

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TECVAYLI 10 mg/mL soluzione iniettabile

TECVAYLI 90 mg/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TECVAYLI 10 mg/mL soluzione iniettabile

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

TECVAYLI 90 mg/mL soluzione iniettabile

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile)

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

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

Lo schema posologico incrementale di TECVAYLI non deve essere somministrato a pazienti con un'infezione attiva (vedere Tabella 3 e paragrafo 4.4).

Schema posologico raccomandato

Lo schema posologico raccomandato per TECVAYLI è indicato nella Tabella 1. Le dosi raccomandate di TECVAYLI sono iniezioni sottocutanee (s.c.) di 1,5 mg/kg ogni settimana, precedute da dosi graduali di 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg.

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

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

Tabella 1. Schema posologico di TECVAYLI

Schema posologico	Giorno	Dose^a	
Schema posologico incrementale^c	Giorno 1	Dose incrementale 1	Dose singola di 0,06 mg/kg
	Giorno 3 ^b	Dose incrementale 2	Dose singola di 0,3 mg/kg
	Giorno 5 ^c	Prima dose di mantenimento	Dose singola di 1,5 mg/kg
Schema posologico settimanale^e	Una settimana dopo la prima dose di mantenimento e successivamente ogni settimana ^d	Dosi successive di mantenimento	1,5 mg/kg una volta alla settimana

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

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

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

^d Mantenere un intervallo minimo di cinque giorni tra le dosi di mantenimento settimanali.

^e Vedere la Tabella 2 per le raccomandazioni sul riavvio del trattamento con TECVAYLI dopo ritardi nella somministrazione della dose.

Durata del trattamento

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

Medicinali di premedicazione

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

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

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

- pazienti che ripetono le dosi dello schema posologico incrementale di TECVAYLI per ritardi nella somministrazione della dose (Tabella 2), oppure
- pazienti che hanno sviluppato CRS dopo l'ultima dose somministrata (Tabella 3).

Prevenzione della riattivazione dell'herpes zoster

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

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

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

Tabella 2. Raccomandazioni per riprendere la terapia con TECVAYLI dopo un ritardo nella somministrazione della dose

Ultima dose somministrata	Durata del ritardo dall'ultima dose somministrata	Azione
Dose incrementale 1	Più di 7 giorni	Riprendere lo schema posologico incrementale di TECVAYLI alla dose incrementale 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Dose incrementale 2	Da 8 a 28 giorni	Ripetere la dose incrementale 2 (0,3 mg/kg) ^a e continuare lo schema posologico incrementale di TECVAYLI.
	Più di 28 giorni	Riprendere lo schema posologico incrementale di TECVAYLI alla dose incrementale 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Qualsiasi dose di mantenimento	Da 8 a 28 giorni	Continuare lo schema posologico di TECVAYLI alla dose di mantenimento (1,5 mg/kg) ^a .
	Più di 28 giorni	Riprendere lo schema posologico di TECVAYLI alla dose incrementale 1 (0,06 mg/kg) ^a .

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

Modifiche della dose

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

Non sono raccomandate riduzioni della dose di TECVAYLI.

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

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

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

Reazioni avverse	Grado	Azioni
Sindrome da rilascio di citochine ^a (vedere paragrafo 4.4)	Grado 1 <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ≥ 38 °C^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la reazione avversa non si risolve. • Vedere la Tabella 4 per la gestione della sindrome da rilascio di citochine. • Somministrare i medicinali di premedicazione prima della dose successiva di TECVAYLI.
	Grado 2 <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ≥ 38 °C^b con: <ul style="list-style-type: none"> • ipotensione responsiva a infusione di liquidi endovena che non richiede vasopressori oppure • fabbisogno di ossigeno con cannula nasale a basso flusso^c o a flusso libero (blow-by). Grado 3 (durata: meno di 48 ore) <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ≥ 38 °C^b con: <ul style="list-style-type: none"> • ipotensione che richiede un vasopressore con o senza vasopressina oppure • fabbisogno di ossigeno con cannula nasale ad alto flusso^c, maschera facciale, maschera non rebreather o maschera di Venturi 	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la reazione avversa non si risolve. • Vedere la Tabella 4 per la gestione della sindrome da rilascio di citochine. • Somministrare i medicinali di premedicazione prima della dose successiva di TECVAYLI. • Monitorare il paziente ogni giorno per 48 ore dopo la dose successiva di TECVAYLI. Informare i pazienti di rimanere in prossimità di una struttura sanitaria per il monitoraggio quotidiano.

