

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TECVAYLI 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

TECVAYLI 90 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

TECVAYLI 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

En 3 ml injektionsflaska innehåller 30 mg teklistamab (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml injektionsvätska, lösning

En 1,7 ml injektionsflaska innehåller 153 mg teklistamab (90 mg/ml).

Teklistamab är en humaniserad immunglobulin G4-prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA) bispecifik antikropp riktad mot antigenet BCMA (*B-Cell Maturation Antigen*) och CD3-receptorer, producerad i en däggdjurscellinje (kinesisk hamsterovarie [CHO]) med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Lösningen är färglös till ljusgul med ett pH på 5,2, och en osmolaritet på cirka 296 mOsm/l (10 mg/ml injektionsvätska, lösning) och cirka 357 mOsm/l (90 mg/ml injektionsvätska, lösning).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

TECVAYLI är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med TECVAYLI ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom.

TECVAYLI ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med adekvat medicinsk utbildning och lämplig medicinsk utrustning för att behandla allvarliga reaktioner, inklusive cytokinfrisättningssyndrom (CRS) (se avsnitt 4.4).

Dosering

Läkemedel för premedicinering ska administreras före varje dos av TECVAYLI i dosupptrappningsschemat (se nedan).

TECVAYLI dosupptrappningsschema ska inte användas till patienter med aktiv infektion (se tabell 3 och avsnitt 4.4).

Rekommenderat doseringsschema

Det rekommenderade doseringsschemat för TECVAYLI finns i tabell 1. Den rekommenderade dosen av TECVAYLI är 1,5 mg/kg som subkutan (s.c.) injektion varje vecka, efter upptrappningsdoser på 0,06 mg/kg och 0,3 mg/kg. Hos patienter som har en komplett respons eller bättre under minst 6 månader kan en minskad doseringsfrekvens på 1,5 mg/kg s.c. varannan vecka övervägas (se avsnitt 5.1).

Behandling med TECVAYLI ska sättas in enligt dosupptrappningsschemat i tabell 1 för att minska förekomsten och allvarlighetsgraden av cytokinfrisättningssyndrom. På grund av risken för cytokinfrisättningssyndrom ska patienterna instrueras att hålla sig i närheten av en vårdinrättning och övervakas för tecken och symtom dagligen under 48 timmar efter administrering av alla doser i dosupptrappningsschemat för TECVAYLI (se avsnitt 4.4).

Om de rekommenderade doserna eller doseringsschemat vid insättning av behandling eller återinsättning av behandling efter försenade doser inte följs, kan förekomst och allvarlighetsgrad av biverkningar relaterade till verkningsmekanismen, särskilt cytokinfrisättningssyndrom, öka. (se avsnitt 4.4).

Tabell 1: Doseringsschema för TECVAYLI

Företag: Doseringschema för TEC VÄTET			
Doseringschema	Dag	Dos ^a	
Alla patienter			
Dosupptrappningsschema ^b	Dag 1	Upptrappningsdos 1	0,06 mg/kg s.c. engångsdos
	Dag 3 ^c	Upptrappningsdos 2	0,3 mg/kg s.c. engångsdos
	Dag 5 ^d	Första underhållsdos	1,5 mg/kg s.c. engångsdos
Doseringschema varje vecka ^b	En vecka efter första underhållsdosen och varje vecka därefter ^e	Efterföljande underhållsdoser	1,5 mg/kg en s.c. gång per vecka
Patienter som har en komplett respons eller bättre under minst 6 månader			
Doseringschema varannan vecka ^b	Överväg att minska doseringsfrekvensen till 1,5 mg/kg s.c. varannan vecka		

^a Dosen är baserad på faktisk kroppsvikt och ska administreras subkutant.

^b Se tabell 2 för rekommendationer om återinsättning av TECVAYLI efter dosförsening.

^c Upptrappningsdos 2 kan ges mellan två och sju dagar efter upptrappningsdos 1.

^d Första underhållsdosen kan ges mellan två och sju dagar efter upptrappningsdos 2. Detta är den första hela underhållsdosen (1,5 mg/kg).

^e Låt det gå minst fem dagar mellan de veckovisa underhållsdoserna.

Se tabell 9, 10 och 11 för att fastställa doseringen baserat på förutbestämda viktintervall (se avsnitt 6.6).

Behandlingslängd

Patienterna ska behandlas med TECVAYLI tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Läkemedel för premedicinering

Följande läkemedel för premedicinering måste administreras 1 till 3 timmar före varje dos i dosupptrappningsschemat för TECVAYLI (se tabell 1) för att minska risken för cytokinfrisättningssyndrom (se avsnitt 4.4 och 4.8).

- Kortikosteroid (16 mg dexametason oralt eller intravenöst).
- Antihistamin (50 mg difenhydramin oralt eller intravenöst, eller motsvarande).
- Antipyretika (650 till 1 000 mg paracetamol oralt eller intravenöst, eller motsvarande).

Administrering av läkemedel för premedicinering kan även krävas före administrering av efterföljande doser av TECVAYLI för följande patienter:

- Patienter som får upprepade doser enligt dosupptrappningsschemat för TECVAYLI på grund av dosförseningar (se tabell 2), eller
- Patienter som drabbats av CRS efter den föregående dosen (tabell 3).

Förebyggande av reaktivering av herpes zoster

Innan behandling med TECVAYLI påbörjas ska antiviral profylax övervägas för att förebygga reaktivering av herpes zoster enligt klinikens lokala riktlinjer.

Återinsättning av TECVAYLI efter dosförsening

Om en dos av TECVAYLI är försenad ska behandling återinsättas baserat på de rekommendationer som anges i tabell 2 och TECVAYLI återupptas enligt doseringsschemat (se tabell 1). Läkemedel för premedicinering ska administreras enligt tabell 2. Patienterna ska övervakas i enlighet med detta (se avsnitt 4.2).

Tabell 2: Rekommendationer för återinsättning av behandling med TECVAYLI efter dosförsening

Senast administrerade dos	Förseningens längd från den senaste administrerade dosen	Åtgärd
Upptrappningsdos 1	Mer än 7 dagar	Återinsätt enligt dosupptrappningsschemat för TECVAYLI med upptrappningsdos 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Upptrappningsdos 2	8 dagar till 28 dagar	Upprepa upptrappningsdos 2 (0,3 mg/kg) ^a och fortsätt med dosupptrappningsschemat för TECVAYLI.
	Mer än 28 dagar	Återinsätt enligt dosupptrappningsschemat för TECVAYLI med upptrappningsdos 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Alla underhållsdoser	8 dagar till 62 dagar	Fortsätt med TECVAYLI enligt senaste underhållsdos och schema (1,5 mg/kg en gång i veckan eller 1,5 mg/kg varannan vecka).
	63 dagar till 111 dagar	Återinsätt enligt dosupptrappningsschemat för TECVAYLI med upptrappningsdos 2 (0,3 mg/kg) ^a .
	Mer än 111 dagar	Återinsätt enligt dosupptrappningsschemat för TECVAYLI med upptrappningsdos 1 (0,06 mg/kg) ^a .

^a Läkemedel för premedicinering ska administreras innan dosen av TECVAYLI ges och patienterna ska övervakas i enlighet med detta.

Dosändringar

Behandling med TECVAYLI ska sättas in enligt dosupptrappningsschemat i tabell 1.

Dosminskningar av TECVAYLI rekommenderas inte.

Dosförseningar kan krävas för att hantera toxiciteter relaterade till TECVAYLI (se avsnitt 4.4). Rekommendationer om återinsättning av TECVAYLI efter en dosförsening finns i tabell 2.

Rekommenderade åtgärder vid biverkningar efter administrering av TECVAYLI finns i tabell 3.

Tabell 3: Rekommenderade åtgärder vid biverkningar efter administrering av TECVAYLI

Biverkningar	Grad	Åtgärder
Cytokinfri­­sättnings­­syndrom ^a (se avsnitt 4.4)	Grad 1 • Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	• Ge inte TECVAYLI förrän biverkningen har gått tillbaka. • Se tabell 4 för behandling av cytokinfri­­sättnings­­syndrom. • Administrera läkemedel för premedicinering före nästa dos av TECVAYLI.
	Grad 2 • Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ med antingen: • Hypotoni som svarar på vätskor och inte kräver vasopressorer, eller • Behov av syrgas via näskateter med lågt flöde^c eller indirekt inblåsning. Grad 3 (varaktighet mindre än 48 timmar) • Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ med antingen: • Hypotoni som kräver en vasopressor med eller utan vasopressin, eller • Behov av syrgas via näskateter med högt flöde^c, ansiktsmask, icke-rebreather mask, eller Venturi-mask.	• Ge inte TECVAYLI förrän biverkningen har gått tillbaka. • Se tabell 4 för behandling av cytokinfri­­sättnings­­syndrom. • Administrera läkemedel för premedicinering före nästa dos av TECVAYLI. • Övervaka patienten dagligen under 48 timmar efter nästa dos av TECVAYLI. Instruera patienten att hålla sig i närheten av en vårdinrättning för daglig övervakning.
	Grad 3 (återkommande eller varaktighet mer än 48 timmar) • Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ med antingen: • Hypotoni som kräver en vasopressor med eller utan vasopressin, eller • Behov av syrgas via näskateter med högt flöde^c, ansiktsmask, icke-rebreather mask eller Venturi-mask.	• Sätt ut behandling med TECVAYLI permanent. • Se tabell 4 för behandling av cytokinfri­­sättnings­­syndrom.

