

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

TECVAYLI 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning

TECVAYLI 90 mg/ml injektionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

TECVAYLI 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning

Et 3 ml hætteglas indeholder 30 mg teclistamab (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml injektionsvæske, opløsning

Et 1,7 ml hætteglas indeholder 153 mg teclistamab (90 mg/ml).

Teclistamab er et humaniseret immunglobulin G4-prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA) bispecifikt antistof rettet mod B-cellemodningsantigenet (BCMA) og CD3-receptorer, produceret i en pattedyrscellelinje (kinesisk hamster ovarie [CHO]) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).

Opløsningen er farveløs til lysegul med en pH-værdi på 5,2 og osmolaritet på ca. 296 mOsm/l (10 mg/ml injektionsvæske) og ca. 357 mOsm/l (90 mg/ml injektionsvæske).

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

TECVAYLI er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har fået mindst tre tidligere behandlinger, herunder med et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med TECVAYLI skal indledes og overvåges af læger med erfaring i behandling af myelomatose.

TECVAYLI skal administreres af en sundhedsperson med tilstrækkeligt uddannet medicinsk personale og passende medicinsk udstyr til at håndtere alvorlige reaktioner, herunder cytokin-release-syndrom (CRS) (se pkt. 4.4).

#### Dosering

Præmedicin skal administreres før hver dosis af TECVAYLI i *step-up*-doseringsplanen (se nedenfor).

TECVAYLI *step-up*-doseringsplanen må ikke administreres til patienter med aktiv infektion (se tabel 3 og pkt. 4.4).

### Anbefalet doseringsplan

Den anbefalede doseringsplan for TECVAYLI er angivet i tabel 1. De anbefalede doser af TECVAYLI er 1,5 mg/kg administreret ved subkutan (s.c.) injektion ugentligt, med forudgående *step-up*-doser på 0,06 mg/kg og 0,3 mg/kg. Hos patienter, der har komplet respons eller bedre i mindst 6 måneder, kan en reduceret doseringshyppighed på 1,5 mg/kg s.c. hver anden uge overvejes (se pkt. 5.1).

Behandling med TECVAYLI skal indledes i henhold til *step-up*-doseringsplanen i tabel 1 for at reducere forekomsten og sværhedsgraden af cytokin-release-syndrom. På grund af risikoen for cytokin-release-syndrom skal patienterne instrueres om at opholde sig i nærheden af en sundhedsinstitution og overvåges for tegn og symptomer dagligt i 48 timer efter administration af alle doserne i TECVAYLI *step-up*-doseringsplanen (se pkt. 4.4).

Manglende overholdelse af de anbefalede doser eller doseringsplanen ved påbegyndelse af behandling, eller genstart af behandling efter dosisforsinkelser, kan resultere i øget hyppighed og sværhedsgrad af bivirkninger relateret til virkningsmekanismen, især cytokin-release-syndrom (se pkt. 4.4).

**Tabel 1: TECVAYLI doseringsplan**

Doseringsplan	Dag	Dosis <sup>a</sup>	
<b>Alle patienter</b>			
<b>Step-up-doseringsplan<sup>b</sup></b>	Dag 1	<i>Step-up</i> -dosis 1	0,06 mg/kg s.c. enkeltdosis
	Dag 3 <sup>c</sup>	<i>Step-up</i> -dosis 2	0,3 mg/kg s.c. enkeltdosis
	Dag 5 <sup>d</sup>	Første vedligeholdelsesdosis	1,5 mg/kg s.c. enkeltdosis
<b>Ugentlig doseringsplan<sup>b</sup></b>	En uge efter første vedligeholdelsesdosis og derefter ugentligt <sup>e</sup>	Efterfølgende vedligeholdelsesdoser	1,5 mg/kg s.c. én gang om ugen
<b>Patienter med komplet respons eller bedre i mindst 6 måneder</b>			
<b>Doseringsplan, hver anden uge<sup>b</sup></b>	Overvej at reducere doseringshyppigheden til 1,5 mg/kg s.c. hver anden uge		

<sup>a</sup> Dosis er baseret på den faktiske kropsvægt og skal administreres subkutan.

<sup>b</sup> Se tabel 2 for anbefalinger vedrørende genstart af TECVAYLI efter dosisforsinkelser.

<sup>c</sup> *Step-up*-dosis 2 kan gives mellem to og syv dage efter *step-up*-dosis 1.

<sup>d</sup> Første vedligeholdelsesdosis kan gives mellem to og syv dage efter *step-up*-dosis 2. Dette er den første fulde vedligeholdelsesdosis (1,5 mg/kg).

<sup>e</sup> Der skal være mindst fem dage mellem ugentlige vedligeholdelsesdoser.

### Behandlingsvarighed

Patienterne skal behandles med TECVAYLI indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

### Præmedicin

Følgende præmedicin skal administreres 1 til 3 timer før hver dosis i TECVAYLI *step-up*-doseringsplanen (se tabel 1) for at reducere risikoen for cytokin-release-syndrom (se pkt. 4.4 og 4.8).

- Kortikosteroid (oral eller intravenøs dexamethason 16 mg).
- Antihistamin (oral eller intravenøs diphenhydramin 50 mg eller tilsvarende).
- Antipyretika (oral eller intravenøs acetaminophen 650 til 1 000 mg eller tilsvarende).

Administration af præmedicin kan desuden være påkrævet før administration af efterfølgende doser af TECVAYLI til følgende patienter:

- Patienter, der gentager doser i TECVAYLI *step-up*-doseringsplanen på grund af dosisforsinkelser (tabel 2), eller
- Patienter, der oplevede CRS efter den forudgående dosis (tabel 3).