	<p>Grado 3 (ricorrente o con durata maggiore di 48 ore)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ≥ 38 °C^b con: <ul style="list-style-type: none"> • ipotensione che richiede un vasopressore con o senza vasopressina oppure • fabbisogno di ossigeno con cannula nasale ad alto flusso^c, maschera facciale, maschera non-rebreather o maschera di Venturi. <p>Grado 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ≥ 38 °C^b con: <ul style="list-style-type: none"> • ipotensione che richiede più vasopressori (esclusa vasopressina) oppure • fabbisogno di ossigeno a pressione positiva (per es. pressione continua positiva delle vie aeree [CPAP], pressione bilivello positiva delle vie aeree [BiPAP], intubazione e ventilazione meccanica). 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere definitivamente la terapia con TECVAYLI. • Vedere la Tabella 4 per la gestione della sindrome da rilascio di citochine.
Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS) ^d (vedere paragrafo 4.4)	Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la reazione avversa non si risolve. • Vedere la Tabella 5 per la gestione della sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie.
	Grado 2 Grado 3 (primo episodio)	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la reazione avversa non si risolve. • Vedere la Tabella 5 per la gestione della sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie. • Monitorare il paziente ogni giorno per 48 ore dopo la dose successiva di TECVAYLI. Informare i pazienti di rimanere in prossimità di una struttura sanitaria per il monitoraggio quotidiano.
	Grado 3 (ricorrente) Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere definitivamente la terapia con TECVAYLI. • Vedere la Tabella 5 per la gestione della sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie.

Infezioni (vedere paragrafo 4.4)	Tutti i gradi	<ul style="list-style-type: none"> Non somministrare lo schema posologico incrementale di TECVAYLI a pazienti con un'infezione attiva. Si può procedere con lo schema posologico incrementale di TECVAYLI non appena l'infezione attiva si sia risolta.
	Grado 3 Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere le successive dosi di mantenimento di TECVAYLI (ovvero, dosi somministrate dopo lo schema posologico incrementale di TECVAYLI) fino a quando l'infezione non migliora al Grado 2 o inferiore.
Tossicità ematologiche (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	Conta assoluta dei neutrofili inferiore a $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la conta assoluta dei neutrofili sia pari a $0,5 \times 10^9/L$ o superiore.
	Neutropenia febbrile	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la conta assoluta dei neutrofili è $1,0 \times 10^9/L$ o superiore e la febbre si risolve.
	Emoglobina inferiore a 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando l'emoglobina sia pari o superiore a 8 g/dL.
	Conta piastrinica inferiore a 25.000/ μ L Conta piastrinica tra 25.000/ μ L e 50.000/ μ L con emorragia	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la conta piastrinica sia pari o superiore a 25.000/μL e non vi sia alcuna evidenza di emorragia.
Altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8) ^e	Grado 3 Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la terapia con TECVAYLI fino a quando la reazione avversa scende al Grado 2 o inferiore.

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

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

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

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

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

Anziani (età pari o superiore a 65 anni)

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Modo di somministrazione

TECVAYLI è solo per iniezione sottocutanea.

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

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

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

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

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

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

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

I pazienti devono essere invitati a rivolgersi a un medico qualora dovessero presentarsi segni o sintomi di CRS. Al primo segno di CRS, i pazienti devono essere immediatamente valutati per il ricovero ospedaliero. Deve essere istituito un trattamento con cure di supporto, tocilizumab e/o corticosteroidi, in base alla severità, come indicato nella Tabella 4. In caso di CRS, l'utilizzo di fattori di crescita mieloidi, in particolare il fattore di crescita dei granulociti e dei macrofagi, (GM-CSF), può potenzialmente peggiorare i sintomi della CRS e deve essere evitato. Il trattamento con TECVAYLI deve essere sospeso fino alla risoluzione della CRS, come indicato nella Tabella 3 (vedere paragrafo 4.2).

Gestione della sindrome da rilascio di citochine

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

Se si sospetta CRS, TECVAYLI deve essere sospeso fino alla risoluzione della reazione avversa (vedere Tabella 3). La CRS deve essere gestita secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 4. Si devono somministrare cure di supporto per la CRS (tra cui, a titolo esemplificativo, agenti antipiretici, somministrazione di liquidi endovena, vasopressori, ossigenoterapia, ecc.) secondo necessità. Si deve valutare l'esecuzione di esami di laboratorio per escludere segni di coagulazione intravascolare disseminata (CID), monitorare i parametri ematologici, nonché la funzionalità polmonare, cardiaca, renale ed epatica.

Tabella 4. Raccomandazioni per la gestione della sindrome da rilascio di citochine con tocilizumab e corticosteroidi

Grado^e	Sintomi presenti	Tocilizumab^a	Corticosteroidi^b
Grado 1	Temperatura $\geq 38^{\circ} \text{C}^{\text{c}}$	Da valutare	Non applicabile
Grado 2	Temperatura $\geq 38^{\circ} \text{C}^{\text{c}}$ con: <ul style="list-style-type: none"> • ipotensione responsiva ai liquidi endovena che non richiede vasopressori oppure • necessità di ossigeno con cannula nasale a basso flusso^d o a flusso libero. 	<p>Somministrare tocilizumab^b 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (non superare gli 800 mg).</p> <p>Ripetere la somministrazione di tocilizumab ogni 8 ore secondo necessità, se non responsivo ai liquidi per via endovenosa o all'incremento dell'ossigenoterapia.</p> <p>Limitare a un massimo di 3 dosi in un periodo di 24 ore; massimo 4 dosi totali.</p>	<p>Se non si osservano miglioramenti entro 24 ore dall'inizio del trattamento con tocilizumab, somministrare metilprednisolone 1 mg/kg per via endovenosa due volte al giorno o desametasone 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore.</p> <p>Continuare l'uso di corticosteroidi fino a quando l'evento migliora a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio nell'arco di 3 giorni.</p>