	Grad 4 • Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ med antingen: • Hypotoni som kräver flera vasopressorer (exklusive vasopressin), eller • Behov av syrgas med positivt tryck (t.ex. kontinuerligt positivt lufttryck [CPAP], noninvasiv övertrycksventilation [BiPAP], intubering, och mekanisk ventilation).	
Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS) ^d (se avsnitt 4.4).	Grad 1	• Ge inte TECVAYLI förrän biverkningen har gått tillbaka. • Se tabell 5 för behandling av immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom.
	Grad 2 Grad 3 (första uppkomst)	• Ge inte TECVAYLI förrän biverkningen har gått tillbaka. • Se tabell 5 för behandling av immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom. • Övervaka patienten dagligen under 48 timmar efter nästa dos av TECVAYLI. Instruera patienten att hålla sig i närheten av en vårdinrättning för daglig övervakning.
	Grad 3 (återkommande) Grad 4	• Sätt ut behandling med TECVAYLI permanent. • Se tabell 5 för behandling av immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom.
Infektioner (se avsnitt 4.4.)	Alla grader	• Administrera inte TECVAYLI enligt dosupptrappningsschemat till patienter med aktiv infektion. Dosupptrappningsschemat för TECVAYLI kan fortsätta efter att den aktiva infektionen har gått tillbaka.
	Grad 3 Grad 4	• Ge inte efterföljande underhållsdoser av TECVAYLI (dvs. doser administrerade efter TECVAYLI dosupptrappningsschema) förrän infektionen gått tillbaka till grad 2 eller bättre.

Hematologiska toxiciteter (se avsnitt 4.4 och 4.8)	Absolut neutrofilantal under $0,5 \times 10^9/l$	• Ge inte TECVAYLI förrän det absoluta neutrofilantalet är $0,5 \times 10^9/l$ eller högre.
	Febril neutropeni	• Ge inte TECVAYLI förrän det absoluta neutrofilantalet är $1,0 \times 10^9/l$ eller högre och febern har gått tillbaka.
	Hemoglobin lägre än 8 g/dl	• Ge inte TECVAYLI förrän hemoglobin är 8 g/dl eller högre.
	Trombocytantal lägre än 25 000/ μl Trombocytantal mellan 25 000/ μl och 50 000/ μl med blödning	• Ge inte TECVAYLI förrän trombocytantalet är 25 000/ μl eller högre och det inte finns några tecken på blödning.
Övriga biverkningar (se avsnitt 4.8) ^e	Grad 3 Grad 4	• Ge inte TECVAYLI förrän biverkningen har gått tillbaka till grad 2 eller bättre.

^a Baserat på American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) gradering av CRS (Lee et al 2019).

^b Kan tillskrivas CRS. Feber kanske inte alltid förekommer samtidigt med hypotoni eller hypoxi eftersom det kan maskeras av interventioner såsom antipyretika eller anticytokinbehandling (t.ex. tocilizumab eller kortikosteroider).

^c Näskateter med lågt luftflöde är ≤ 6 l/min, och näskateter med högt luftflöde är > 6 l/min.

^d Baserat på ASTCT gradering av ICANS.

^e Baserat på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), version 4.03.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av TECVAYLI för en pediatrisk population för behandling av multipelt myelom.

Äldre

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se även avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

TECVAYLI är endast avsett för subkutan injektion.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

Cytokinfrisättningssyndrom, inkluderande livshotande eller dödliga reaktioner, kan uppkomma hos patienter som får TECVAYLI.

Kliniska tecken och symtom på CRS kan inkludera, men är inte begränsade till, feber, hypoxi, frossa, hypotoni, takykardi, huvudvärk och förhöjda leverenzymmer. Potentiellt livshotande komplikationer av CRS kan inkludera nedsatt hjärtfunktion, andnödssyndrom hos vuxna, neurologisk toxicitet, njur- och/eller leversvikt, och disseminerad intravasal koagulation (DIC).

Behandling med TECVAYLI ska inledas enligt dosupptrappningsschemat för att minska risken för CRS. Läkemedel för premedicinering (kortikosteroider, antihistaminer och antipyretika) ska administreras före varje dos i dosupptrappningsschemat för TECVAYLI för att minska risken för CRS (se avsnitt 4.2).

Följande patienter ska instrueras att hålla sig i närheten av en vårdinrättning och övervakas dagligen under 48 timmar:

- Om patienten har fått en dos enligt dosupptrappningsschemat för TECVAYLI (för CRS).
- Om patienten har fått TECVAYLI efter att ha fått CRS av grad 2 eller högre.

Patienter som får CRS efter den föregående dosen ska få läkemedel för premedicinering före nästa dos av TECVAYLI.

Patienterna ska rådas att uppsöka sjukvård om tecken eller symtom på CRS uppkommer. Vid det första tecknet på CRS ska patienterna omedelbart utvärderas för sjukhusinläggning. Behandling med understödjande vård, tocilizumab och/eller kortikosteroider ska sättas in baserat på allvarlighetsgrad enligt tabell 4 nedan. Användning av myeloida tillväxtfaktorer, särskilt granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor (GM-CSF) har potential att förvärra CRS-symtom och ska undvikas under CRS. Behandling med TECVAYLI ska inte ges förrän CRS har gått tillbaka i enlighet med tabell 3 (se avsnitt 4.2).

Behandling av cytokinfrisättningssyndrom

CRS ska identifieras baserat på kliniska fynd. Patienter ska utvärderas och behandlas för andra orsaker till feber, hypoxi och hypotoni.

Vid misstanke om CRS ska TECVAYLI inte ges förrän biverkningen har gått tillbaka (se tabell 3). CRS ska behandlas enligt rekommendationerna i tabell 4. Understödjande vård för CRS (inklusive men inte begränsat till antipyretika, intravenös väsketillförsel, vasopressorer, syrgastillförsel osv.) ska ges vid behov. Laboratorieprover för att kontrollera för disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), hematologiska parametrar samt lung-, hjärt-, njur- och leverfunktion ska övervägas.

Tabell 4: Rekommendationer för behandling av cytokinfrisättningssyndrom med tocilizumab och kortikosteroider

Grad ^c	Symtom	Tocilizumab ^a	Kortikosteroider ^b
Grad 1	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^c$	Kan övervägas	Ej relevant
Grad 2	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^c$ med antingen: - Hypotoni som svarar på vätsketillförsel och inte kräver vasopressorer, eller - Behov av syrgas via näskateter med lågt flöde^d eller indirekt inblåsning.	Administrera tocilizumab ^b 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (överskrid inte 800 mg). Upprepa behandlingen med tocilizumab var 8:e timme efter behov, om patienten inte svarar på intravenös vätsketillförsel eller ökad syrgastillförsel. Begränsa till maximalt 3 doser under en 24-timmarsperiod, maximalt totalt 4 doser.	Om ingen förbättring ses inom 24 timmar efter insättning av tocilizumab, administrera metylprednisolon 1 mg/kg intravenöst två gånger dagligen eller dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme. Fortsätt använda kortikosteroider tills händelsen är av grad 1 eller lägre, minska därefter successivt under 3 dagar.
Grad 3	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^c$ med antingen: - Hypotoni som kräver en vasopressor med eller utan vasopressin, eller - behov av syrgas via näskateter med högt flöde^d, ansiktsmask, icke-rebreather mask eller Venturi-mask.	Administrera tocilizumab 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (överskrid inte 800 mg). Upprepa behandlingen med tocilizumab efter behov var 8:e timme vid uteblivet svar på intravenös vätsketillförsel eller ökad syrgastillförsel. Begränsa till maximalt 3 doser under en 24-timmarsperiod, maximalt totalt 4 doser.	Om ingen förbättring ses, administrera metylprednisolon 1 mg/kg intravenöst två gånger dagligen eller dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme. Fortsätt använda kortikosteroider tills händelsen är av grad 1 eller lägre, minska därefter successivt under 3 dagar.
Grad 4	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^c$ med antingen: - Hypotoni som kräver flera vasopressorer (exklusive vasopressin), eller - Behov av syrgas med positivt tryck (t.ex. kontinuerligt positivt lufttryck [CPAP], noninvasiv övertrycksventilation [BiPAP], intubering och mekanisk ventilation).	Administrera tocilizumab 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (överskrid inte 800 mg). Upprepa behandlingen med tocilizumab efter behov var 8:e timme vid uteblivet svar på intravenös vätsketillförsel eller ökad syrgastillförsel. Begränsa till maximalt 3 doser under en 24-timmarsperiod, maximalt totalt 4 doser.	Som ovan eller administrera metylprednisolon 1 000 mg intravenöst per dag under 3 dagar enligt läkarens bedömning. Om ingen förbättring sker eller om tillståndet försämras, överväg alternativa immunhämmande medel ^b .

- ^a Se förskrivningsinformationen för tocilizumab för mer information.
- ^b Behandla CRS som inte svarar enligt klinikens riktlinjer.
- ^c Kan tillskrivas CRS. Feber kanske inte alltid förekommer samtidigt med hypotoni eller hypoxi eftersom det kan maskeras av interventioner såsom antipyretika eller anticytokinbehandling (t.ex. tocilizumab eller kortikosteroider).
- ^d Näskateter med lågt luftflöde är ≤ 6 l/min, och näskateter med högt luftflöde är > 6 l/min.
- ^e Baserat ASTCT-gradering för CRS (Lee et al 2019).

Neurologiska toxiciteter, inklusive ICANS

Allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter, inklusive immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS) uppkom efter behandling med TECVAYLI.

Patienter ska övervakas för tecken eller symtom på neurologiska toxiciteter under behandling och behandlas omgående.

Patienter ska rådas att uppsöka sjukvård om tecken eller symtom på neurologisk toxicitet uppkommer. Vid det första tecknet på neurologisk toxicitet, inklusive ICANS, ska patienter omedelbart utvärderas och behandlas baserat på allvarlighetsgrad. Patienter som får ICANS av grad 2 eller högre eller första uppkomst av ICANS av grad 3 vid den föregående dosen av TECVAYLI ska instrueras att hålla sig i närheten av en vårdinrättning och övervakas för tecken och symtom dagligen under 48 timmar.

Vid ICANS och andra neurologiska toxiciteter ska behandling med TECVAYLI inte ges enligt vad som anges i tabell 3 (se avsnitt 4.2).

På grund av risken för ICANS ska patienter rådas att inte köra bil eller hantera tunga maskiner under dosupptrappningsschemat för TECVAYLI, under 48 timmar efter avslutat dosupptrappningsschema för TECVAYLI och i händelse av ny debut av neurologiska symtom (se avsnitt 4.7).