#### *Forebyggelse af reaktivering af herpes zoster*

Inden behandling med TECVAYLI påbegyndes, skal antiviral profylakse overvejes til forebyggelse af reaktivering af herpes zoster-virus i henhold til lokale institutionelle retningslinjer.

#### Genstart af TECVAYLI efter dosisforsinkelse

Hvis en dosis af TECVAYLI forsinkes, skal behandlingen genstartes som anbefalet i tabel 2, og TECVAYLI genoptages i overensstemmelse med doseringsplanen (se tabel 1). Præmedicin skal administreres som angivet i tabel 2. Patienterne skal overvåges i overensstemmelse hermed (se pkt. 4.2).

**Tabel 2: Anbefalinger til genstart af TECVAYLI efter dosisforsinkelser**

Sidste administrerede dosis	Varighed af forsinkelse fra den sidste administrerede dosis	Handling
<i>Step-up</i> -dosis 1	Mere end 7 dage	Genstart TECVAYLI <i>step-up</i> -doseringsplanen med <i>step-up</i> -dosis 1 (0,06 mg/kg) <sup>a</sup> .
<i>Step-up</i> -dosis 2	8 dage til 28 dage	Gentag <i>step-up</i> -dosis 2 (0,3 mg/kg) <sup>a</sup> , og fortsæt TECVAYLI <i>step-up</i> -doseringsplanen.
	Mere end 28 dage	Genstart TECVAYLI <i>step-up</i> -doseringsplanen med <i>step-up</i> -dosis 1 (0,06 mg/kg) <sup>a</sup> .
Alle vedligeholdelsesdoser	8 dage til 28 dage	Fortsæt TECVAYLI med sidste vedligeholdelsesdosis og -plan.
	Mere end 28 dage	Genstart TECVAYLI <i>step-up</i> -doseringsplanen med <i>step-up</i> -dosis 1 (0,06 mg/kg) <sup>a</sup> .

<sup>a</sup> Præmedicin skal administreres før en TECVAYLI-dosis, og patienterne skal overvåges i overensstemmelse hermed.

#### Dosisjustering

Behandling med TECVAYLI skal indledes i henhold til *step-up*-doseringsplanen i tabel 1.

Dosisreduktion af TECVAYLI frarådes.

Dosisforsinkelser kan være nødvendige for at håndtere toksicitet relateret til TECVAYLI (se pkt. 4.4). Anbefalinger til genstart af TECVAYLI efter dosisforsinkelser er angivet i tabel 2.

Anbefalede handlinger ved bivirkninger efter administration af TECVAYLI er anført i tabel 3.

**Tabel 3: Anbefalede handlinger ved bivirkninger efter administration af TECVAYLI**

Bivirkninger	Grad	Handlinger
Cytokin-release-syndrom <sup>a</sup> (se pkt. 4.4)	Grad 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatur <math>\geq 38</math> °C<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Udsæt behandling med TECVAYLI, indtil bivirkningen forsvinder.</li> <li>• Se tabel 4 for behandling af cytokin-release-syndrom.</li> <li>• Administrer præmedicin før den næste dosis af TECVAYLI.</li> </ul>
	Grad 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatur <math>\geq 38</math> °C<sup>b</sup> med enten:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypotension, der reagerer på væsker og ikke kræver vasopressorer, eller</li> <li>• iltbehov, der kræver nasalkateter med lavt flow<sup>c</sup> eller "blow-by"</li> </ul> </li> </ul> Grad 3 (varighed: mindre end 48 timer) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatur <math>\geq 38</math> °C<sup>b</sup> med enten:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypotension, der kræver én vasopressor med eller uden vasopressin, eller</li> <li>• iltbehov, der kræver nasalkateter med højt flow<sup>c</sup>, ansigtsmaske, iltmaske med pose eller Venturi-maske</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Udsæt behandling med TECVAYLI, indtil bivirkningen forsvinder.</li> <li>• Se tabel 4 for behandling af cytokin-release-syndrom.</li> <li>• Administrer præmedicin før den næste dosis af TECVAYLI.</li> <li>• Overvåg patienten dagligt i 48 timer efter næste dosis af TECVAYLI. Patienterne skal instrueres om at opholde sig i nærheden af en sundhedsinstitution, så længe den daglige overvågning foregår.</li> </ul>
	Grad 3 (tilbagevendende eller varighed: mere end 48 timer) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatur <math>\geq 38</math> °C<sup>b</sup> med enten:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypotension, der kræver én vasopressor med eller uden vasopressin, eller</li> <li>• iltbehov, der kræver nasalkateter med højt flow<sup>c</sup>, ansigtsmaske, iltmaske med pose eller Venturi-maske.</li> </ul> </li> </ul> Grad 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatur <math>\geq 38</math> °C<sup>b</sup> med enten:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypotension, der kræver flere vasopressorer (uden vasopressin), eller</li> <li>• iltbehov med positivt tryk (f.eks. kontinuerlig positivt luftvejstryk [CPAP], bilevel positivt luftvejstryk [BiPAP], intubation og mekanisk ventilation).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seponer behandling med TECVAYLI permanent.</li> <li>• Se tabel 4 for behandling af cytokin-release-syndrom.</li> </ul>