Grado 3	Temperatura ≥ 38 °C con: <ul style="list-style-type: none"> • ipotensione che richiede un vasopressore con o senza vasopressina oppure • necessità di ossigeno con cannula nasale ad alto flusso^d, maschera facciale, maschera non rebreather o maschera di Venturi 	Somministrare tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (non superare gli 800 mg). Ripetere la somministrazione di tocilizumab ogni 8 ore secondo necessità, se non responsivo ai liquidi per via endovenosa o all'incremento dell'ossigenoterapia. Limitare a un massimo di 3 dosi in un periodo di 24 ore; massimo 4 dosi totali.	Se non si osservano miglioramenti, somministrare metilprednisolone 1 mg/kg per via endovenosa due volte al giorno o desametasone 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore. Continuare l'uso di corticosteroidi fino a quando l'evento migliora a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio nell'arco di 3 giorni.
Grado 4	Temperatura ≥ 38 °C con: <ul style="list-style-type: none"> • ipotensione che richiede più vasopressori (esclusa vasopressina) oppure • necessità di ossigeno a pressione positiva (per es. pressione positiva continua delle vie aeree [CPAP], pressione positiva bilivello delle vie aeree [BiPAP], intubazione e ventilazione meccanica) 	Somministrare tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (non superare gli 800 mg). Ripetere il trattamento con tocilizumab ogni 8 ore secondo necessità se non reattivo ai liquidi per via endovenosa o all'incremento dell'ossigenoterapia. Limitare a un massimo di 3 dosi in un periodo di 24 ore; massimo 4 dosi totali.	Come sopra oppure somministrare metilprednisolone 1 000 mg per via endovenosa al giorno per 3 giorni, a discrezione del medico. Se non si osservano miglioramenti o se le condizioni peggiorano, considerare la possibilità di alternare gli immunosoppressori ^b .

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

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

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

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

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

Tossicità neurologiche

A seguito del trattamento con TECVAYLI possono verificarsi tossicità neurologiche severe o potenzialmente letali, tra cui la sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS).

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

I pazienti devono essere informati di rivolgersi immediatamente a un medico qualora dovessero presentarsi segni o sintomi di tossicità neurologica. Al primo segno di tossicità neurologica, tra cui ICANS, i pazienti devono essere immediatamente valutati e trattati in base alla severità. I pazienti che manifestano ICANS di grado 2 o superiore o in caso di prima comparsa di ICANS di grado 3 dopo

l'ultima dose assunta di TECVAYLI devono rimanere nelle vicinanze di una struttura sanitaria e devono essere monitorati per i segni e i sintomi ogni giorno per 48 ore.

In caso di ICANS e altre tossicità neurologiche il trattamento con TECVAYLI deve essere sospeso come indicato nella Tabella 3 (vedere paragrafo 4.2).

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

Gestione delle tossicità neurologiche

Al primo segno di tossicità neurologica, tra cui ICANS, valutare la necessità di una visita neurologica. Devono essere escluse altre cause dei sintomi neurologici. TECVAYLI deve essere sospeso fino alla risoluzione della reazione avversa (vedere Tabella 3). In caso di tossicità neurologiche severe o potenzialmente letali devono essere adottate misure di terapia intensiva e di supporto. La gestione generale delle tossicità neurologiche (per es. ICANS con o senza CRS concomitante) è riassunta nella Tabella 5.

Tabella 5. Linee guida per la gestione della sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

Grado	Sintomi presenti^a	CRS concomitante	In assenza di CRS concomitante
Grado 1	Punteggio ICE 7-9 ^b Oppure ridotto livello di coscienza ^c : si sveglia spontaneamente.	Gestione della CRS secondo la Tabella 4.	Monitorare i sintomi neurologici e valutare un consulto o una visita neurologica, a discrezione del medico.
		Monitorare i sintomi neurologici e valutare un consulto o una visita neurologica, a discrezione del medico.	
Grado 2	Punteggio ICE 3-6 ^b Oppure ridotto livello di coscienza ^c : si sveglia al suono della voce.	Valutare l'uso di medicinali anticonvulsivanti non sedativi (per es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi epilettiche.	
		Somministrare tocilizumab secondo la Tabella 4 per la gestione della CRS. Se non si osservano miglioramenti dopo l'inizio del trattamento con tocilizumab, somministrare desametasone ^d 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore, se il paziente non sta già assumendo altri corticosteroidi. Continuare con desametasone fino alla risoluzione a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio.	Somministrare desametasone ^d 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore. Continuare con desametasone fino alla risoluzione a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio.
		Valutare l'uso di medicinali anticonvulsivanti non sedativi (per es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi epilettiche. Valutare un consulto neurologico e con altri specialisti per ulteriori accertamenti, se necessario.	