Behandling av neurologiska toxiciteter

Vid första tecken på neurologisk toxicitet, inklusive ICANS, ska neurologisk bedömning övervägas. Andra orsaker till neurologiska symtom ska uteslutas. TECVAYLI ska inte ges förrän biverkningen har gått tillbaka (se tabell 3). Intensivvård och understödjande behandling ska sättas in vid allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter. Allmän behandling av neurologisk toxicitet (t.ex. ICANS med eller utan samtidig CRS) sammanfattas i tabell 5.

Tabell 5: Riktlinjer för behandling av immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)

Grad	Symtom ^a	Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 1	ICE-poäng 7-9 ^b Eller, nedsatt medvetandegrad ^c : vaknar spontant.	Behandling av CRS enligt tabell 4.	Övervaka neurologiska symtom och överväg neurologisk konsultation och utvärdering enligt läkarens bedömning.
		Övervaka neurologiska symtom och överväg neurologisk konsultation och utvärdering enligt läkarens bedömning. Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax.	

Grad 2	ICE-poäng 3-6 ^b Eller, nedsatt medvetandegrad ^c : vaknar av röst.	Administrera tocilizumab enligt tabell 4 för behandling av CRS. Om ingen förbättring ses efter insättning av tocilizumab, administrera 10 mg dexametason ^d intravenöst var 6:e timme, om inte andra kortikosteroider redan ges. Fortsätt med dexametason tills tillbakagång till grad 1 eller lägre, minska därefter successivt.	Administrera 10 mg dexametason ^d intravenöst var 6:e timme. Fortsätt med dexametason tills tillbakagång till grad 1 eller lägre, minska därefter successivt.
		Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax. Överväg neurologisk konsultation och andra specialister för ytterligare utvärdering, vid behov.	
Grad 3	ICE-poäng 0-2 ^b Eller, nedsatt medvetandegrad ^c : vaknar endast av taktila stimuli, eller epileptiska krampanfall ^c , antingen: • kliniskt epileptiskt krampanfall, fokalt eller generaliserat, som försvinner snabbt, eller • icke-konvulsiva krampanfall på elektroencefalogram (EEG) som försvinner vid behandling, eller förhöjt intrakraniellt tryck: fokalt/lokalt ödem vid neuroavbildning ^c .	Administrera tocilizumab enligt tabell 4 för behandling av CRS. Administrera dessutom 10 mg dexametason ^d intravenöst med den första dosen av tocilizumab och upprepa dosen var 6:e timme. Fortsätt med användning av dexametason tills tillbakagång till grad 1 eller lägre, minska därefter successivt.	Administrera 10 mg dexametason ^d intravenöst var 6:e timme. Fortsätt med användning av dexametason tills tillbakagång till grad 1 eller lägre, minska därefter successivt.
		Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax. Överväg neurologisk konsultation och andra specialister för ytterligare utvärdering, vid behov.	

Grad 4	ICE-poäng 0^b Eller, nedsatt medvetandegrad^c antingen: • patienten går inte att väcka eller kräver kraftfulla eller upprepade taktila stimuli för att vakna, eller • stupor eller koma, eller epileptiska krampanfall^c, antingen: • livshotande, långvarigt krampanfall (> 5 minuter), eller • upprepade kliniska eller elektriska krampanfall utan återgång till <i>baseline</i> däremellan, eller motoriska fynd^c: • djup fokal motorisk svaghet såsom hemipares eller parapares, eller förhöjt intrakraniellt tryck / cerebralt ödem^c med tecken/symtom såsom: • diffust cerebralt ödem vid neuroavbildning, eller • decerebral eller dekortikal kroppsställning, eller • pares av kranialnerv VI, eller • papillödem, eller • Cushings triad	Administrera tocilizumab enligt tabell 4 för behandling av CRS. Som ovan eller överväg administrering av 1 000 mg metylprednisolon intravenöst per dag med den första dosen tocilizumab och fortsätt administrera 1 000 mg metylprednisolon intravenöst per dag under 2 eller flera dagar. Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax, Överväg neurologisk konsultation och andra specialister för ytterligare utvärdering, vid behov. Vid förhöjt intrakraniellt tryck/cerebralt ödem, se klinikens behandlingsriktlinjer.	Som ovan eller överväg administrering av 1 000 mg metylprednisolon intravenöst per dag under 3 dagar. Vid förbättring, behandla enligt ovan.
--------	--	---	---

^a Behandling bestäms av den allvarligaste händelsen som inte kan tillskrivas någon annan orsak.

^b Om patienten går att väcka och kan genomföra bedömning av immuneffektorcell-associerad encefalopati (ICE), bedöm: **Orientering** (orienterad om år, månad, ort, sjukhus = 4 poäng); **Namngivning** (namnge 3 föremål, t.ex. peka på klocka, penna, knapp = 3 poäng); **Följa uppmaningar** (t.ex. "visa mig 2 fingrar" eller "slut ögonen och räck ut tungan" = 1 poäng); **Skriva** (förmåga att skriva en standardmening = 1 poäng), och **Uppmärksamhet** (räkna baklänges från 100 med 10-tal = 1 poäng). Om patienten inte går att väcka och inte kan utföra ICE-bedömning (ICANS av grad 4) = 0 poäng.

^c Kan inte tillskrivas någon annan orsak.

^d Alla hänvisningar till administrering av dexametason avser dexametason eller motsvarande.

Infektioner

Svåra, livshotande eller dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som fått TECVAYLI (se avsnitt 4.8). Nya eller reaktiverade virusinfektioner uppkom under behandling med TECVAYLI.

Patienter ska övervakas för tecken och symtom på infektion före och under behandling med TECVAYLI och behandlas på lämpligt sätt. Profylaktiska antimikrobiella medel ska administreras enligt klinikens lokala riktlinjer.

TECVAYLI dosupptrappningsschema ska inte administreras till patienter med aktiv infektion. Efterföljande doser av TECVAYLI ska inte ges som angivet i tabell 3 (se avsnitt 4.2).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som kan vara dödligt, har också rapporterats hos patienter som får TECVAYLI. Patienter ska övervakas för ny debut eller förändringar av befintliga neurologiska tecken eller symtom. Om PML misstänks ska behandlingen med TECVAYLI avbrytas och lämplig diagnostisk testning inledas. Om PML bekräftas måste behandlingen med TECVAYLI sättas ut.

Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B-virus kan uppkomma hos patienter behandlade med läkemedel riktade mot B-celler, och i vissa fall, leda till fulminant hepatit, leversvikt och dödsfall.

Patienter med tecken på positiv HBV-serologi ska övervakas för kliniska tecken och laboratorietecken på reaktivering av HBV när de får TECVAYLI, och under minst sex månader efter avslutad behandling med TECVAYLI.

Hos patienter som utvecklar reaktivering av HBV när de står på behandling med TECVAYLI ska behandling med TECVAYLI inte ges enligt tabell 3 och behandlas enligt klinikens lokala riktlinjer (se avsnitt 4.2).

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som får TECVAYLI (se avsnitt 4.8).

Immunglobulinnivåer ska övervakas under behandling med TECVAYLI. Intravenös eller subkutan immunglobulinbehandling användes för att behandla hypogammaglobulinemi hos 39 % av patienterna. Patienter ska behandlas enligt klinikens lokala riktlinjer, inkluderande försiktighetsåtgärder för infektion, antibiotika- eller antivirprofylax, och administrering av immunglobulinersättning.

Vacciner

Immunsvaret på vacciner kan vara nedsatt vid behandling av TECVAYLI.

Säkerheten för immunisering med levande virusvacciner under eller efter behandling med TECVAYLI har inte studerats. Vaccination med levande virusvacciner rekommenderas inte under minst 4 veckor före behandlingsstart, under behandling och minst 4 veckor efter behandling.

Neutropeni

Neutropeni och febril neutropeni har rapporterats hos patienter som fått TECVAYLI (se avsnitt 4.8).

Blodstatus ska övervakas vid baslinjen och regelbundet under behandling. Understödjande vård ska ges enligt klinikens lokala riktlinjer.

Patienter med neutropeni ska övervakas för tecken på infektion.

Behandling med TECVAYLI ska inte ges i fall som angivet i tabell 3 (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med TECVAYLI.

Den initiala frisättningen av cytokiner förknippad med behandlingsstarten med TECVAYLI kan hämma CYP450-enzymerna. Den största risken för interaktioner förväntas vara från insättning av dosupptrappningsschemat för TECVAYLI och upp till 7 dagar efter den första underhållsdosen eller under en CRS-händelse. Under den här tidsperioden ska toxicitet eller läkemedelskoncentrationer (t.ex. ciklosporin) övervakas hos patienter som samtidigt får CYP450-substrat med ett smalt terapeutiskt index. Dosen av det samtidiga läkemedlet ska vid behov justeras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Graviditetsstatus hos fertila kvinnor ska bekräftas innan behandling med TECVAYLI påbörjas.

Fertila kvinnor ska använda ett effektivt preventivmedel under behandling och i fem månader efter den sista dosen av TECVAYLI. I kliniska studier använde manliga patienter med en kvinnlig fertil partner ett effektivt preventivmedel under behandling och under tre månader efter den sista dosen av teklistamab.

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data på användningen av teklistamab till gravida kvinnor eller djurdata för att bedöma risken av teklistamab vid graviditet. Humant IgG är känt för att passera placenta efter graviditetens första trimester. Därför har teklistamab, en humaniserad IgG4-baserad antikropp, potential att överföras från modern till det utvecklande fostret. TECVAYLI rekommenderas inte till gravida kvinnor. TECVAYLI är förknippat med hypogammaglobulinemi och därför ska bedömning av immunglobulinnivåer hos nyfödda barn till mödrar som behandlas med TECVAYLI övervägas.