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) <sup>d</sup> (se pkt. 4.4)	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Udsæt behandling med TECVAYLI, indtil bivirkningen forsvinder.</li> <li>• Se tabel 5 for behandling af immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom</li> </ul>
	Grad 2 Grad 3 (første forekomst)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Udsæt behandling med TECVAYLI, indtil bivirkningen forsvinder.</li> <li>• Se tabel 5 for behandling af immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom</li> <li>• Overvåg patienten dagligt i 48 timer efter næste dosis af TECVAYLI. Patienterne skal instrueres om at opholde sig i nærheden af en sundhedsinstitution, så længe den daglige overvågning foregår.</li> </ul>
	Grad 3 (tilbagevendende) Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seponer behandling med TECVAYLI permanent.</li> <li>• Se tabel 5 for behandling af immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom</li> </ul>
Infektioner (se pkt. 4.4)	Alle grader	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TECVAYLI <i>step-up</i>-doseringsplan må ikke administreres til patienter med aktiv infektion. TECVAYLI <i>step-up</i>-doseringsplanen kan genoptages efter ophør af aktiv infektion.</li> </ul>
	Grad 3 Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Udsæt efterfølgende vedligeholdelsesdoser af TECVAYLI (dvs. doser administreret efter TECVAYLI <i>step-up</i>-doseringsplanen), indtil infektionen bedres til grad 2 eller derunder.</li> </ul>
Hæmatologiske toksiciteter (se pkt. 4.4 og 4.8)	Absolut neutrofilital mindre end $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Udsæt behandling med TECVAYLI, indtil det absolutte neutrofilital er <math>0,5 \times 10^9/l</math> eller højere.</li> </ul>
	Febril neutropeni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Udsæt behandling med TECVAYLI, indtil det absolutte neutrofilital er <math>1,0 \times 10^9/l</math> eller højere, og feberen forsvinder.</li> </ul>
	Hæmoglobin mindre end 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Udsæt behandling med TECVAYLI, indtil hæmoglobin er 8 g/dl eller højere.</li> </ul>

	Trombocytaltal mindre end 25 000/ $\mu$ l  Trombocytaltal mellem 25 000/ $\mu$ l og 50 000/ $\mu$ l med blødning	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Udsæt behandling med TECVAYLI, indtil trombocytaltallet er 25 000/<math>\mu</math>l eller højere, og der ikke er nogen tegn på blødning.</li> </ul>
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8) <sup>e</sup>	Grad 3 Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Udsæt behandling med TECVAYLI, indtil bivirkningen bedres til grad 2 eller derunder.</li> </ul>

<sup>a</sup> Baseret på ASTCT-klassificering for CRS (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) (Lee et al 2019).

<sup>b</sup> Tilskrevet CRS. Feber er muligvis ikke altid til stede samtidig med hypotension eller hypoxi, da den kan maskeres af interventioner såsom antipyretika eller anticytokinbehandling (f.eks. tocilizumab eller kortikosteroider).

<sup>c</sup> Nasalkateter med lavt flow er  $\leq 6$  l/min, og nasalkateter med højt flow er  $> 6$  l/min.

<sup>d</sup> Baseret på ASTCT-klassificering for ICANS.

<sup>e</sup> Baseret NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria), version 4.03.

## Særlige populationer

### *Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende TECVAYLI hos den pædiatriske population til behandling af myelomatose.

### *Ældre (65 år og derover)*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

## Administration

TECVAYLI er kun til subkutan injektion.

For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

## Cytokin-release-syndrom (CRS)

Cytokin-release-syndrom, inklusive livstruende eller letale reaktioner, kan forekomme hos patienter der får TECVAYLI.

Kliniske tegn og symptomer på CRS kan omfatte, men er ikke begrænset til, feber, hypoxi, kulderystelser, hypotension, takykardi, hovedpine og forhøjede leverenzzymer. Potentielt livstruende komplikationer af CRS kan omfatte hjertedysfunktion, respiratorisk distress-syndrom hos voksne, neurologisk toksicitet, nyre- og/eller leversvigt og dissemineret intravaskulær koagulation (DIC).

Behandling med TECVAYLI skal indledes i henhold til *step-up*-doseringsplanen for at reducere risikoen for CRS. Præmedicin (kortikosteroider, antihistamin og antipyretika) skal administreres før hver dosis i TECVAYLI *step-up*-doseringsplanen for at reducere risikoen for CRS (se pkt. 4.2).

Følgende patienter skal instrueres om at forblive i nærheden af en sundhedsinstitution og overvåges dagligt i 48 timer:

- Hvis patienten har modtaget en dosis i TECVAYLI *step-up*-doseringsplanen (for CRS).
- Hvis patienten har modtaget TECVAYLI efter at have oplevet CRS grad 2 eller højere.

Patienter, der oplever CRS efter deres tidligere dosis, skal have præmedicin før den næste dosis TECVAYLI.

Patienterne skal opfordres til at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer på CRS. Ved det første tegn på CRS skal patienterne straks udredes med henblik på indlæggelse. Understøttende behandling, tocilizumab og/eller kortikosteroider skal administreres baseret på sværhedsgrad som angivet i tabel 4 nedenfor. Brugen af myeloide vækstfaktorer, især granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF), kan forværre CRS-symptomerne og skal undgås under CRS. Behandling med TECVAYLI skal udsættes, indtil CRS forsvinder som angivet i tabel 3 (se pkt. 4.2).

### *Behandling af cytokin-release-syndrom*

CRS skal identificeres på basis af det kliniske billede. Patienterne skal udredes og behandles for andre årsager til feber, hypoxi og hypotension.

