misschien heeft. Dit is omdat dit middel ervoor kan zorgen dat het hepatitis B-virus weer actief wordt. Uw arts controleert u op verschijnselen van deze infectie vóór, tijdens en enige tijd na de behandeling met dit middel. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u meer last krijgt van moeheid, of als uw huid of het witte gedeelte van uw ogen geel wordt.

Vertel het uw arts of verpleegkundige op ieder moment tijdens of na de behandeling als u:

- een nieuwe of erger wordende klacht heeft van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). PML is een ernstige en mogelijk dodelijke herseninfectie. De klachten kunnen onder meer zijn: wazig zien, verlies van zicht of dubbelzien, moeite met praten, zwakte in een arm of been, verandering in de manier van lopen of problemen met het evenwicht, aanhoudend verdoofd gevoel, verminderd gevoel of verlies van gevoel, geheugenverlies of verward zijn.

TECVAYLI en vaccins

Bent u pasgeleden gevaccineerd of gaat u een vaccinatie krijgen? Praat hierover met uw arts of verpleegkundige voordat u TECVAYLI krijgt.

U mag geen levende vaccins krijgen vanaf vier weken vóór tot vier weken na uw behandeling met TECVAYLI.

Onderzoeken en controles

Voordat u dit middel krijgt, controleert uw arts de hoeveelheid cellen in uw bloed om te kijken of u een infectie heeft. Als u een infectie heeft dan wordt die behandeld voordat u met dit middel begint. Uw arts controleert ook of u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Tijdens de behandeling met dit middel houdt uw arts u in de gaten voor bijwerkingen. Uw arts controleert regelmatig de hoeveelheid cellen in uw bloed. Dat is nodig omdat de hoeveelheid cellen en andere bestanddelen in uw bloed kan afnemen.

Let op ernstige bijwerkingen.

Zeg het meteen tegen uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende dingen merkt:

- klachten van een ziekte met de naam 'cytokine release'-syndroom (CRS). Het 'cytokine release'-syndroom is een ernstige afweerreactie. De klachten zijn bijvoorbeeld koorts, koude rillingen, misselijkheid, hoofdpijn, een snelle hartslag, duizeligheid en problemen met ademen.
- effecten op uw zenuwstelsel. Klachten hiervan zijn onder meer dat u zich verward voelt, minder alert of slaperig bent of moeite heeft met schrijven en/of spreken. Sommige van deze effecten kunnen een teken zijn van een ernstige reactie van uw afweersysteem, met de naam ICANS. Dat staat voor 'immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom'.
- klachten en verschijnselen van een infectie.

Zeg het tegen uw arts of verpleegkundige als u een van deze klachten heeft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen of jongeren onder de 18 jaar mogen dit middel niet krijgen. Het is niet bekend welk effect dit bij hen zal hebben.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast TECVAYLI nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en voor kruidenmiddelen.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is niet bekend of dit middel schadelijk is voor een ongeboren baby. Ook is niet bekend of het in de moedermelk terechtkomt.

Zwangerschap - informatie voor vrouwen

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Vertel dit tegen uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt.

Wordt u zwanger tijdens de behandeling met dit middel? Zeg dat dan meteen tegen uw arts of verpleegkundige.

Zwangerschap - informatie voor mannen

Wordt uw partner zwanger tijdens uw behandeling met dit middel? Zeg dat dan meteen tegen uw arts.

Voorbehoedsmiddelen (anticonceptie) - informatie voor vrouwen die zwanger kunnen worden

Kunt u zwanger worden? Gebruik dan goede voorbehoedsmiddelen tijdens de behandeling. Doe dit ook nog tot 5 maanden nadat de behandeling is gestopt.

Voorbehoedsmiddelen (anticonceptie) - informatie voor mannen

Kan uw partner zwanger worden? Gebruik dan goede voorbehoedsmiddelen tijdens de behandeling. Doe dit ook nog tot 3 maanden nadat de behandeling is gestopt.