Amning

Det är okänt om teklistamab utsöndras i bröstmjölk från människa eller djur, påverkar det ammande barnet eller påverkar mjölkproduktionen. På grund av risken för allvarliga biverkningar av TECVAYLI hos ammande spädbarn ska patienter rådas att inte amma under behandling med TECVAYLI och i minst fem månader efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data på effekten av teklistamab på fertilitet. Effekter av teklistamab på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TECVAYLI har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På grund av risken för ICANS är patienter som får TECVAYLI i riskzonen för nedsatt medvetandegrad (se avsnitt 4.8). Patienter ska instrueras att undvika att framföra fordon och hantera tunga eller potentiellt farliga maskiner under och i 48 timmar efter avslutat dosupptrappningsschema för TECVAYLI, samt i händelse av ny debut av neurologiska symtom (tabell 1) (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av någon grad hos patienter var hypogammaglobulinemi (75 %), cytokinfrisättningssyndrom (72 %), neutropeni (71 %), anemi (55 %), muskuloskeletal smärta (52 %), trötthet (41 %), trombocytopeni (40 %), reaktion vid injektionsstället (38 %), övre luftvägsinfektion (37 %), lymfopeni (35 %), diarré (28 %), pneumoni (28 %), illamående (27 %), feber (27 %), huvudvärk (24 %), hosta (24 %), förstoppning (21 %) och smärta (21 %).

Allvarliga biverkningar rapporterades hos 65 % av patienterna som fick TECVAYLI, inklusive pneumoni (16 %), covid-19 (15 %), cytokinfrisättningssyndrom (8 %), sepsis (7 %), feber (5 %), muskuloskeletal smärta (5 %), akut njurskada (4,8 %), diarré (3,0 %), cellulit (2,4 %), hypoxi (2,4 %), febril neutropeni (2,4 %) och encefalopati (2,4 %).

Biverkningar i tabellform

Säkerhetsdata för TECVAYLI utvärderades i MajesTEC-1, vilken omfattade 165 vuxna patienter med multipelt myelom som fick den rekommenderade doseringsregimen av TECVAYLI som monoterapi. Medianlängden för behandling med TECVAYLI var 8,5 (intervall: 0,2 till 24,4) månader.

Tabell 6 sammanfattar biverkningar rapporterade hos patienter som fick TECVAYLI. Säkerhetsdata för TECVAYLI utvärderades också i hela den behandlade populationen (N = 302), och inga ytterligare biverkningar identifierades.

Biverkningar observerade i kliniska studier listas nedan efter frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 6: Biverkningar hos patienter med multipelt myelom behandlade med TECVAYLI i MajesTEC-1 vid den rekommenderade dosen för monoterapianvändning

Organsystemklass	Biverkning	Frekvens (alla grader)	N = 165	
			n (%)	
			Någon grad	Grad 3 eller 4
Infektioner och infestationer	Pneumoni ¹	Mycket vanliga	46 (28 %)	32 (19 %)
	Sepsis ²	Vanliga	13 (7,9 %)	11 (6,7 %)
	Covid-19 ³	Mycket vanliga	30 (18 %)	20 (12 %)
	Övre luftvägsinfektion ⁴	Mycket vanliga	61 (37 %)	4 (2,4 %)
	Cellulit	Vanliga	7 (4,2 %)	5 (3,0 %)
	Urinvägsinfektion ^{5, 21}	Mycket vanliga	23 (14 %)	10 (6,1 %)
	Progressiv multifokal leukoencefalopati ²¹	Mindre vanliga	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)

Blodet och lymfsystemet	Neutropeni	Mycket vanliga	117 (71 %)	106 (64 %)
	Febril neutropeni	Vanliga	6 (3,6 %)	5 (3,0 %)
	Trombocytopeni	Mycket vanliga	66 (40 %)	35 (21 %)
	Lymfopeni	Mycket vanliga	57 (35 %)	54 (33 %)
	Anemi ⁶	Mycket vanliga	90 (55 %)	61 (37 %)
	Leukopeni	Mycket vanliga	29 (18 %)	12 (7,3 %)
	Hypofibrinogenemi	Vanliga	16 (9,7 %)	2 (1,2 %)
Immunsystemet	Cytokinfri sättnings syndrom	Mycket vanliga	119 (72 %)	1 (0,6 %)
	Hypogammaglobulinemi ⁷	Mycket vanliga	123 (75 %)	3 (1,8 %)
Metabolism och nutrition	Hyperamylasemi	Vanliga	6 (3,6 %)	4 (2,4 %)
	Hyperkalemi	Vanliga	8 (4,8 %)	2 (1,2 %)
	Hyperkalcemi	Mycket vanliga	19 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hyponatremi	Vanliga	13 (7,9 %)	8 (4,8 %)
	Hypokalemi	Mycket vanliga	23 (14 %)	8 (4,8 %)
	Hypokalcemi	Vanliga	12 (7,3 %)	0
	Hypofosfatemi	Mycket vanliga	20 (12 %)	10 (6,1 %)
	Hypoalbuminemi	Vanliga	4 (2,4 %)	1 (0,6 %)
	Hypomagnesemi	Mycket vanliga	22 (13 %)	0
	Minskad aptit	Mycket vanliga	20 (12 %)	1 (0,6 %)
	Hypoglykemi ²¹	Vanliga	4 (2,4 %)	0
Centrala och perifera nervsystemet	Immuneffektorcell- associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)	Vanliga	5 (3,0 %)	0
	Encefalopati ⁸	Vanliga	16 (9,7 %)	0
	Perifer neuropati ⁹	Mycket vanliga	26 (16 %)	1 (0,6 %)
	Huvudvärk	Mycket vanliga	39 (24 %)	1 (0,6 %)
Blodkärl	Blödning ¹⁰	Mycket vanliga	20 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hypertoni ¹¹	Mycket vanliga	21 (13 %)	9 (5,5 %)
	Hypotoni ²¹	Mycket vanliga	18 (11 %)	4 (2,4 %)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hypoxi	Vanliga	16 (9,7 %)	6 (3,6 %)
	Dyspné ¹²	Mycket vanliga	22 (13 %)	3 (1,8 %)
	Hosta ¹³	Mycket vanliga	39 (24 %)	0

Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga	47 (28 %)	6 (3,6 %)
	Buksmärt ^{14, 21}	Mycket vanliga	20 (12 %)	2 (1,2 %)
	Kräkningar	Mycket vanliga	21 (13 %)	1 (0,6 %)
	Illamående	Mycket vanliga	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Förstopning	Mycket vanliga	34 (21 %)	0
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta ¹⁵	Mycket vanliga	85 (52 %)	14 (8,5 %)
	Muskelkramper ²¹	Mycket vanliga	17 (10 %)	0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber	Mycket vanliga	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Reaktion vid injektionsstället ¹⁶	Mycket vanliga	62 (38 %)	1 (0,6 %)
	Smärta ¹⁷	Mycket vanliga	34 (21 %)	3 (1,8 %)
	Ödem ¹⁸	Mycket vanliga	23 (14 %)	0
	Trötthet ¹⁹	Mycket vanliga	67 (41 %)	5 (3,0 %)
Undersökningar och provtagningar	Förhöjt blodkreatinin	Vanliga	9 (5,5 %)	0
	Förhöjda transaminaser ²⁰	Vanliga	16 (9,7 %)	4 (2,4 %)
	Förhöjt lipas	Vanliga	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)
	Förhöjt alkaliskt fosfatas i blod	Mycket vanliga	18 (11 %)	3 (1,8 %)
	Förhöjt gamma-glutamyltransferas	Vanliga	16 (9,7 %)	5 (3,0 %)
	Förlängd aktiverad partiell tromboplastintid (APT-tid)	Vanliga	13 (7,9 %)	2 (1,2 %)
	Förhöjd internationell normaliserad kvot (INR)	Vanliga	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)

Biverkningarna har kodats med MedDRA-version 24.0.

Observera: Resultatet inkluderar diagnoserna CRS och ICANS; symtomen på CRS eller ICANS är exkluderade.

- ¹ Pneumoni inkluderar enterobakteriell pneumoni, nedre luftvägsinfektion, virusinfektion i de nedre luftvägarna, metapneumoviruspneumoni, Pneumocystis jirovecii-pneumoni, pneumoni, adenoviruspneumoni, bakteriell pneumoni, klebsiellapneumoni, moraxellapneumoni, pneumokockpneumoni, pseudomonaspneumoni, respiratorisk syncytialviruspneumoni, stafylokockpneumoni och viruspneumoni.
- ² Sepsis inkluderar bakteriemi, meningokocksepsis, neutropen sepsis, pseudomonasbakteriemi, pseudomonassepsis, sepsis och stafylokockbakteriemi.
- ³ Covid-19 inkluderar asymtomatisk covid-19 och covid-19.
- ⁴ Övre luftvägsinfektion inkluderar bronkit, nasofaryngit, faryngit, luftvägsinfektion, bakteriell luftvägsinfektion, rinit, rhinovirusinfektion, sinusit, trakeit, övre luftvägsinfektion och virusinfektion i de övre luftvägarna.
- ⁵ Urinvägsinfektion inkluderar cystit, cystit orsakat av Escherichia, cystit orsakat av Klebsiella, urinvägsinfektion orsakat av Escherichia, urinvägsinfektion och bakteriell urinvägsinfektion.
- ⁶ Anemi inkluderar anemi, järnbrist och järnbristanemi.
- ⁷ Hypogammaglobulinemi inkluderar patienter med biverkningar som hypogammaglobulinemi, hypoglobulinemi, minskning av immunglobuliner och/eller patienter med IgG-nivåer lägre än 500 mg/dl efter behandling med teklistamab.
- ⁸ Encefalopati inkluderar förvirringstillstånd, nedsatt medvetandegrad, letargi, minnesnedsättning och somnolens.
- ⁹ Perifer neuropati inkluderar dysestesi, hypoestesi, oral hypoestesi, neuralgi, paraestesi, oral paraestesi, perifer sensorisk neuropati och ischias.
- ¹⁰ Blödning inkluderar konjunktivalblödning, näsblod, hematoma, hematuri, hemoperitoneum, hemorrojdblödning, nedre gastrointestinalblödning, melena, munblödning och subduralhematom.
- ¹¹ Hypertoni inkluderar essentiell hypertoni och hypertoni.
- ¹² Dyspné inkluderar akut andningsinsufficiens, dyspné och ansträngningsdyspné.
- ¹³ Hosta inkluderar allergisk hosta, hosta, produktiv hosta och hostsyndrom i övre luftvägarna.
- ¹⁴ Buksmärta inkluderar obehag i buken, buksmärta och buksmärta i övre delen av buken.
- ¹⁵ Muskuloskeletal smärta inkluderar artralgi, ryggsmärta, skelettsmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta och extremitetssmärta.
- ¹⁶ Reaktion vid injektionsstället inkluderar blåmärke vid injektionsstället, cellulit vid injektionsstället, obehag vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, hematoma vid injektionsstället, induration vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället, ödem vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället och svullnad vid injektionsstället.
- ¹⁷ Smärta inkluderar öronvärk, flanksmärta, lumsksmärta, icke-kardiell bröstsmärta, orofaryngeal smärta, käksmärta, tandvärk och tumörsmärta.
- ¹⁸ Ödem inkluderar ansiktsödem, hypervolemi, perifert ödem, och perifer svullnad.
- ¹⁹ Trötthet inkluderar asteni, trötthet och sjukdomskänsla.
- ²⁰ Förhöjda transaminaser inkluderar förhöjt alaninaminotransferas och förhöjt aspartataminotransferas.
- ²¹ Nya biverkningstermer identifierade med hjälp av långtidsuppföljning från MajesTEC-1.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cytokinfriättningsyndrom