Hvis der er formodning om CRS, skal behandlingen med TECVAYLI udsættes, indtil bivirkningen er forsvundet (se tabel 3). CRS skal behandles i henhold til anbefalingerne i tabel 4. Understøttende behandling af CRS (herunder, men ikke begrænset til, antipyretika, intravenøs væskebehandling, vasopressorer, supplerende ilt osv.) skal administreres efter behov. Laboratorietest til overvågning af dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), hæmatologiske parametre samt lunge-, hjerte-, nyre- og leverfunktion skal overvejes.



**Tabel 4: Anbefalinger til behandling af cytokin-release-syndrom med tocilizumab og kortikosteroider**

Grad <sup>c</sup>	Symptomer	Tocilizumab <sup>a</sup>	Kortikosteroider <sup>b</sup>
Grad 1	Temperatur $\geq 38$ °C <sup>c</sup>	Kan overvejes	Ikke relevant
Grad 2	Temperatur $\geq 38$ °C <sup>c</sup> med enten: <ul style="list-style-type: none"> <li>hypotension, der reagerer på væsker og ikke kræver vasopressorer, eller</li> <li>iltbehov, der kræver nasalkateter med lavt flow<sup>d</sup> eller "blow-by"</li> </ul>	Administrer tocilizumab <sup>b</sup> 8 mg/kg intravenøst over 1 time (overstig ikke 800 mg).  Gentag tocilizumab hver 8. time efter behov, hvis der ikke er respons på intravenøs væskebehandling eller øget supplerende ilt.  Begræns til maksimalt 3 doser i en 24-timers periode – maksimalt 4 doser i alt.	Hvis der ikke ses forbedring indenfor 24 timer efter påbegyndelse af tocilizumab, administreres methylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to gange dagligt eller dexamethason 10 mg intravenøst hver 6. time.  Fortsæt anvendelsen af kortikosteroid, indtil hændelsen er grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter over 3 dage.
Grad 3	Temperatur $\geq 38$ °C <sup>c</sup> med enten: <ul style="list-style-type: none"> <li>hypotension, der kræver én vasopressor med eller uden vasopressin, eller</li> <li>iltbehov, der kræver nasalkateter med højt flow<sup>d</sup>, ansigtsmaske, iltmaske med pose eller Venturi-maske</li> </ul>	Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (overstig ikke 800 mg).  Gentag tocilizumab hver 8. time efter behov, hvis der ikke er respons på intravenøs væskebehandling eller øget supplerende ilt.  Begræns til maksimalt 3 doser i en 24-timers periode – maksimalt 4 doser i alt.	Hvis der ikke ses forbedring, administreres methylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to gange dagligt eller dexamethason 10 mg intravenøst hver 6. time.  Fortsæt anvendelsen af kortikosteroid, indtil hændelsen er grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter over 3 dage.
Grad 4	Temperatur $\geq 38$ °C <sup>c</sup> med enten: <ul style="list-style-type: none"> <li>hypotension, der kræver flere vasopressorer (uden vasopressin), eller</li> <li>iltbehov med positivt tryk (f.eks. kontinuerlig positivt luftvejstryk [CPAP], bilevel positivt luftvejstryk [BiPAP], intubation og mekanisk ventilation)</li> </ul>	Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (overstig ikke 800 mg).  Gentag tocilizumab hver 8. time efter behov, hvis der ikke er respons på intravenøs væskebehandling eller øget supplerende ilt.  Begræns til maksimalt 3 doser i en 24-timers periode – maksimalt 4 doser i alt.	Som ovenfor, eller administrer methylprednisolon 1 000 mg intravenøst hver dag i 3 dage efter lægens skøn.  Overvej alternative immunsuppressiva, hvis der ikke ses forbedring, eller hvis tilstanden forværres <sup>b</sup> .

- <sup>a</sup> Der henvises til ordinationsoplysningerne for tocilizumab for yderligere oplysninger.
- <sup>b</sup> CRS, der ikke reagerer, behandles i henhold til institutionelle retningslinjer.
- <sup>c</sup> Tilskrives CRS. Feber er ikke altid til stede samtidigt med hypotension eller hypoxi, da den kan være maskeret af interventioner såsom antipyretika eller anticytokinbehandling (f.eks. tocilizumab eller kortikosteroider).
- <sup>d</sup> Nasalkateter med lavt flow er  $\leq 6$  l/min, og nasalkateter med højt flow er  $> 6$  l/min.
- <sup>e</sup> Baseret på ASTCT-klassificering for CRS (Lee et al 2019).

### Neurologiske toksiciteter, herunder ICANS

Alvorlige eller livstruende neurologiske toksiciteter, herunder immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) forekom efter behandling med TECVAYLI.

Patienterne skal overvåges for tegn eller symptomer på neurologisk toksicitet under behandlingen og behandles omgående.

Patienterne skal opfordres til at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer på neurologisk toksicitet. Ved det første tegn på neurologisk toksicitet, inklusive ICANS, skal patienterne straks udredes og behandles baseret på sværhedsgrad. Patienter, der oplever ICANS grad 2 eller højere eller første forekomst af ICANS grad 3 med den tidligere dosis af TECVAYLI, skal instrueres om at forblive i nærheden af en sundhedsinstitution og overvåges for tegn og symptomer dagligt i 48 timer.

Ved ICANS og andre neurologiske toksiciteter skal behandlingen med TECVAYLI udsættes som angivet i tabel 3 (se pkt. 4.2).