Borstvoeding

U en uw arts zullen beslissen of het voordeel van borstvoeding groter is dan het risico voor uw baby. Besluit u samen met uw arts om met dit medicijn te stoppen? Dan moet u na het stoppen nog 5 maanden wachten voordat u borstvoeding mag geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige mensen kunnen zich tijdens het gebruik van dit middel moe, duizelig of verward voelen. Bestuur geen voertuigen, gebruik geen gereedschap, bedien geen zware machines en doe geen dingen die een gevaar voor uzelf kunnen zijn. Dit mag pas op zijn vroegst weer 48 uur nadat u uw derde dosis TECVAYLI heeft gekregen. Of volg de aanwijzingen van uw arts.

TECVAYLI bevat natrium

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

TECVAYLI bevat polysorbaat

Dit middel bevat 0,4 mg polysorbaat 20 per ml. Dit komt overeen met 1,2 mg per injectieflacon van 3 ml en 0,68 mg per injectieflacon van 1,7 ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Hoeveel krijgt u?

Uw arts bepaalt hoeveel van dit middel u moet krijgen. De dosis is afhankelijk van uw lichaamsgewicht. De eerste twee doses zijn lager.

Dit middel krijgt u zo:

- U krijgt 0,06 mg voor elke kilo lichaamsgewicht voor uw eerste dosis.
- 2 tot 7 dagen daarna krijgt u 0,3 mg voor elke kilo lichaamsgewicht voor uw tweede dosis.
- Dan krijgt u 2 tot 7 dagen na uw tweede dosis een 'onderhoudsdosis' van 1,5 mg voor elke kilo lichaamsgewicht.
- Daarna blijft u eenmaal per week een 'onderhoudsdosis' krijgen zolang dit middel bij u werkt.

Werkt TECVAYLI na 6 maanden nog steeds bij u? Dan kan uw arts beslissen dat u eenmaal per twee weken een 'onderhoudsdosis' krijgt.

Na elk van uw eerste drie doses controleert uw arts u op bijwerkingen. Dit gebeurt gedurende 2 dagen na elke dosis.

Na de eerste drie doses moet u in de buurt van een ziekenhuis blijven voor het geval u bijwerkingen krijgt.

Hoe krijgt u dit middel?

Een arts of verpleegkundige geeft u dit middel als een injectie onder uw huid ('subcutane' injectie). U krijgt het in de buikstreek of in de dij.

Andere geneesmiddelen die u ook krijgt tijdens de behandeling met dit middel

U krijgt 1 tot 3 uur vóór elk van uw eerste drie doses van dit middel andere geneesmiddelen. Deze helpen om de kans op bijwerkingen te verlagen, zoals het 'cytokine release'-syndroom. Dat kunnen deze middelen zijn:

- middelen die het risico op een allergische reactie verlagen (antihistaminica);
- middelen die het risico op ontstekingen verlagen (corticosteroïden);
- middelen die het risico op koorts verlagen (zoals paracetamol).

U kunt deze middelen ook krijgen bij latere doses. Dat is afhankelijk van de klachten die u heeft.

U kunt ook extra geneesmiddelen krijgen, afhankelijk van de klachten die u heeft of uw medische geschiedenis.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Uw arts of verpleegkundige dient dit middel toe. Het is onwaarschijnlijk dat u te veel krijgt. Als u te veel krijgt (een overdosis), controleert uw arts of u bijwerkingen krijgt.

Bent u uw afspraak voor het krijgen van dit middel vergeten?

Het is erg belangrijk dat u naar alle afspraken komt. Heeft u een afspraak overgeslagen? Maak dan zo snel mogelijk een nieuwe afspraak.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt. Deze kunnen ernstig en zelfs dodelijk zijn.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- een ernstige afweerreactie ('cytokine release'-syndroom) die koorts, koude rillingen, misselijkheid, hoofdpijn, een snelle hartslag, duizeligheid en ademhalingsproblemen kan geven
- weinig antistoffen in uw bloed, zogenaamde 'immunoglobulinen' (hypogammaglobulinemie), waardoor u makkelijker infecties krijgt
- weinig van een soort witte bloedcellen (neutropenie)
- infectie, die samen kan gaan met koorts, koude rillingen, rillingen, hoesten, kortademig zijn, snelle ademhaling en snelle polsslag