I MajesTEC-1 (N=165) rapporterades CRS hos 72 % av patienterna efter behandling med TECVAYLI. En tredjedel (33 %) av patienterna drabbades av mer än en CRS-händelse. De flesta patienter upplevde CRS efter upptrappningsdos 1 (44 %), upptrappningsdos 2 (35 %) eller den initiala underhållsdosen (24 %). Färre än 3 % av patienterna utvecklade en första uppkomst av CRS efter efterföljande doser av TECVAYLI. CRS-händelserna var av grad 1 (50 %), grad 2 (21 %) eller grad 3 (0,6 %). Mediantiden till debut av CRS var 2 (intervall: 1 till 6) dagar efter den senaste dosen, med en medianvaraktighet på 2 (intervall: 1 till 9) dagar.

De mest förekommande tecknen och symtomen förknippade med CRS var feber (72 %), hypoxi (13 %), frossa (12 %), hypotoni (12 %), sinustakykardi (7 %), huvudvärk (7 %) och förhöjda leverenzymmer (förhöjt aspartataminotransferas och förhöjt alaninaminotransferas) (3,6 % vardera).

I MajesTEC-1 användes tocilizumab, kortikosteroider och tocilizumab i kombination med kortikosteroider för att behandla CRS i 32 %, 11 % respektive 3 % av CRS-händelserna.

Neurologiska toxiciteter, inklusive ICANS

I MajesTEC-1 (N=165) rapporterades neurologiska toxiciteter hos 15 % av patienterna som fick TECVAYLI. Händelser av neurologisk toxicitet var av grad 1 (8,5 %), grad 2 (5,5 %) eller grad 4 (< 1 %). Den mest frekvent rapporterade händelsen av neurologisk toxicitet var huvudvärk (8 %).

ICANS, inklusive grad 3 och högre, rapporterades i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion. Den mest frekvent rapporterade kliniska manifestationen av ICANS var förvirringstillstånd, sänkt medvetandegrad, desorientering, dysgrafi, afasi, apraxi och somnolens. Debuten av neurologisk toxicitet kan inträffa samtidigt med CRS, efter att CRS har gått tillbaka eller utan CRS. Den observerade tiden till debut av ICANS varierade från 0 till 21 dagar efter den senaste dosen.

Immunogenicitet

Patienter behandlade med teklistamab subkutant som monoterapi (N=238) i MajesTEC-1 utvärderades för antikroppar mot teklistamab med hjälp av en elektrokemiluminiscensbaserad immunanalys. En patient (0,4 %) utvecklade neutraliserande antikroppar mot teklistamab i låg titer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Den maximalt tolererade dosen av teklistamab har inte fastställts. I kliniska studier har doser på upp till 6 mg/kg administrerats.

Behandling

Vid en eventuell överdosering ska patienten övervakas för eventuella tecken eller symtom på biverkningar, och lämplig symptomatisk behandling ska sättas in omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, ATC-kod: L01FX24

Verkningsmekanism

Teklistamab är en fullstor, IgG4-PAA bispecifik antikropp riktad mot CD3-receptorn, som uttrycks på ytan av T-celler och antigenet BCMA (*B-Cell Maturation Antigen*), som uttrycks på ytan av maligna B-linjeceller vid multipelt myelom, samt på B-celler i sent stadium och plasmaceller. Med sina dubbla bindningsställen kan teklistamab föra CD3⁺ T-celler nära BCMA⁺-celler vilket leder till T-cellsaktivering och efterföljande lysering och död av BCMA⁺-celler, vilket medieras av utsöndrat perforin och olika granzymmer lagrade i de sekretoriska vesiklarna hos cytotoxiska T-celler. Denna effekt uppkommer oberoende av T-cellsreceptorspecificitet och molekyler av större histokompatibilitetskomplex (MHC) av klass 1 på ytan av antigenpresenterande celler.

Farmakodynamisk effekt

Inom den första behandlingsmånaden observerades aktivering av T-celler, omfördelning av T-celler, minskning av B-celler och induktion av cytokiner i serum.

Inom en månad av behandling med teklistamab hade majoriteten av de som svarade en minskning av lösligt BCMA, och en större minskning av lösligt BCMA observerades hos patienter med djupare svar på teklistamab.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av TECVAYLI monoterapi utvärderades hos patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom i en enarmad, öppen, multicenter, fas 1/2-studie (MajesTEC-1). Studien inkluderade patienter som tidigare fått minst tre behandlingar, inklusive en proteasomhämmare, ett immunmodulerande medel och en anti-CD38 monoklonal antikropp. Studien exkluderade patienter som haft stroke eller krampanfall inom de senaste 6 månaderna och patienter med ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group performance score*) ≥ 2 , plasmacellsleukemi, känt aktivt CNS-engagemang eller uppvisade kliniska tecken på meningealt engagemang av multipelt myelom, eller aktiv eller dokumenterad anamnes på autoimmun sjukdom med undantag för vitiligo, typ 1-diabetes och tidigare autoimmun tyreoidit.

Patienterna fick initialt upptrappningsdoser på 0,06 mg/kg och 0,3 mg/kg av TECVAYLI administrerat subkutant, följt av underhållsdosen av TECVAYLI på 1,5 mg/kg administrerat subkutant en gång per vecka därefter till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienter som hade komplett respons (CR) eller bättre under minst 6 månader kunde reducera doseringsfrekvensen till 1,5 mg/kg subkutant varannan vecka fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (se avsnitt 4.2). Mediantid mellan upptrappningsdos 1 och upptrappningsdos 2 var 2,9 (intervall: 2-7) dagar. Mediantid mellan upptrappningsdos 2 och den initiala underhållsdosen var 3,1 (intervall: 2-9) dagar. Patienterna lades in på sjukhus för övervakning under minst 48 timmar efter administrering av varje dos i upptrappningsschemat för TECVAYLI

Effektpopulationen omfattade 165 patienter. Medianåldern var 64 (intervall: 33-84) år och 15 % av patienterna var ≥ 75 år; 58 % var män; 81 % var vita, 13 % var svarta, 2 % var asiater. ISS-stadium (*International Staging System, ISS*) vid studiestart var 52 % i stadium I, 35 % i stadium II och 12 % i stadium III. Högriskcytogenetik (förekomst av del(17p), t(4;14) eller t(14;16)) fanns hos 26 % av patienterna. Sjuttionio procent av patienterna hade extramedullära plasmocytom.

Mediantiden från initial diagnos av multipelt myelom till inkludering var 6 (intervall: 0,8-22,7) år. Medianantalet tidigare behandlingar var 5 (intervall: 2-14), och 23 % av patienterna hade fått 3 tidigare terapier. Åttiotvå procent av patienterna hade tidigare genomgått autolog stamcellstransplantation, och 4,8 % av patienterna hade tidigare genomgått allogen transplantation. Sjuttioåtta procent av patienterna var trippelklassrefraktära (refraktära mot proteasomhämmare, ett immunmodulerande medel och en anti-CD38 monoklonal antikropp).

Effektresultaten var baserade på total responsfrekvens (*Overall Response Rate, ORR*) fastställd enligt den oberoende granskningskommittén (IRC) med hjälp av *International Myeloma Working Group* (IMWG)-kriterier från 2016 (se tabell 7).

Tabell 7: Effekresultat för MajesTEC-1

	Alla behandlade (N = 165)
Total responsfrekvens (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n(%)	104 (63,0 %)
95 % KI (%)	(55,2 %; 70,4 %)
Stringent komplett respons (sCR)	54 (32,7 %)
Komplett respons (CR)	11 (6,7 %)
Mycket bra partiell respons (VGPR)	32 (19,4 %)
Partiell respons (PR)	7 (4,2 %)

Responsduration (DOR) (månader)	
Antal med respons	104
DOR (månader): Median (95 % KI)	18,4 (14,9; NE) ¹
Tid till första respons (månader)	
Antal med respons	104
Median	1,2
Intervall	(0,2; 5,5)
Frekvens MRD-negativitet² hos alla behandlade patienter, n (%) [N = 165]	44 (26,7 %)
95 % KI (%)	(20,1 %; 34,1 %)
Frekvens MRD-negativitet^{2,3} hos patienter som uppnådde CR eller sCR, n (%) [N = 65]	30 (46,2 %)
95 % KI (%)	(33,7 %; 59,0 %)

¹ NE = kan inte uppskattas

² Frekvens MRD-negativitet definieras som andelen deltagare som uppnådde MRD-negativ status (vid 10^{-5}) vid någon tidpunkt efter initial dos och före progressiv sjukdom (PD) eller efterföljande behandling mot myelom.

³ Endast MRD-bedömningar (10^{-5} testtröskel) inom 3 månader efter uppnådd CR/sCR till död/progression/efterföljande behandling (uteslutande) beaktas.