På grund af risikoen for ICANS skal patienterne rådes til ikke at køre bil eller betjene tunge maskiner under TECVAYLI *step-up*-doseringsplanen og i 48 timer efter at have gennemført TECVAYLI *step-up*-doseringsplanen samt i tilfælde af ny debut af neurologiske symptomer (se pkt. 4.7).

#### *Behandling af neurologiske toksiciteter*

Ved det første tegn på neurologisk toksicitet, herunder ICANS, skal neurologisk udredning overvejes. Andre årsager til neurologiske symptomer skal udelukkes. TECVAYLI skal udsættes, indtil bivirkningen er forsvundet (se tabel 3). Der skal gives intensivbehandling og understøttende behandling ved svære eller livstruende neurologiske toksiciteter. Generel behandling af neurologisk toksicitet (f.eks. ICANS med eller uden samtidig CRS) er opsummeret i tabel 5.

**Tabel 5: Retningslinjer for behandling af immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)**

Grad	Symptomer <sup>a</sup>	Samtidigt CRS	Intet samtidigt CRS
Grad 1	ICE-score 7-9 <sup>b</sup>  Eller nedsat bevidsthedsniveau <sup>c</sup> : vågner spontant.	Behandling af CRS i henhold til tabel 4.	Overvåg de neurologiske symptomer, og overvej neurologisk konsultation og udredning efter lægens skøn.
		Overvåg de neurologiske symptomer, og overvej neurologisk konsultation og udredning efter lægens skøn.	
		Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.	

Grad 2	ICE-score 3-6 <sup>b</sup>  Eller nedsat bevidsthedsniveau <sup>c</sup> : vågner ved stemmer.	Administrer tocilizumab i henhold til tabel 4 til behandling af CRS. Hvis der ikke er forbedring efter påbegyndelse af tocilizumab, administreres dexamethason <sup>d</sup> 10 mg intravenøst hver 6. time, hvis der ikke allerede gives andre kortikosteroider. Fortsæt anvendelse af dexamethason indtil resolution til grad 1 eller mindre, og nedtrap derefter.	Administrer dexamethason <sup>d</sup> 10 mg intravenøst hver 6. time.  Fortsæt anvendelse af dexamethason indtil resolution til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter.
		Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Overvej neurologisk konsultation og andre specialister for yderligere udredning, efter behov.	
Grad 3	ICE-score 0-2 <sup>b</sup>  Eller nedsat bevidsthedsniveau <sup>c</sup> : vågner kun ved taktil stimulering, eller anfald <sup>c</sup> , enten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• enhver form for klinisk anfald, fokalt eller generaliseret, som hurtigt går over, eller</li> <li>• ikke-konvulsive krampeanfald på elektroencefalografi (EEG), som går over efter intervention, eller</li> </ul> forhøjet intrakranielt tryk: fokalt/lokalt ødem ved neuroscanning <sup>c</sup> .	Administrer tocilizumab i henhold til tabel 4 til behandling af CRS. Administrer desuden dexamethason <sup>d</sup> 10 mg intravenøst sammen med den første dosis af tocilizumab, og gentag dosis hver 6. time. Fortsæt anvendelse af dexamethason indtil resolution til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter.	Administrer dexamethason <sup>d</sup> 10 mg intravenøst hver 6. time.  Fortsæt anvendelse af dexamethason indtil resolution til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter.
		Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Overvej neurologisk konsultation og andre specialister for yderligere udredning, efter behov.	
Grad 4	ICE-score 0 <sup>b</sup>  Eller nedsat bevidsthedsniveau, enten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftige eller gentagne taktile stimuli for at vågne, eller</li> <li>• stupor eller koma, eller</li> </ul> anfald <sup>c</sup> , enten:	Administrer tocilizumab i henhold til tabel 4 til behandling af CRS.  Som ovenfor, eller overvej administration af methylprednisolon 1 000 mg intravenøst dagligt sammen med den første dosis af tocilizumab, og fortsæt methylprednisolon 1 000 mg intravenøst dagligt i 2 eller flere dage.	Som ovenfor, eller overvej administration af methylprednisolon 1 000 mg intravenøst dagligt i 3 dage. Ved forbedring behandles der som angivet ovenfor.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• livstruende langvarigt krampeanfald (&gt; 5 min), eller</li> <li>• gentagne kliniske eller elektriske anfald uden tilbagevenden til <i>baseline</i> mellem anfaldene, eller</li> </ul> <p>motoriske fund<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dyb fokal motorisk svækkelse såsom hemiparese eller paraparese, eller</li> </ul> <p>forhøjet ICP/cerebralt ødem<sup>c</sup>, med tegn/symptomer såsom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diffust cerebralt ødem ved neuroscanning, eller</li> <li>• decerebrerings- eller dekortikeringsstilling, eller</li> <li>• parese i kranienerve VI, eller</li> <li>• papilødem, eller</li> <li>• Cushings triade</li> </ul>	<p>Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Overvej neurologisk konsultation og andre specialister for yderligere udredning, efter behov. I tilfælde af forhøjet intrakranielt tryk/cerebralt ødem henvises til institutionelle retningslinjer for behandling.</p>
--	--	---

<sup>a</sup> Behandlingen fastlægges ud fra den mest alvorlige hændelse, som ikke kan tilskrives nogen anden årsag.

<sup>b</sup> Hvis patienten kan vækkes og er i stand til at gennemføre en vurdering af immuneffektorcelle-associeret encefalopati (ICE), skal følgende vurderes: **Orientering** (kender år, måned, by, hospital = 4 point), **navngivning** (navngiv 3 genstande, f.eks. peg på et ur, en kuglepen, en knap = 3 point), evne til at følge **kommandoer** (f.eks. "vis mig 2 fingre" eller "luk øjnene og ræk tunge") = 1 point), **skriveevne** (evnen til at skrive en standardsætning = 1 point) og **opmærksomhed** (tæl baglæns fra 100 i tiere = 1 point). Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke er i stand til at gennemføre en ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 point.