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- effecten op uw zenuwstelsel. Deze kunnen te maken hebben met een ernstige en mogelijk dodelijke afweerreactie, met de naam ICANS. Dat staat voor 'immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom'. Dit zijn enkele klachten:
 - verward zijn
 - minder alert zijn
 - moeite hebben met schrijven

- moeite hebben met spreken
- slaperig zijn
- niet meer kunnen uitvoeren van fijne bewegingen en gebaren (terwijl u dit lichamelijk wel kunt en u dit wel wilt)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- een ernstige en mogelijk dodelijke herseninfectie die progressieve multifocale leuko-encefalopathie heet (PML). Dit zijn enkele klachten:
 - wazig zien, verlies van zicht of dubbelzien
 - moeite met praten
 - zwakte in een arm of been
 - verandering in de manier van lopen of problemen met het evenwicht
 - aanhoudend verdoofd gevoel
 - verminderd gevoel of verlies van gevoel
 - geheugenverlies of verward zijn

Vertel het uw arts meteen als u een van de bovenstaande ernstige bijwerkingen krijgt.

Andere bijwerkingen

Andere bijwerkingen staan in de lijst hieronder. Krijgt u een van deze bijwerkingen? Vertel dit tegen uw arts of verpleegkundige.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- longontsteking (pneumonie)
- COVID-19-infectie; dit komt door een virus dat het coronavirus wordt genoemd (SARS-CoV-2)
- ontsteking (infectie) van uw neus, bijholtes of keel (infectie van de bovenste luchtwegen)
- urineweginfectie
- weinig rode bloedcellen (bloedarmoede)
- weinig bloedplaatjes (cellen die het bloed helpen stollen; trombocytopenie)
- weinig witte bloedcellen (leukopenie)
- weinig van een soort witte bloedcellen (neutropenie)
- lage hoeveelheid van de stoffen fosfaat, magnesium of kalium in uw bloed (hypofosfatemie, hypomagnesiëmie of hypokaliëmie)
- verhoogde hoeveelheid calcium (hypercalciëmie)
- verhoogde hoeveelheid ‘alkalische fosfatase’ in uw bloed
- minder eetlust
- misselijk zijn (misselijkheid), diarree, verstopping, braken, buikpijn (abdominale pijn)
- hoofdpijn
- beschadiging van zenuwen; daardoor kunt u last krijgen van tintelingen, een verdoofd gevoel, pijn of juist verlies van pijngevoel
- spiertrekkingen
- hoge bloeddruk (hypertensie)
- bloeding, die ernstig kan zijn (hemorragie)
- lage bloeddruk (hypotensie)
- hoesten
- kortademig zijn (dyspneu)
- koorts
- zich erg moe voelen
- pijn of spierpijn
- gezwollen handen, enkels of voeten (oedeem)
- huidreacties op of in de buurt van de injectieplaats, waaronder roodheid van de huid, jeuk, zwelling, pijn, blauwe plekken, huiduitslag, bloeding

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- ernstige infectie door het hele lichaam (sepsis)