Resultaten av en uppdaterad effektanalys efter en medianuppföljning på 30,6 månader bland de som svarat (n = 104) visade en högre andel patienter med CR (7,3 %) och sCR (38,8 %) jämfört med den primära analysen. MRD-negativitet ökade också hos alla behandlade patienter (29,1 %) och hos patienter som uppnådde CR eller sCR (51,3 %). Medianvärdet för DOR var 24,0 (17,0; NE) månader.

Medianuppföljningen efter schemaändring var 12,6 (intervall: 1,0 till 24,7) månader hos patienter som bytte till 1,5 mg/kg subkutan varannan vecka.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för TECVAYLI för alla grupper av den pediatrika populationen för multipelt myelom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Teklistamab uppvisade näst intill dosproportionell farmakokinetik efter subkutan administrering över ett dosintervall på 0,08 mg/kg till 3 mg/kg (0,05 till 2,0 gånger den rekommenderade dosen). Nittio procent av steady-state-exponeringen uppnåddes efter 12 veckovisa underhållsdoser. Den genomsnittliga ackumuleringskvoten mellan den första och den 13:e veckovisa underhållsdosen av teklistamab på 1,5 mg/kg var 4,2-faldig för C_{max} , 4,1-faldig för C_{trough} och 5,3-faldig för AUC_{tau} .

C_{max} , C_{trough} och AUC_{tau} för teklistamab visas i tabell 8.

Tabell 8: Farmakokinetiska parametrar för teklistamab för den 13:e rekommenderade veckovisa underhållsdosen (1,5 mg/kg) hos patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom i MajesTEC-1

Farmakokinetisk parameter	Teklistamab Geometriskt medelvärde (CV %)
$C_{\max}$ (µg/ml)	23,8 (55 %)
C_{trough} (µg/ml)	21,1 (63 %)
AUC_{tau} (µg·h/ml)	3 838 (57 %)

$C_{\max}$ = maximal serumkoncentration av teklistamab; C_{trough} = serumkoncentration av teklistamab före nästa dos;
CV = geometrisk variationskoefficient; AUC_{tau} = area under koncentrations-tidskurvan över det veckovisa doseringsintervallet.

Absorption

Den genomsnittliga biotillgängligheten för teklistamab var 72 % vid subkutan administrering. Medianen (intervall) $T_{\max}$ för teklistamab efter den första och den 13:e veckovisa underhållsdosen var 139 (19 till 168) timmar respektive 72 (24 till 168) timmar.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen var 5,63 l (29 % variationskoefficient (CV)).

Eliminering

Clearance för teklistamab minskar över tid med en genomsnittlig (CV %) maximal minskning från baslinjen till den 13:e veckovisa underhållsdosen på 40,8 % (56 %). Det geometriska medelvärdet (CV %) för clearance är 0,472 l/dag (64 %) vid den 13:e veckovisa underhållsdosen. Patienter för vilka teklistamab sätts ut efter den 13:e veckovisa underhållsdosen förväntas få en 50 % minskning av teklistamabkoncentrationen från $C_{\max}$ med en mediantid (5:e till 95:e percentilen) på 15 (7 till 33) dagar efter $T_{\max}$ och en 97 % minskning av teklistamabkoncentrationen från $C_{\max}$ med en mediantid på 69 (32 till 163) dagar efter $T_{\max}$.

Populationsfarmakokinetisk analys (baserad på MajesTEC-1) visade att lösligt BCMA inte påverkade serumkoncentrationer av teklistamab.

Särskilda populationer

Farmakokinetiken för TECVAYLI hos pediatrika patienter 17 år och yngre har inte undersökts.

Resultat av populationsfarmakokinetiska analyser indikerar att ålder (24 till 84 år) och kön inte påverkade farmakokinetiken för teklistamab.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier av TECVAYLI hos patienter med nedsatt njurfunktion har utförts.

Resultat från populationsfarmakokinetiska analyser indikerar att lätt nedsatt njurfunktion ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR)} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller måttligt nedsatt njurfunktion ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) inte signifikant påverkar farmakokinetiken för teklistamab. Det finns begränsade data för patienter med svårt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier av TECVAYLI hos patienter med nedsatt leverfunktion har utförts.

Resultat från populationsfarmakokinetiska analyser indikerar att lätt nedsatt leverfunktion (total bilirubin > 1 till 1,5 gånger övre normalgränsen (ULN) och aspartataminotransferas (ASAT) eller total bilirubin ≤ ULN och ASAT > ULN) inte signifikant påverkar farmakokinetiken för teklistamab. Inga data finns tillgängliga för patienter med måttligt och svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Inga djurstudier har utförts för att bedöma karcinogenicitet eller gentoxisk potential för teklistamab.

Reproduktionstoxikologi och fertilitet

Inga djurstudier har utförts för att utvärdera effekten av teklistamab på reproduktion och fosterutveckling. Under den 5 veckor långa toxicitetsstudien med upprepad dosering på cynomolgusapor sågs inga noterbara effekter på reproduktionsorgan hos hanar eller honor vid doser upp till 30 mg/kg/vecka (cirka 22 gånger den maximala rekommenderade dosen till människa, baserat på AUC-exponering) intravenöst under fem veckor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

EDTA dinatriumedetat (dihydrat)
Ättiksyra, koncentrerad
Polysorbat 20 (E432)
Natriumacetattrihydrat
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år

Förberedd spruta

De förberedda sprutorna ska administreras omedelbart. Om omedelbar administrering inte är möjlig, ska förvaringstiden för den förberedda sprutan inte vara längre än 20 timmar vid 2 °C - 8 °C eller omgivande temperatur (15 °C - 30 °C). Kassera sprutan efter 20 timmar om den inte använts.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

3 ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska av typ 1-glas med en elastomerförslutning och en aluminiumförsegling med ett snäpplock innehållande 30 mg teklistamab (10 mg/ml).

Förpackningsstorlek med 1 injektionsflaska.

1,7 ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska av typ 1-glas med en elastomerförslutning och en aluminiumförsegling med ett snäpplock innehållande 153 mg teklistamab (90 mg/ml).

Förpackningsstorlek med 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det är mycket viktigt att instruktionerna för förberedelse och administrering i detta avsnitt följs noggrant för att minska risken för eventuella doseringsfel med TECVAYLI 10 mg/ml och TECVAYLI 90 mg/ml injektionsflaskor.

TECVAYLI ska endast administreras som en subkutan injektion. TECVAYLI ska inte administreras intravenöst.

TECVAYLI ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med adekvat medicinsk utbildning och lämplig medicinsk utrustning för att behandla svåra reaktioner, inklusive cytokinfrisättningssyndrom (se avsnitt 4.4).

TECVAYLI 10 mg/ml och TECVAYLI 90 mg/ml injektionsflaskor är endast avsedda för engångsbruk.

Injektionsflaskor av TECVAYLI med olika styrkor ska inte kombineras för att uppnå underhållsdosen.

Aseptisk teknik ska användas för att förbereda och administrera TECVAYLI.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förberedelse av TECVAYLI

- Bekräfta den ordinerade dosen för varje injektion av TECVAYLI. Använd följande tabeller för att förbereda injektionen med TECVAYLI för att minska fel.
 - Använd tabell 9 för att fastställa totaldosen, injektionsvolymen och det antal injektionsflaskor som krävs baserat på patientens faktiska kroppsvikt för upptrappningsdos 1 med TECVAYLI 10 mg/ml injektionsflaska.

Tabell 9: Injektionsvolym av TECVAYLI (10 mg/ml) för upptrappningsdos 1 (0,06 mg/kg)

Upptrappningsdos 1 (0,06 mg/kg)	Kroppsvikt (kg)	Totaldos (mg)	Injektionsvolym (ml)	Antal injektionsflaskor (1 injektionsflaska = 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

- Använd tabell 10 för att fastställa totaldosen, injektionsvolymen och det antal injektionsflaskor som krävs baserat på patientens faktiska kroppsvikt för upptrappningsdos 2 med TECVAYLI 10 mg/ml injektionsflaska.

Tabell 10: Injektionsvolym av TECVAYLI (10 mg/ml) för upptrappningsdos 2 (0,3 mg/kg)

	Kroppsvikt (kg)	Totaldos (mg)	Injektionsvolym (ml)	Antal injektionsflaskor (1 injektionsflaska = 3 ml)
Upptrappningsdos 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

- Använd tabell 11 för att fastställa totaldosen, injektionsvolymen och det antal injektionsflaskor som krävs baserat på patientens faktiska kroppsvikt för underhållsdosen med TECVAYLI 90 mg/ml injektionsflaska.

Tabell 11: Injektionsvolym av TECVAYLI (90 mg/ml) för underhållsdos (1,5 mg/kg)

	Kroppsvikt (kg)	Totaldos (mg)	Injektionsvolym (ml)	Antal injektionsflaskor (1 injektionsflaska = 1,7 ml)
Underhållsdos (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

- Ta ut en lämplig injektionsflaska TECVAYLI från kylskåpet (2 °C - 8 °C) och låt temperaturen utjämnas till omgivande temperatur (15 °C - 30 °C), efter behov, under minst 15 minuter. Värm inte upp TECVAYLI på något annat sätt.
- Efter temperaturutjämnning, snurra injektionsflaskan försiktigt under cirka 10 sekunder för att blanda. Skaka inte.
- Dra upp den injektionsvolym av TECVAYLI som krävs från injektionsflaskan/-flaskorna i en spruta av lämplig storlek med hjälp av en uppdragskanyl.
 - Injektionsvolymen ska inte överstiga 2,0 ml. Dela doser som kräver mer än 2,0 ml jämnt i flera sprutor.
- TECVAYLI är kompatibel med injektionsnålar av rostfritt stål och sprutmaterial av polypropen och polykarbonat.
- Byt ut uppdragskanylen till en injektionsnål av lämplig storlek.

- Inspektera TECVAYLI visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Använd inte lösningen om den är missfärgad eller grumlig eller om den innehåller främmande partiklar.
 - TECVAYLI injektionsvätska, lösning är färglös till ljusgul.