Grado 3	<p>Punteggio ICE 0-2^b</p> <p>Oppure ridotto livello di coscienza^c: si sveglia solo con stimoli tattili</p> <p>oppure crisi convulsive^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • qualsiasi crisi convulsiva clinica, focale o generalizzata, che si risolve rapidamente oppure • crisi non-convulsive in base all'elettroencefalogramma (EEG) che si risolvono con un intervento oppure aumento della pressione endocranica: edema focale/localizzato all'imaging neurologico^c. 	<p>Somministrare tocilizumab secondo la Tabella 4 per la gestione della CRS.</p> <p>Inoltre, somministrare desametasone^d 10 mg per via endovenosa con la prima dose di tocilizumab e ripetere la somministrazione ogni 6 ore. Continuare con desametasone fino alla risoluzione a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio.</p>	<p>Somministrare desametasone^d 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore.</p> <p>Continuare con desametasone fino alla risoluzione a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio.</p>
Grado 4	<p>Punteggio ICE 0^b</p> <p>oppure ridotto livello di coscienza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paziente non risvegliabile o che richiede stimoli tattili vigorosi o ripetitivi per svegliarsi oppure • stupor o coma <p>oppure crisi convulsive^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • crisi prolungata potenzialmente letale (>5 min) oppure • ripetute crisi convulsive cliniche o evidenza elettrica delle stesse senza ritorno al valore basale fra l'una e l'altra <p>oppure esiti motori^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • debolezza motoria focale profonda, come emiparesi o paraparesi, <p>oppure aumento della pressione intracranica/edema cerebrale^c, con segni/sintomi quali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebrale diffuso all'imaging neurologico oppure • postura decerebrata o decorticata oppure • paralisi del VI nervo cranico oppure • papilledema oppure • triade di Cushing 	<p>Somministrare tocilizumab secondo la Tabella 4 per la gestione della CRS.</p> <p>Come sopra o valutare la somministrazione di metilprednisolone 1 000 mg al giorno per via endovenosa con la prima dose di tocilizumab e continuare metilprednisolone 1 000 mg al giorno per via endovenosa per 2 o più giorni.</p>	<p>Come sopra o valutare la somministrazione di metilprednisolone 1 000 mg al giorno per via endovenosa per 3 giorni; se il paziente migliora, gestire come descritto sopra.</p>
		<p>Valutare l'uso di medicinali anticonvulsivanti non sedativi (per es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.</p> <p>Valutare un consulto neurologico e con altri specialisti per ulteriori accertamenti, se necessario. In caso di aumento della pressione intracranica/edema cerebrale, fare riferimento alle linee guida per la gestione.</p>	

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

Infezioni

Nei pazienti trattati con TECVAYLI sono state segnalate infezioni severe, potenzialmente letali o fatali (vedere paragrafo 4.8). Durante la terapia con TECVAYLI sono state osservate infezioni virali o riattivazioni virali. Durante la terapia con TECVAYLI è stata segnalata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezione prima e durante la terapia con TECVAYLI e devono essere trattati adeguatamente. La profilassi antimicrobica deve essere somministrata secondo le linee guida locali.

I pazienti con infezione attiva non devono iniziare lo schema posologico incrementale di TECVAYLI. Per le dosi successive, TECVAYLI deve essere sospeso come indicato nella Tabella 3 (vedere paragrafo 4.2).

Riattivazione del virus dell'epatite B

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

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

Nei pazienti trattati con TECVAYLI che hanno sviluppato la riattivazione dell'HBV il trattamento con TECVAYLI deve essere sospeso come indicato nella Tabella 3 e gestito in base alle linee guida locali (vedere paragrafo 4.2).

Ipogammaglobulinemia

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

I livelli di immunoglobuline devono essere monitorati durante il trattamento con TECVAYLI. La terapia di somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa o sottocutanea è stata utilizzata per trattare l'ipogammaglobulinemia nel 39% dei pazienti. I pazienti devono essere trattati secondo le linee guida locali, che prevedono anche il monitoraggio delle infezioni, la profilassi antibiotica e antivirale, e la somministrazione di terapia sostitutiva con immunoglobuline.

Vaccini

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

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

Neutropenia

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

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

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

Il trattamento con TECVAYLI deve essere sospeso come indicato nella Tabella 3 (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con TECVAYLI.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo la dose finale di TECVAYLI. Negli studi clinici, i pazienti di sesso maschile con una partner in età fertile hanno usato un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per tre mesi dopo l'ultima dose di teclistamab.

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse di qualsiasi grado più comuni nei pazienti sono state ipogammaglobulinemia (75%), sindrome da rilascio di citochine (72%), neutropenia (71%), anemia (55%), dolore muscoloscheletrico (52%), stanchezza (41%), trombocitopenia (40%), reazione in sede di iniezione (38%), infezione delle vie respiratorie superiori (37%), linfopenia (35%), diarrea (28%), infezione polmonare (28%), nausea (27%), piressia (27%), cefalea (24%), tosse (24%), stipsi (21%) e dolore (21%).

Reazioni avverse gravi si sono verificate nel 65% dei pazienti che hanno ricevuto TECVAYLI, tra cui infezione polmonare (16%), COVID-19 (15%), sindrome da rilascio di citochine (8%), sepsi (7%), piressia (5%), dolore muscoloscheletrico (5%), danno renale acuto (4,8%), diarrea (3,0%), cellulite (2,4%), ipossia (2,4%), neutropenia febbrile (2,4%), ed encefalopatia (2,4%).