<sup>c</sup> Kan ikke tilskrives andre årsager.

<sup>d</sup> Alle referencer til administration af dexamethason er dexamethason eller tilsvarende.

## Infektioner

Der er indberettet alvorlige, livstruende eller letale infektioner hos patienter, som fik TECVAYLI (se pkt. 4.8). Nye eller reaktiverede virusinfektioner er forekommet under behandling med TECVAYLI. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er også forekommet under behandling med TECVAYLI.

Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på infektion inden og under behandling med TECVAYLI og behandles på passende vis. Profylaktiske antibiotika skal administreres i henhold til lokale institutionelle retningslinjer.

TECVAYLI *step-up*-doseringsplan må ikke administreres til patienter med aktiv infektion. For de efterfølgende doser skal behandling med TECVAYLI udsættes som angivet i tabel 3 (se pkt. 4.2).

## Reaktivering af hepatitis B-virus

Reaktivering af hepatitis B-virus kan forekomme hos patienter, som behandles med lægemidler rettet mod B-celler, og kan i visse tilfælde resultere i fulminant hepatitis, leversvigt og død.

Patienter med positiv HBV-serologi skal monitoreres for kliniske og laboratoriemæssige tegn på reaktivering af HBV under behandlingen med TECVAYLI og i mindst seks måneder efter seponering af behandlingen med TECVAYLI.

Hos patienter, som udvikler reaktivering af HBV, mens de er i behandling med TECVAYLI, skal behandlingen med TECVAYLI udsættes som angivet i tabel 3 og behandling ske efter lokale institutionelle retningslinjer (se pkt. 4.2).

#### Hypogammaglobulinæmi

Der er indberettet hypogammaglobulinæmi hos patienter, som fik TECVAYLI (se pkt. 4.8).

Immunglobulinniveauerne skal overvåges under behandling med TECVAYLI. Der blev anvendt intravenøs eller subkutan immunglobulinbehandling til at behandle hypogammaglobulinæmi hos 39 % af patienterne. Patienterne skal behandles i overensstemmelse med lokale institutionelle retningslinjer, herunder infektionsforholdsregler, antibiotikaproylakse eller antiviral profylakse og administration af immunglobulinerstatning.

#### Vacciner

Immunrespons på vacciner kan være nedsat under behandling med TECVAYLI.

Sikkerheden ved immunisering med levende virale vacciner under eller efter behandling med TECVAYLI er ikke blevet undersøgt. Vaccination med levende virale vacciner frarådes i mindst 4 uger før behandlingsstart, under behandlingen og i mindst 4 uger efter behandlingen.

#### Neutropeni

Der er indberettet neutropeni og febril neutropeni hos patienter, som fik TECVAYLI (se pkt. 4.8).

Komplet blodbillede skal overvåges ved *baseline* og periodisk under behandlingen. Der skal gives understøttende behandling i henhold til lokale institutionelle retningslinjer.

Patienter med neutropeni skal overvåges for tegn på infektion.

Behandling med TECVAYLI skal udsættes som angivet i tabel 3 (se pkt. 4.2).

#### Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med TECVAYLI.

Den indledende frigivelse af cytokiner forbundet med opstart af TECVAYLI-behandling kan undertrykke CYP450-enzymet. Den højeste risiko for interaktion forventes at være fra påbegyndelse af TECVAYLI *step-up*-doseringsplanen og op til 7 dage efter den første vedligeholdelsesdosis eller under en CRS-hændelse. I løbet af denne periode skal toksicitet eller lægemiddelkoncentrationer (f.eks. ciclosporin) overvåges hos patienter, som samtidig får CYP450-substrater med et snævert terapeutisk indeks. Dosis af de samtidige lægemidler skal justeres efter behov.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Graviditetsstatus for kvinder i den fertile alder skal verificeres, inden behandling med TECVAYLI påbegyndes.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med TECVAYLI og i fem måneder efter den sidste dosis. I kliniske studier brugte mandlige patienter med en kvindelig partner i den fertile alder sikker kontraception under behandlingen og i tre måneder efter den sidste dosis teclistamab.

### Graviditet

Der er ingen tilgængelige data fra anvendelse af teclistamab til gravide kvinder eller data fra dyreforsøg til at vurdere risikoen ved teclistamab under graviditet. Humant IgG vides at passere placenta efter første trimester. Teclistamab, et humaniseret IgG4-baseret antistof, kan derfor potentielt blive overført fra moderen til fosteret i udvikling. TECVAYLI bør ikke anvendes til gravide kvinder. TECVAYLI er forbundet med hypogammaglobulinæmi, og derfor skal det overvejes at vurdere immunglobulinniveauerne hos nyfødte af mødre behandlet med TECVAYLI.