Administrering av TECVAYLI

- Injicera den volym av TECVAYLI som krävs i den subkutana vävnaden i buken (föredraget injektionsställe). Alternativt kan TECVAYLI injiceras i den subkutana vävnaden på andra ställen (t.ex. lår). Om flera injektioner krävs ska det vara minst 2 cm mellan injektionerna av TECVAYLI.
- Injicera inte i tatueringar, ärr eller hudområden med rodnad, blåmärken, ömhet, förhårdnad eller som inte är intakta.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 augusti 2022
Datum för den senaste förnyelsen: 13 juni 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan,

RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

I varje medlemsstat där TECVAYLI marknadsförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning säkerställa att alla patienter/vårdgivare som förväntas använda teklistamab har tillgång till/får patientkortet som innehåller information och förklarar riskerna för CRS och neurologisk toxicitet, inklusive ICANS. Patientkortet innehåller också ett varningsmeddelande för hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar patienten om att patienten får teklistamab.

Patientkortet kommer att innehålla följande viktig information:

- En beskrivning av de viktigaste tecknen och symtomen på CRS och neurologisk toxicitet, inklusive ICANS
- En beskrivning av när man ska söka brådskande hjälp från hälso- och sjukvårdspersonal eller söka akut hjälp, om tecken och symtom på CRS eller neurologisk toxicitet, inklusive ICANS uppkommer
- Kontaktinformation till förskrivande läkare

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att bekräfta effekt och säkerhet för teklistamab avsett för monoterapi vid behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, som har fått minst tre tidigare terapier, inklusive ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen, ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in resultat för studien 64007957MMY3001, en randomiserad fas 3-studie som jämför teklistamab i kombination med daratumumab s.c. mot daratumumab s.c., pomalidomid och dexametason (DPd) eller daratumumab s.c., bortezomib och dexametason (DVd) hos deltagare med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom.	Mars 2028

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

TECVAYLI 10 mg/ml injektionsvätska, lösning
teklistamab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En 3 ml injektionsflaska innehåller 30 mg teklistamab (10 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: EDTA dinatriumedetat (dihydrat), koncentrerad ättiksyra, polysorbat 20, natriumacetattrihydrat, sackaros, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska, 30 mg/3 ml
Upptrappningsdos

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Skaka inte.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1675/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

TECVAYLI 10 mg/ml injektionsvätska
teklistamab
teclistamab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 mg/3 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

TECVAYLI 90 mg/ml injektionsvätska, lösning
teklistamab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En 1,7 ml injektionsflaska innehåller 153 mg teklistamab (90 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: EDTA dinatriumedetat (dihydrat), koncentrerad ättiksyra, polysorbat 20, natriumacetattrihydrat, sackaros, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska, 153 mg/1,7 ml
Underhållsdos

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Skaka inte.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1675/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

TECVAYLI 90 mg/ml injektionsvätska
teklistamab
teclistamab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

153 mg/1,7 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

TECVAYLI 10 mg/ml injektionsvätska, lösning
TECVAYLI 90 mg/ml injektionsvätska, lösning
teklistamab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad TECVAYLI är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges TECVAYLI
3. Hur du ges TECVAYLI
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TECVAYLI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad TECVAYLI är och vad det används för

TECVAYLI är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen ”teklistamab” och används för att behandla vuxna med en typ av cancer i benmärgen som kallas multipelt myelom. Det används till patienter som har fått minst tre olika andra typer av behandlingar som inte har fungerat eller har slutat fungera.

Hur TECVAYLI fungerar

TECVAYLI är en antikropp, en typ av protein som har utformats för att känna igen och fästa på specifika mål i kroppen. TECVAYLI är riktat mot *B-Cell Maturation Antigen* (BCMA) som finns på cancerceller vid multipelt myelom, och differentieringskluster 3 (CD3) som finns på så kallade T-celler i ditt immunsystem. Detta läkemedel verkar genom att fästa på dessa celler och föra ihop dem så att ditt immunsystem kan förstöra cancercellerna med multipelt myelom.

2. Vad du behöver veta innan du ges TECVAYLI

Du ska inte ges TECVAYLI om du är allergisk mot teklistamab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker på om du är allergisk, tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges TECVAYLI.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges TECVAYLI om du

- har haft en stroke eller krampanfall under de senaste 6 månaderna.
- någonsin har haft en hepatit B-infektion eller möjligtvis har det nu. Detta beror på att TECVAYLI kan göra att hepatit B-viruset blir aktivt igen. Läkaren kommer att kontrollera dig för tecken på denna infektion före, under och en tid efter behandlingen med TECVAYLI. Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du upplever ökad trötthet eller gulfärgning av huden eller ögonvitan.

Berätta omedelbart för läkare eller sjuksköterska om du någon gång under eller efter din behandling

- upptäcker några nya eller förvärrade symtom på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML är en allvarlig infektion i hjärnan som kan vara dödlig. Symtomen kan vara, men är inte begränsade till, suddig syn, förlorad syn eller dubbelsyn, talsvårigheter, svaghet i en arm eller ett ben, förändrad gång eller problem med balansen, ihållande domningar, minskad eller förlorad känsel, minnesförlust eller förvirring.

TECVAYLI och vacciner

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges TECVAYLI om du nyligen har fått en vaccination eller ska få en vaccination.

Du ska inte få levande vacciner från fyra veckor före tills fyra veckor efter att du har blivit behandlad med TECVAYLI.

Prover och kontroller

Innan du ges TECVAYLI kommer läkaren att kontrollera dina blodvärden för tecken på infektion.

Om du har en infektion kommer den att behandlas innan du börjar med TECVAYLI. Läkaren kommer också att kontrollera om du är gravid eller ammar.

Under behandling med TECVAYLI kommer läkaren att kontrollera dig för biverkningar. Läkaren kommer regelbundet att kontrollera dina blodvärden, eftersom antalet blodkroppar och övriga blodkomponenter kan minska.

Var uppmärksam på allvarliga biverkningar.

Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du upplever något av följande:

- Tecken på ett tillstånd som kallas ”cytokinfrisättningsyndrom” (CRS). Cytokinfrisättningsyndrom är en allvarlig immunreaktion med symtom såsom feber, frossa, illamående, huvudvärk, snabba hjärtslag, yrsel och andningssvårigheter.
- Effekter på nervsystemet. Symtomen inkluderar att känna sig förvirrad, mindre uppmärksam, sömning eller ha svårigheter att skriva och/eller tala. Vissa av dessa symtom kan vara tecken på en allvarlig immunreaktion som kallas ”immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom” (ICANS).
- Tecken och symtom på en infektion.

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du noterar tecken på något av ovanstående.

Barn och ungdomar

TECVAYLI ska inte ges till barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom det inte är känt hur detta läkemedel kommer att påverka dem.

Andra läkemedel och TECVAYLI

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och naturläkemedel.

Graviditet och amning

Det är inte känt om TECVAYLI påverkar ett ofött barn eller om det passerar över i bröstmjölk.

Graviditet – information till kvinnor

Tala om för läkare eller sjuksköterska innan du ges TECVAYLI om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Om du blir gravid när du får behandling med detta läkemedel måste du omedelbart informera läkare eller sjuksköterska.

Graviditet – information till män

Om din partner blir gravid när du får detta läkemedel måste du omedelbart informera läkare.

Preventivmedel – information till fertila kvinnor

Om du kan bli gravid måste du använda effektiva preventivmedel under behandling och i 5 månader efter avslutad behandling med TECVAYLI.

Preventivmedel – information till män

Om din partner kan bli gravid måste ni använda effektiva preventivmedel under behandling och i 3 månader efter avslutad behandling med TECVAYLI.

Amning

Du och läkaren bestämmer om nyttan med amning är större än risken för ditt barn. Om du och läkaren bestämmer att du ska sluta ta detta läkemedel ska du inte amma i 5 månader efter avslutad behandling.

Körförmåga och användning av maskiner

En del personer kan känna sig trötta, yra eller förvirrade när de tar TECVAYLI. Kör inte bil, använd inte verktyg eller tunga maskiner och gör inte sådant som kan utgöra en fara för dig själv fram tills minst 48 timmar efter att du har fått den tredje dosen av TECVAYLI eller enligt läkarens anvisningar.

TECVAYLI innehåller natrium

TECVAYLI innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du ges TECVAYLI

Hur mycket som ges

Läkaren bestämmer din dos av TECVAYLI. Dosen beror på din kroppsvikt. De första två doserna kommer att vara lägre.

TECVAYLI ges så här:

- Du får 0,06 mg per kg kroppsvikt som din första dos.
- Du får 0,3 mg per kg kroppsvikt som din andra dos 2-7 dagar senare.
- Därefter får du en ”underhållsdos” på 1,5 mg per kg kroppsvikt 2-7 dagar efter den andra dosen.
- Du kommer därefter att fortsätta att få en ”underhållsdos” en gång per vecka så länge du har nytta av TECVAYLI.

Om du fortsätter att ha nytta av TECVAYLI efter 6 månader kan läkaren besluta att du ska få en ”underhållsdos” varannan vecka.

Läkaren kommer att kontrollera dig för biverkningar efter var och en av de tre första doserna och detta kommer att ske under 2 dagar efter varje dos.

Du ska hålla dig i närheten av en vårdinrättning efter de första tre doserna utifall att du får biverkningar.

Hur läkemedlet ges

TECVAYLI kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska som en injektion under huden (”subkutan” injektion). Det ges i området på magen (buken) eller låret.

Andra läkemedel som ges under behandling med TECVAYLI

Du kommer att få läkemedel 1-3 timmar före dina första tre doser av TECVAYLI som hjälper till att minska risken för biverkningar, såsom cytokinfrisättningsyndrom. Dessa kan inkludera:

- läkemedel för att minska risken för en allergisk reaktion (antihistaminer).
- läkemedel för att minska risken för inflammation (kortikosteroider).
- läkemedel för att minska risken för feber (såsom paracetamol).

Du kan också få dessa läkemedel vid senare doser av TECVAYLI beroende på vilka symtom du får.