Tabella delle reazioni avverse

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

Nella Tabella 6 sono riassunte le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con TECVAYLI. I dati relativi alla sicurezza di TECVAYLI sono stati valutati includendo di tutti i pazienti trattati (N=302), senza che siano state segnalate ulteriori reazioni avverse.

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito in base alla frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

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

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza (Tutti i gradi)	N=165	
			n (%)	
			Qualsiasi grado	Grado 3 o 4
Infezioni ed infestazioni	Infezione polmonare	Molto comune	46 (28%)	32 (19%)
	Sepsi ²	Comune	13 (7,9%)	11 (6,7%)
	COVID-19 ³	Molto comune	30 (18%)	20 (12%)
	Infezione delle vie respiratorie superiori ⁴	Molto comune	61 (37%)	4 (2,4%)
	Cellulite	Comune	7 (4,2%)	5 (3,0%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia	Molto comune	117 (71%)	106 (64%)
	Neutropenia febbrile	Comune	6 (3,6%)	5 (3,0%)
	Trombocitopenia	Molto comune	66 (40%)	35 (21%)
	Linfopenia	Molto comune	57 (35%)	54 (33%)
	Anemia ⁵	Molto comune	90 (55%)	61 (37%)
	Leucopenia	Molto comune	29 (18%)	12 (7,3%)
	Ipfibrinogenemia	Comune	16 (9,7%)	2 (1,2%)
Disturbi del sistema immunitario	Sindrome da rilascio di citochine	Molto comune	119 (72%)	1 (0,6%)
	Ipogammaglobulinemia ⁶	Molto comune	123 (75%)	3 (1,8%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperamilasemia	Comune	6 (3,6%)	4 (2,4%)
	Iperkaliemia	Comune	8 (4,8%)	2 (1,2%)
	Ipercalcemia	Molto comune	19 (12%)	5 (3,0%)
	Iponatremia	Comune	13 (7,9%)	8 (4,8%)
	Ipokaliemia	Molto comune	23 (14%)	8 (4,8%)
	Ipoalcemia	Comune	12 (7,3%)	0
	Ipofosfatemia	Molto comune	20 (12%)	10 (6,1%)
	Ipoalbuminemia	Comune	4 (2,4%)	1 (0,6%)
	Ipomagnesiemia	Molto comune	22 (13%)	0
	Appetito ridotto	Molto comune	20 (12%)	1 (0,6%)
Patologie del sistema nervoso	Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie	Comune	5 (3,0%)	0
	Encefalopatia ⁷	Comune	16 (9,7%)	0
	Neuropatia periferica ⁸	Molto comune	26 (16%)	1 (0,6%)
	Cefalea	Molto comune	39 (24%)	1 (0,6%)

Patologie vascolari	Emorragia ⁹	Molto comune	20 (12%)	5 (3,0%)
	Iperensione ¹⁰	Molto comune	21 (13%)	9 (5,5%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Ipossia	Comune	16 (9,7%)	6 (3,6%)
	Dispnea ¹¹	Molto comune	22 (13%)	3 (1,8%)
	Tosse ¹²	Molto comune	39 (24%)	0
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune	47 (28%)	6 (3,6%)
	Vomito	Molto comune	21 (13%)	1 (0,6%)
	Nausea	Molto comune	45 (27%)	1 (0,6%)
	Stipsi	Molto comune	34 (21%)	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico ¹³	Molto comune	85 (52%)	14 (8,5%)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Molto comune	45 (27%)	1 (0,6%)
	Reazione in sede di iniezione ¹⁴	Molto comune	62 (38%)	1 (0,6%)
	Dolore ¹⁵	Molto comune	34 (21%)	3 (1,8%)
	Edema ¹⁶	Molto comune	23 (14%)	0
	Stanchezza ¹⁷	Molto comune	67 (41%)	5 (3,0%)
Esami diagnostici	Creatinina ematica aumentata	Comune	9 (5,5%)	0
	Aumento delle transaminasi ¹⁸	Comune	16 (9,7%)	4 (2,4%)
	Lipasi aumentata	Comune	10 (6,1%)	2 (1,2%)
	Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Molto comune	18 (11%)	3 (1,8%)
	Gammaglutamiltransferasi aumentata	Comune	16 (9,7%)	5 (3,0%)
	Tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato	Comune	13 (7,9%)	2 (1,2%)
	Rapporto internazionale normalizzato aumentato	Comune	10 (6,1%)	2 (1,2%)

Gli eventi avversi sono classificati utilizzando la versione MedDRA 24.0.

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

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine

Nello studio MajesTEC-1 (N=165) è stata segnalata CRS dopo il trattamento con TECVAYLI nel 72% dei pazienti. Un terzo (33%) dei pazienti ha sviluppato più di un evento di CRS. La maggior parte dei pazienti ha sviluppato CRS dopo la dose incrementale 1 (44%), la dose incrementale 2 (35%) o la dose di mantenimento (24%). Meno del 3% dei pazienti ha sviluppato il primo evento di CRS in seguito a dosi successive di TECVAYLI. Gli eventi di CRS sono stati di grado 1 (50%) e grado 2 (21%) oppure di grado 3 (0,6%). Il tempo mediano di insorgenza della CRS è stato di 2 giorni (intervallo: da 1 a 6) dopo la dose più recente, con una durata mediana di 2 giorni (intervallo: da 1 a 9).