### Amning

Det er ukendt, om teclistamab udskilles i human eller animalsk mælk, påvirker det ammede barn eller påvirker mælkeproduktionen. På grund af potentialet for alvorlige bivirkninger hos ammede spædbørn fra TECVAYLI skal patienterne rådes til ikke at amme under behandling med TECVAYLI og i mindst fem måneder efter den sidste dosis.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende teclistamabs indvirkning på fertiliteten. Teclistamabs indvirkning på hanners og hunners fertilitet er ikke blevet evalueret i dyreforsøg.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

TECVAYLI påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

På grund af risikoen for ICANS er patienter, der får TECVAYLI, i fare for nedsat bevidsthedsniveau (se pkt. 4.8). Patienterne skal instrueres om at undgå at køre bil og betjene tunge eller potentielt farlige maskiner under og i 48 timer efter at have gennemført TECVAYLI *step-up*-doseringsplanen samt i tilfælde af ny indtræden af neurologiske symptomer (tabel 1) (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

## 4.8 Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger uanset grad hos patienter var hypogammaglobulinæmi (75 %), cytokin-release-syndrom (72 %), neutropeni (71 %), anæmi (55 %), muskuloskeletale smerter (52 %), træthed (41 %), trombocytopeni (40 %), reaktion på injektionsstedet (38 %), infektion i de øvre luftveje (37 %), lymfopeni (35 %), diarré (28 %), pneumoni (28 %), kvalme (27 %), pyreksi (27 %), hovedpine (24 %), hoste (24 %), obstipation (21 %) og smerter (21 %).

Der blev indberettet alvorlige bivirkninger hos 65 % af de patienter, der fik TECVAYLI, herunder pneumoni (16 %), covid-19 (15 %), cytokin-release-syndrom (8 %), sepsis (7 %), pyreksi (5 %), muskuloskeletale smerter (5 %), akut nyreskade (4,8 %), diarré (3,0 %), cellulitis (2,4 %), hypoxi (2,4 %), febril neutropeni (2,4 %) og encefalopati (2,4 %).

## Liste over bivirkninger i tabelform

Sikkerhedsdataene for TECVAYLI blev evalueret i MajesTEC-1, som omfattede 165 voksne patienter med myelomatose, der modtog det anbefalede doseringsregimen for TECVAYLI som monoterapi. Median varighed af TECVAYLI-behandlingen var 8,5 (interval: 0,2 til 24,4) måneder.

Tabel 6 opsummerer rapporterede bivirkninger hos patienter, der fik TECVAYLI. Sikkerhedsdataene for TECVAYLI blev også evalueret i hele den behandlede population (N = 302), uden at der blev identificeret yderligere bivirkninger.

De bivirkninger, der er observeret i kliniske studier, er anført nedenfor efter hyppighed. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter alvorsgrad. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 6: Bivirkninger hos patienter med myelomatose behandlet med TECVAYLI i MajesTEC-1 ved den anbefalede dosis for monoterapi**

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed (Alle grader)	N = 165	
			n (%)	
			Enhver grad	Grad 3 eller 4
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni <sup>1</sup>	Meget almindelig	46 (28 %)	32 (19 %)
	Sepsis <sup>2</sup>	Almindelig	13 (7,9 %)	11 (6,7 %)
	Covid-19 <sup>3</sup>	Meget almindelig	30 (18 %)	20 (12 %)
	Infektion i de øvre luftveje <sup>4</sup>	Meget almindelig	61 (37 %)	4 (2,4 %)
	Cellulitis	Almindelig	7 (4,2 %)	5 (3,0 %)
Blod og lymfesystem	Neutropeni	Meget almindelig	117 (71 %)	106 (64 %)
	Febril neutropeni	Almindelig	6 (3,6 %)	5 (3,0 %)
	Trombocytopeni	Meget almindelig	66 (40 %)	35 (21 %)
	Lymfopeni	Meget almindelig	57 (35 %)	54 (33 %)
	Anæmi <sup>5</sup>	Meget almindelig	90 (55 %)	61 (37 %)
	Leukopeni	Meget almindelig	29 (18 %)	12 (7,3 %)
	Hypofibrinogenæmi	Almindelig	16 (9,7 %)	2 (1,2 %)
Immunsystemet	Cytokin-release-syndrom	Meget almindelig	119 (72 %)	1 (0,6 %)
	Hypogammaglobulinæmi <sup>6</sup>	Meget almindelig	123 (75 %)	3 (1,8 %)

<b>Metabolisme og ernæring</b>	Hyperamylasæmi	Almindelig	6 (3,6 %)	4 (2,4 %)
	Hyperkaliæmi	Almindelig	8 (4,8 %)	2 (1,2 %)
	Hypercalcæmi	Meget almindelig	19 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hyponatriæmi	Almindelig	13 (7,9 %)	8 (4,8 %)
	Hypokaliæmi	Meget almindelig	23 (14 %)	8 (4,8 %)
	Hypokalcæmi	Almindelig	12 (7,3 %)	0
	Hypofosfatæmi	Meget almindelig	20 (12 %)	10 (6,1 %)
	Hypoalbuminæmi	Almindelig	4 (2,4 %)	1 (0,6 %)
	Hypomagnesiaæmi	Meget almindelig	22 (13 %)	0
	Nedsat appetit	Meget almindelig	20 (12 %)	1 (0,6 %)
<b>Nervesystemet</b>	Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitets-syndrom	Almindelig	5 (3,0 %)	0
	Encefalopati <sup>7</sup>	Almindelig	16 (9,7 %)	0
	Perifer neuropati <sup>8</sup>	Meget almindelig	26 (16 %)	1 (0,6 %)
	Hovedpine	Meget almindelig	39 (24 %)	1 (0,6 %)
<b>Vaskulære sygdomme</b>	Hæmoragi <sup>9</sup>	Meget almindelig	20 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hypertension <sup>10</sup>	Meget almindelig	21 (13 %)	9 (5,5 %)
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Hypoxi	Almindelig	16 (9,7 %)	6 (3,6 %)
	Dyspnø <sup>11</sup>	Meget almindelig	22 (13 %)	3 (1,8 %)
	Hoste <sup>12</sup>	Meget almindelig	39 (24 %)	0
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Diarré	Meget almindelig	47 (28 %)	6 (3,6 %)
	Opkastning	Meget almindelig	21 (13 %)	1 (0,6 %)
	Kvalme	Meget almindelig	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Obstipation	Meget almindelig	34 (21 %)	0
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Muskuloskeletale smerter <sup>13</sup>	Meget almindelig	85 (52 %)	14 (8,5 %)
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Pyreksi	Meget almindelig	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Reaktion på injektionsstedet <sup>14</sup>	Meget almindelig	62 (38 %)	1 (0,6 %)
	Smerter <sup>15</sup>	Meget almindelig	34 (21 %)	3 (1,8 %)
	Ødem <sup>16</sup>	Meget almindelig	23 (14 %)	0
	Træthed <sup>17</sup>	Meget almindelig	67 (41 %)	5 (3,0 %)