- huidinfectie met roodheid (cellulitis)
- weinig van een soort witte bloedcellen met koorts (febriële neutropenie)
- lage hoeveelheid 'fibrinogeen', een soort eiwit in het bloed, waardoor het moeilijker is om stolsels te vormen (te stollen)
- verandering in de hersenfunctie (encefalopathie)
- lage hoeveelheid van de stoffen calcium of natrium in uw bloed (hypocalciëmie of hyponatriëmie)
- hoge hoeveelheid van de stof kalium in het bloed (hyperkaliëmie)
- lage hoeveelheid van de stof albumine in het bloed (hypoalbuminemie)
- weinig suiker in het bloed (hypoglykemie)
- weinig zuurstof in het bloed (hypoxie)
- meer 'gamma-glutamyltransferase' in het bloed
- meer van de leverenzymen 'transaminasen' in het bloed
- meer 'creatinine' in het bloed
- meer 'amylase' in het bloed (hyperamylasemie)
- meer 'lipase' in het bloed (hyperlipasemie)
- bloedonderzoek kan aangeven dat het langer duurt voordat het bloed gaat stollen (verhoogd INR en verlenging van PTT)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Uw arts bewaart dit middel in het ziekenhuis.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na 'EXP'. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Geneesmiddelen mogen niet door de gootsteen of de WC worden gespoeld en niet in de vuilnisbak worden gegooid. Uw zorgverlener zal de geneesmiddelen afvoeren die niet meer worden gebruikt. Als geneesmiddelen op de juiste manier worden afgevoerd, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is teclistamab. Dit middel is er in twee verschillende sterktes:
 - 10 mg/ml – één injectieflacon met 3 ml bevat 30 mg teclistamab
 - 90 mg/ml - één injectieflacon met 1,7 ml bevat 153 mg teclistamab
- De andere stoffen in dit middel zijn EDTA-dinatriumzoutdihydraat, ijsazijn, polysorbaat 20, natriumacetaattrihydraat, sucrose, water voor injecties (zie 'TECVAYLI bevat natrium' in rubriek 2).

Hoe ziet TECVAYLI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

TECVAYLI is een oplossing voor injectie (injectie) en is een kleurloze tot lichtgele vloeistof. TECVAYLI wordt geleverd in een kartonnen doos met 1 glazen injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

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

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

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

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

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

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

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

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

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

Bereiding van TECVAYLI

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

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

Opstartdosis 1 (0,06 mg/kg)	Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 3 ml)
	35-39	2,2	0,22	1
	40-44	2,5	0,25	1
	45-49	2,8	0,28	1
	50-59	3,3	0,33	1
	60-69	3,9	0,39	1
	70-79	4,5	0,45	1
	80-89	5,1	0,51	1
	90-99	5,7	0,57	1
	100-109	6,3	0,63	1
	110-119	6,9	0,69	1
	120-129	7,5	0,75	1
	130-139	8,1	0,81	1
	140-149	8,7	0,87	1
	150-160	9,3	0,93	1

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

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

	Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 3 ml)
Opstartdosis 2 (0,3 mg/kg)	35-39	11	1,1	1
	40-44	13	1,3	1
	45-49	14	1,4	1
	50-59	16	1,6	1
	60-69	19	1,9	1
	70-79	22	2,2	1
	80-89	25	2,5	1
	90-99	28	2,8	1
	100-109	31	3,1	2
	110-119	34	3,4	2
	120-129	37	3,7	2
	130-139	40	4,0	2
	140-149	43	4,3	2
	150-160	47	4,7	2

- Gebruik tabel 3 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor de onderhoudsdosis met de injectieflacon met TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabel 3: Injectievolumes van TECVAYLI (90 mg/ml) voor onderhoudsdosis (1,5 mg/kg)

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

- Haal de TECVAYLI-injectieflacon van de juiste sterkte uit de gekoelde opslag (2 °C - 8 °C) en breng deze indien nodig gedurende ten minste 15 minuten op omgevingstemperatuur (15 °C - 30 °C). Verwarm TECVAYLI niet op een andere manier.
- Draai de injectieflacon, na het bereiken van de omgevingstemperatuur, ongeveer 10 seconden voorzichtig rond om te mengen. Niet schudden.
- Zuig het vereiste TECVAYLI-injectievolume met behulp van een overloopnaald op uit de injectieflacon(s) in een injectiespuit van de juiste grootte.
 - Elk injectievolume mag niet meer dan 2,0 ml bedragen. Verdeel doses waarvoor meer dan 2,0 ml nodig is gelijkmatig over meerdere spuiten.
- TECVAYLI is compatibel met naalden van roestvrij staal en injectiespuiten van polypropyleen en polycarbonaat.
- Vervang de overloopnaald door een naald voor injectie van de juiste grootte.

- Inspecteer TECVAYLI vóór toediening visueel op vaste deeltjes en verkleuring. Niet gebruiken als de oplossing verkleurd of troebel is of vreemde deeltjes bevat.
 - TECVAYLI oplossing voor injectie is kleurloos tot lichtgeel.

Toediening van TECVAYLI

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

Terugvinden herkomst

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