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

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

Tossicità neurologiche

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

ICANS si è verificata nel 3% dei pazienti trattati con TECVAYLI alla dose raccomandata. Le manifestazioni cliniche più frequenti dell'ICANS sono state stato confusionale (1,2%) e disgrafia (1,2%). L'insorgenza di tossicità neurologica può essere concomitante alla CRS, seguire la risoluzione della CRS o avvenire in assenza di CRS. Sette dei nove eventi di ICANS (78%) sono stati concomitanti alla CRS (durante la CRS o entro 7 giorni dalla risoluzione della CRS). Il tempo mediano di insorgenza dell'ICANS è stato di 4 giorni (intervallo: da 2 a 5 giorni) dopo la dose più recente, con una durata mediana di 3 giorni (intervallo: da 1 a 20 giorni).

Immunogenicità

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

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

Trattamento

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: {categoria}, codice ATC: **non ancora assegnato**

Meccanismo d'azione

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

indipendentemente dalla specificità del recettore delle cellule T o dall'intervento delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe I sulla superficie delle cellule che presentano l'antigene.

Effetti farmacodinamici

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

I pazienti hanno ricevuto dosi graduali iniziali di TECVAYLI di 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg somministrate per via sottocutanea, seguite dalla dose di mantenimento di TECVAYLI di 1,5 mg/kg, somministrata per via sottocutanea una volta alla settimana, fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 4.2). La durata mediana dell'intervallo tra dose incrementale 1 e dose incrementale 2 è stata di 2,9 giorni (intervallo: 2-7 giorni). La durata mediana dell'intervallo tra dose incrementale 2 e dose di mantenimento iniziale è stata di 3,1 giorni (intervallo: 2-9 giorni). I pazienti sono stati ricoverati in ospedale per essere sottoposti a monitoraggio per almeno 48 ore dopo la somministrazione di ciascuna dose dello schema posologico incrementale di TECVAYLI.

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

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

I risultati di efficacia si basano sul tasso di risposta complessiva, determinato dal Comitato di revisione indipendente (IRC) utilizzando i criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG) del 2016 (vedere Tabelle 7).

Tabella 7. Risultati di efficacia dello studio MajesTEC-1

Tutti i pazienti trattati (N=165)	
Tasso di risposta complessiva (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n(%) IC al 95% (%)	104 (63,0%) (55,2%; 70,4%)
Risposta completa stringente (sCR)	54 (32,7%)
Risposta completa (CR)	11 (6,7%)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	32 (19,4%)
Risposta parziale (PR)	7 (4,2%)
Durata della risposta (DOR) (mesi)	
Numero di responder	104
DOR (mesi): Mediana (IC al 95%)	18,4 (14,9, NS)
Tempo alla prima risposta (mesi)	
Numero di responder	104
Mediana	1,2
Intervallo	(0,2; 5,5)
Tasso di negatività per MRD¹ in tutti i pazienti trattati, n (%) [N=165]	44 (26,7%)
IC al 95% (%)	(20,1%, 34,1%)
Tasso di negatività per MRD^{1,2} nei pazienti che hanno ottenuto una CR o una sCR, n (%) [N=65]	30 (46,2%)
IC al 95% (%)	(33,7%, 59,0%)

1 NS=non stimabile.

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Teclistamab ha evidenziato una farmacocinetica approssimativamente proporzionale alla dose dopo la somministrazione sottocute, in un intervallo di dosaggio da 0,08 mg/kg a 3 mg/kg (da 0,05 a 2,0 volte la dose raccomandata). Il tasso di accumulo medio dopo la somministrazione sottocutanea settimanale di teclistamab allo stato stazionario (in base alla 7^a dose di mantenimento settimanale) è stato di 2,71 volte per C_{max} e 3,05 volte per AUC_{tau} . La biodisponibilità media dopo la somministrazione sottocutanea di teclistamab è stata del 69%, rispetto alla somministrazione endovenosa.

I parametri farmacocinetici di teclistamab dopo la 1^a e la 7^a dose di mantenimento raccomandata di 1,5 mg/kg sono illustrati nella Tabella 8.

Tabella 8. Parametri farmacocinetici di teclistamab dopo la prima e la settima dose di mantenimento raccomandata (1,5 mg/kg) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario nello studio MajesTEC-1

Parametri farmacocinetici	1^a dose di mantenimento 1,5 mg/kg	7^a dose di mantenimento 1,5 mg/kg (stato stazionario)
T_{max} (ore)	72,0 (45,8 – 193) (n=40)	48,9 (0,0 – 166) (n=15)
C_{max} (µg/mL)	8,74 ± 3,65 (n=40)	25,3 ± 11,1 (n=15)

C_{valle} ($\mu\text{g/mL}$)	$7,67 \pm 3,52$ (n=38)	$22,1 \pm 10,9$ (n=27)
AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$1\ 169 \pm 481$ (n=38)	$3\ 905 \pm 1\ 748$ (n=13)

T_{max} = Tempo per raggiungere la C_{max} ; C_{max} = concentrazione massima di teclistamab osservata nel siero; C_{valle} = concentrazione sierica di teclistamab osservata prima della dose successiva; AUC_{tau} = Area sotto la curva concentrazione-tempo nell'intervallo di somministrazione settimanale. I dati sono presentati come media \pm deviazione standard, fatta eccezione per T_{max} , presentato come mediana (minimo, massimo).