Du kan också få ytterligare läkemedel baserat på de symtom du får eller på din sjukdomshistoria.

Om du ges för stor mängd av TECVAYLI

Detta läkemedel kommer att ges av en läkare eller sjuksköterska och det är inte troligt att du får för mycket. Om du får för mycket läkemedel (en överdos) kommer läkaren att kontrollera dig för biverkningar.

Om du har glömt ditt besök för att ges TECVAYLI

Det är mycket viktigt att du kommer på alla besök. Om du glömmet ett besök, boka ett nytt besök så snart som möjligt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Sök omedelbart medicinsk hjälp om du får någon av följande allvarliga biverkningar, vilka kan vara allvarliga och livshotande.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- en allvarlig immunreaktion ("cytokinfrisättningssyndrom") som kan orsaka feber, frossa, illamående, huvudvärk, snabba hjärtslag, yrsel och andningssvårigheter
- låg nivå av antikroppar som kallas "immunglobuliner" i blodet (hypogammaglobulinemi), vilket kan innebära att du lättare får infektioner
- låga nivåer av en typ av vita blodkroppar (neutropeni)
- infektion, som kan inkludera feber, frossa, skakningar, hosta, andfåddhet, snabb andning och snabb puls.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Effekter på nervsystemet. Dessa kan vara tecken på en allvarlig immunreaktion som kallas "immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom" (ICANS). Några av symtomen är:
 - förvirringskänsla
 - nedsatt uppmärksamhet
 - skrivsvårigheter
 - talsvårigheter
 - sömnighet
 - förlust av förmågan att utföra inlärda rörelser och gester (trots fysisk förmåga och önskan att utföra dem).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- en allvarlig och potentiellt dödlig hjärninfection som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Några av symtomen är:
 - suddig syn, förlorad syn eller dubbelsyn
 - talsvårigheter
 - svaghet i en arm eller ett ben
 - förändrad gång eller problem med balansen
 - ihållande domningar
 - minskad eller förlorad känsel
 - minnesförlust eller förvirring.

Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av ovan angivna allvarliga biverkningar.

Övriga biverkningar

Övriga biverkningar anges nedan. Tala om för läkare eller sjuksköterska om du får någon av dessa biverkningar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- lunginflammation (pneumoni)
- covid-19-infektion orsakad av ett virus som kallas coronavirus (SARS-CoV-2)
- infektion i näsa, bihålor eller svalg (övre luftvägsinfektion)
- urinvägsinfektion
- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- lågt antal blodplättar (celler som hjälper blodet att koagulera; trombocytopeni)
- lågt antal vita blodkroppar (leukopeni)
- låga nivåer av en typ av vita blodkroppar (lymfopeni)
- låga nivåer av "fosfat", "magnesium" eller "kalium" i blodet (hypofosfatemi, hypomagnesemi eller hypokalemi)
- ökad nivå av "kalcium" (hyperkalcemi)
- ökad nivå av "alkaliskt fosfat" i blodet
- nedsatt aptit
- illamående, diarré, förstoppning, kräkningar, magont (buksmärta)
- huvudvärk
- nervskada som kan orsaka stickningar, domningar, smärta eller avsaknad av smärtförmåelse
- muskelkramper
- högt blodtryck (hypertoni)
- blödning som kan vara svår
- lågt blodtryck (hypotoni)
- hosta
- andnöd (dyspné)
- feber
- stor trötthetskänsla
- smärta eller muskelvärk
- svullna händer, anklar eller fötter (ödem)
- hudreaktioner vid eller nära injektionsstället, inklusive hudrodnad, klåda, svullnad, smärta, blåmärken, utslag, blödning.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- svår infektion i hela kroppen (sepsis)
- hudinfektion som leder till rodnad (cellulit)
- lågt antal av en typ av vita blodkroppar med feber (febril neutropeni)
- låga nivåer av "fibrinogen", en typ av protein i blodet vilket försvårar för blodet att koagulera
- förändrad hjärnfunktion (encefalopati)
- låg nivå av "kalcium" eller "natrium" i blodet (hypokalcemi eller hyponatremi)
- hög nivå av "kalium" i blodet (hyperkalemi)
- låg nivå av "albumin" i blodet (hypoalbuminemi)
- låg nivå av socker i blodet (hypoglykemi)
- låg nivå av syre i blodet (hypoxi)
- ökad nivå av "gamma-glutamyltransferas" i blodet
- ökad nivå av leverenzymerna "transaminaser" i blodet
- ökad nivå av "kreatinin" i blodet
- ökad nivå av "amylas" i blodet (hyperamylasemi)
- ökad nivå av "lipas" i blodet (hyperlipasemi)
- blodprover kan visa att det tar längre tid för blodet att koagulera (ökad PK (INR) och förlängd APT-tid)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur TECVAYLI ska förvaras

TECVAYLI kommer att förvaras på sjukhuset eller kliniken av läkaren.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Hälso- och sjukvårdspersonal kommer att kasta läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är teklistamab. TECVAYLI finns i två olika styrkor:
 - 10 mg/ml – en 3 ml injektionsflaska innehåller 30 mg teklistamab
 - 90 mg/ml – en 1,7 ml injektionsflaska innehåller 153 mg teklistamab
- Övriga innehållsämnen är EDTA dinatriumedetat (dihydrat), koncentrerad ättiksyra, polysorbat 20, natriumacetattrihydrat, sackaros, vatten för injektionsvätskor (se ”TECVAYLI innehåller natrium” i avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

TECVAYLI är en injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) och är en färglös till ljusgul vätska. TECVAYLI tillhandahålls i en kartong innehållande 1 injektionsflaska av glas.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Det är mycket viktigt att instruktionerna för förberedelse och administrering i detta avsnitt följs noggrant för att minska risken för eventuella doseringsfel med TECVAYLI 10 mg/ml och TECVAYLI 90 mg/ml injektionsflaskor.

TECVAYLI ska endast administreras som en subkutan injektion. TECVAYLI ska inte administreras intravenöst.

TECVAYLI ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med adekvat medicinsk utbildning och lämplig medicinsk utrustning för att behandla svåra reaktioner, inklusive cytokinfrisättningsyndrom.

TECVAYLI 10 mg/ml och TECVAYLI 90 mg/ml injektionsflaskor är endast avsedda för engångsbruk.

Injektionsflaskor av TECVAYLI med olika styrkor ska inte kombineras för att uppnå underhållsdosen.

Aseptisk teknik ska användas för att förbereda och administrera TECVAYLI.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förberedelse av TECVAYLI

- Bekräfta den ordinerade dosen för varje injektion av TECVAYLI. Använd följande tabeller för att förbereda injektionen med TECVAYLI för att minska fel.
 - Använd tabell 1 för att fastställa totaldosen, injektionsvolymen och det antal injektionsflaskor som krävs baserat på patientens faktiska kroppsvikt för upptrappningsdos 1 med TECVAYLI 10 mg/ml injektionsflaska.

Tabell 1: Injektionsvolym av TECVAYLI (10 mg/ml) för upptrappningsdos 1 (0,06 mg/kg)

Upptrappnings- dos 1 (0,06 mg/kg)	Kroppsvikt (kg)	Totaldos (mg)	Injektionsvolym (ml)	Antal injektionsflaskor (1 injektionsflaska = 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

- Använd tabell 2 för att fastställa totaldosen, injektionsvolymen och det antal injektionsflaskor som krävs baserat på patientens faktiska kroppsvikt för upptrappningsdos 2 med TECVAYLI 10 mg/ml injektionsflaska.

Tabell 2: Injektionsvolym av TECVAYLI (10 mg/ml) för upptrappningsdos 2 (0,3 mg/kg)

	Kroppsvikt (kg)	Totaldos (mg)	Injektionsvolym (ml)	Antal injektionsflaskor (1 injektionsflaska = 3 ml)
Upptrappnings- dos 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

- Använd tabell 3 för att fastställa totaldosen, injektionsvolymen och det antal injektionsflaskor som krävs baserat på patientens faktiska kroppsvikt för underhållsdosen med TECVAYLI 90 mg/ml injektionsflaska.

Tabell 3: Injektionsvolym av TECVAYLI (90 mg/ml) för underhållsdos (1,5 mg/kg)

	Kroppsvikt (kg)	Totaldos (mg)	Injektionsvolym (ml)	Antal injektionsflaskor (1 injektionsflaska = 1,7 ml)
Underhållsdos (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

- Ta ut en lämplig injektionsflaska TECVAYLI från kylskåpet (2 °C - 8 °C) och låt temperaturen utjämnas till omgivande temperatur (15 °C - 30 °C), efter behov, under minst 15 minuter. Värm inte upp TECVAYLI på något annat sätt.
- Efter temperaturutjämnning, snurra injektionsflaskan försiktigt under cirka 10 sekunder för att blanda. Skaka inte.
- Dra upp den injektionsvolym av TECVAYLI som krävs från injektionsflaskan/-flaskorna i en spruta av lämplig storlek med hjälp av en uppdragskanyl.
 - Injektionsvolymen ska inte överstiga 2,0 ml. Dela doser som kräver mer än 2,0 ml jämnt i flera sprutor.
- TECVAYLI är kompatibel med injektionsnålar av rostfritt stål och sprutmaterial av polypropen och polykarbonat.
- Byt ut uppdragskanylen till en injektionsnål av lämplig storlek.
- Inspektera TECVAYLI visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Använd inte lösningen om den är missfärgad eller grumlig eller om den innehåller främmande partiklar.

- TECVAYLI injektionsvätska, lösning är färglös till ljusgul.

Administrering av TECVAYLI

- Injicera den volym av TECVAYLI som krävs i den subkutana vävnaden i buken (föredraget injektionsställe). Alternativt kan TECVAYLI injiceras i den subkutana vävnaden i låret. Om flera injektioner krävs ska det vara minst 2 cm mellan injektionerna av TECVAYLI.
- Injicera inte i tatueringar, ärr eller hudområden med rodnad, blåmärken, ömhet, förhårdnad eller som inte är intakta.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.