Distribuzione

In base al modello farmacocinetico, il volume di distribuzione medio è stato di 4,13 L (48,8% CV [coefficiente di variazione]) per il compartimento centrale, e di 1,34 L per il compartimento periferico.

Eliminazione

Teclistamab ha evidenziato una clearance sia tempo-indipendente sia tempo-dipendente. In base al modello farmacocinetico, la clearance tempo-indipendente media di teclistamab è di 0,449 L/die (53,6% CV), con la clearance tempo-dipendente mediana che contribuisce per circa il 43% alla clearance totale basale, riducendosi rapidamente a meno del 10% dopo l'8^a settimana.

Un'analisi non compartimentale evidenzia un'emivita media (DS) di 3,8 (1,7) giorni (valori variabili fino a 8,8 giorni) dopo la prima dose di trattamento per via endovenosa di teclistamab.

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

Popolazioni speciali

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

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

Compromissione renale

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

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

Compromissione epatica

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

I risultati delle analisi farmacocinetiche indicano che una compromissione epatica lieve (bilirubina totale da >1 a 1,5 volte il limite superiore della norma [ULN] a prescindere dai valori di aspartato aminotransferasi [AST], oppure bilirubina totale \leq ULN e AST $>$ ULN) non influenza significativamente la farmacocinetica di teclistamab. Non esistono dati relativi a pazienti affetti da compromissione epatica moderata o severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi e mutagenesi

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

Tossicologia della riproduzione e fertilità

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

18 mesi

Siringa preparata

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

La stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 3 mesi a 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

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

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

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

Preparazione di TECVAYLI

- Verificare la dose prescritta per ogni iniezione di TECVAYLI. Al fine di ridurre al minimo gli errori, utilizzare le seguenti tabelle per preparare l'iniezione di TECVAYLI.
 - Utilizzare la Tabella 9 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini necessari, in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose incrementale 1 utilizzando il flaconcino di TECVAYLI 10 mg/mL.

Tabella 9. Volumi di iniezione di TECVAYLI (10 mg/mL) per la dose incrementale 1 (0,06 mg/kg)

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

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

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

Dose incrementale 2 (0,3 mg/kg)	Peso corporeo (kg)	Dose totale (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=3 mL)
	35-39	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	

- Utilizzare la Tabella 11 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini necessari, in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose di mantenimento utilizzando il flaconcino di TECVAYLI 90 mg/mL.

Tabella 11. Volumi di iniezione di TECVAYLI (90 mg/mL) per la dose di mantenimento (1,5 mg/kg)

Dose di mantenimento (1,5 mg/kg)	Peso corporeo (kg)	Dose totale (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=1,7 mL)
	35-39	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	

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

- TECVAYLI è compatibile con aghi per iniezione di acciaio inossidabile e siringhe di polipropilene e policarbonato.
- Sostituire l'ago di trasferimento con un ago per iniezioni di dimensioni adeguate.
- Ispezionare visivamente TECVAYLI per escludere la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione. Non usare la soluzione se appare di colore alterato, torbida o se contiene particelle estranee.
 - TECVAYLI è una soluzione iniettabile da incolore a giallo chiaro.

Somministrazione di TECVAYLI

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

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

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

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

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

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

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

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di teclistamab come monoterapia nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, che hanno ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti CD38, e nei quali si è verificata una progressione della malattia con l'ultima terapia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio 64007957MMY3001, uno studio di fase 3, randomizzato, che confronta teclistamab in associazione a daratumumab s.c. rispetto a daratumumab s.c., pomalidomide e desametasone (DPd) o daratumumab s.c., bortezomib e desametasone (DVd) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario.	Marzo 2028
Al fine di caratterizzare ulteriormente la durata della risposta e la sicurezza a lungo termine in soggetti con mieloma multiplo che hanno ricevuto ≥ 3 terapie precedenti, tra cui un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti CD38, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare la relazione finale dello studio 64007957MMY1001, uno studio di fase 1/2, condotto per la prima volta nell'uomo, in aperto, con dosi incrementali di teclistamab, un anticorpo bispecifico umanizzato diretto contro l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) e il cluster di differenziazione 3 (CD3), in soggetti con mieloma multiplo recidivato o refrattario.	Dicembre 2028

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TECVAYLI 10 mg/mL soluzione iniettabile
teclistamab

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

EU/1/22/1675/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

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

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 mg/3 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TECVAYLI 90 mg/mL soluzione iniettabile
teclistamab

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino, 153 mg/1,7 mL

Dose di mantenimento

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo per uso sottocutaneo.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

EU/1/22/1675/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

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

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

153 mg/1,7 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

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

teclistamab

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

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è TECVAYLI e a cosa serve

TECVAYLI è un medicinale oncologico che contiene il principio attivo "teclistamab" ed è utilizzato per il trattamento di pazienti adulti con un tipo di tumore del midollo osseo chiamato mieloma multiplo.

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

Come agisce TECVAYLI

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

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

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato TECVAYLI

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

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

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato TECVAYLI se ha avuto un ictus o crisi convulsive negli ultimi 6 mesi.

TECVAYLI e i vaccini

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

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

Esami e controlli

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

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

Faccia attenzione agli effetti indesiderati gravi.

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

- segni di una condizione nota come "sindrome da rilascio di citochine" (CRS). La sindrome da rilascio di citochine è una grave reazione immunitaria con sintomi quali febbre, brividi, nausea, mal di testa, battito del cuore accelerato, capogiri e difficoltà a respirare
- effetti sul sistema nervoso. I sintomi includono senso di confusione, ridotta vigilanza o difficoltà nello scrivere. Alcuni di questi possono essere segni di una grave reazione immunitaria nota come "sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie" (ICANS)
- segni e sintomi di un'infezione.

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

Bambini e adolescenti

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

Altri medicinali e TECVAYLI

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

Gravidanza e allattamento

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

Gravidanza - informazioni per le donne

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

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

Gravidanza - informazioni per gli uomini

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

Contracezione

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

Allattamento

Lei e il medico deciderete se il beneficio dell'allattamento al seno sia superiore al rischio per il bambino. Se lei e il medico decidete di interrompere l'assunzione del medicinale, lei non deve allattare al seno per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

TECVAYLI contiene sodio

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

3. Come viene somministrato TECVAYLI

Quantità somministrata

La dose di TECVAYLI verrà calcolata dal medico. La dose di TECVAYLI dipende dal peso corporeo. Le prime due dosi saranno inferiori.

TECVAYLI è somministrato come segue:

- riceverà 0,06 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo come prima dose
- riceverà 0,3 mg per chilogrammo di peso corporeo come seconda dose, da 2 a 7 giorni dopo
- riceverà poi una "dose di mantenimento" di 1,5 mg per chilogrammo di peso corporeo, da 2 a 7 giorni dopo la seconda dose
- continuerà poi a ricevere una "dose di mantenimento" una volta alla settimana fino a quando riceverà beneficio dal trattamento con TECVAYLI.

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

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

Come viene somministrato il medicinale

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

Altri medicinali somministrati durante il trattamento con TECVAYLI

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

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

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

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

Se le viene somministrata una dose eccessiva di TECVAYLI

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

Se dimentica un appuntamento per ricevere TECVAYLI

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Effetti indesiderati gravi

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

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

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

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

- effetti sul sistema nervoso. Possono essere segni di una reazione immunitaria grave chiamata “sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie” (ICANS):
- alcuni dei sintomi sono:
 - sensazione di confusione
 - ridotta vigilanza
 - difficoltà nella scrittura

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

Altri effetti indesiderati

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

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

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

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

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare TECVAYLI

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

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

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

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene TECVAYLI

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

Descrizione dell'aspetto di TECVAYLI e contenuto della confezione

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Fabbricante

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

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +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: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

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

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

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

Regno Unito (Irlanda del Nord)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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

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

Altre fonti d'informazioni

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

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

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

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

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

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

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

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

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

Preparazione di TECVAYLI

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

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

	Peso corporeo (kg)	Dose totale (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=3 mL)
Dose incrementale 1 (0,06 mg/kg)	35-39	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

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

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

	Peso corporeo (kg)	Dose totale (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=3 mL)
Dose incrementale 2 (0,3 mg/kg)	35-39	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

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

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

Dose di mantenimento (1,5 mg/kg)	Peso corporeo (kg)	Dose totale (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=1,7 mL)
	35-39	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	

- Estrarre dal frigorifero (2 °C–8 °C) il flaconcino della concentrazione appropriata di TECVAYLI e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente (15 °C - 30 °C), per almeno 15 minuti. Non riscaldare TECVAYLI in alcun altro modo.
- Una volta raggiunta la temperatura ambiente, ruotare delicatamente il flaconcino per circa 10 secondi per miscelare. Non agitare.
- Aspirare il volume necessario per l'iniezione di TECVAYLI dal/i flaconcino/i in una siringa di dimensioni adeguate utilizzando un ago di trasferimento.
 - Il volume di ciascuna iniezione non deve superare 2,0 mL. Suddividere le dosi che richiedono più di 2,0 mL in parti uguali in diverse siringhe.
- TECVAYLI è compatibile con aghi di acciaio inossidabile e siringhe di polipropilene e policarbonato.
- Sostituire l'ago di trasferimento con un ago per iniezioni di dimensioni adeguate.
- Ispezionare visivamente TECVAYLI per escludere la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione. Non usare la soluzione se appare di colore alterato, torbida o se contiene particelle estranee.
 - TECVAYLI è una soluzione iniettabile da incolore a giallo chiaro.

Somministrazione di TECVAYLI

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

Tracciabilità

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

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).