<b>Undersøgelser</b>	Forhøjet kreatinin i blodet	Almindelig	9 (5,5 %)	0
	Forhøjede transaminaser <sup>18</sup>	Almindelig	16 (9,7 %)	4 (2,4 %)
	Forhøjet lipase	Almindelig	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)
	Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Meget almindelig	18 (11 %)	3 (1,8 %)
	Forhøjet gamma-glutamyltransferase	Almindelig	16 (9,7 %)	5 (3,0 %)
	Forlænget aktiveret partiel tromboplastintid	Almindelig	13 (7,9 %)	2 (1,2 %)
	Forhøjet international normaliseret ratio	Almindelig	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)

#### Bivirkningerne er indberettet ved brug af MedDRA version 24.0

Bemærk: Outputtet inkluderer diagnosen CRS og ICANS; symptomerne på CRS eller ICANS er ikke medtaget.

- <sup>1</sup> Pneumoni omfatter pneumoni forårsaget af Enterobacter, infektion i de nedre luftveje, viral infektion i de nedre luftveje, pneumoni forårsaget af metapneumovirus, pneumoni forårsaget af Pneumocystis jirovecii, pneumoni, adenoviruspneumoni, bakteriel pneumoni, pneumoni forårsaget af Klebsiella, pneumoni forårsaget af Moraxella, pneumokokpneumoni, pneumoni forårsaget af Pseudomonas, pneumoni forårsaget af respiratorisk syncytialvirus, stafylokokpneumoni og viral pneumoni.
- <sup>2</sup> Sepsis omfatter bakteræmi, meningokoksepsis, neutropen sepsis, bakteræmi forårsaget af Pseudomonas, sepsis forårsaget af Pseudomonas, sepsis og stafylokokbakteræmi.
- <sup>3</sup> Covid-19 inkluderer asymptomatisk covid-19 og covid-19.
- <sup>4</sup> Infektion i de øvre luftveje omfatter bronkitis, nasofaryngitis, faryngitis, luftvejsinfektion, bakteriel luftvejsinfektion, rinitis, rinovirusinfektion, sinusitis, trakeitis, infektion i de øvre luftveje og virusinfektion i de øvre luftveje.
- <sup>5</sup> Anæmi omfatter anæmi, jernmangel og jernmangelanæmi.
- <sup>6</sup> Hypogammaglobulinæmi omfatter patienter med bivirkninger i form af hypogammaglobulinæmi, hypoglobulinæmi, nedsatte immunglobuliner og/eller patienter med laboratorie-IgG-niveauer under 500 mg/dl efter behandling med teclistamab.
- <sup>7</sup> Encefalopati omfatter konfusionstilstand, nedsat bevidsthedsniveau, letargi, hukommelsessvækkelse og døsigheid.
- <sup>8</sup> Perifer neuropati omfatter dysæstesi, hypæstesi, oral hypæstesi, neuralgi, paræstesi, oral paræstesi, perifer sensorisk neuropati og iskias.
- <sup>9</sup> Blødning omfatter konjunktival blødning, epistaxis, hæmatom, hæmaturi, hæmoperitoneum, hæmorrhoidal blødning, lavere gastrointestinal blødning, melæna, blødning fra munden og subduralt hæmatom.
- <sup>10</sup> Hypertension omfatter essentiel hypertension og hypertension.
- <sup>11</sup> Dyspnø omfatter akut respirationssvigt, dyspnø og anstrengelsesdyspnø.
- <sup>12</sup> Hoste omfatter allergisk hoste, hoste, produktiv hoste og hostesyndrom i de øvre luftveje.
- <sup>13</sup> Muskuloskeletale smerter omfatter artralgi, rygsmerter, knoglesmerter, muskuloskeletale brystmerter, muskuloskeletale smerter, myalgi, nakkesmerter og smerter i en ekstremitet.
- <sup>14</sup> Reaktion på injektionsstedet omfatter blå mærker på injektionsstedet, cellulitis på injektionsstedet, ubehag på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, hæmatom på injektionsstedet, induration på injektionsstedet, inflammation på injektionsstedet, ødem på injektionsstedet, kløe på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet og hævelse på injektionsstedet.
- <sup>15</sup> Smerter omfatter øresmerter, flanksmerter, lyskesmerter, ikke-kardiale brystmerter, orofaryngeale smerter, smerter, kæbesmerter, tandpine og tumorsmerter.
- <sup>16</sup> Ødem omfatter ansigtsødem, hypervolæmi, perifert ødem og perifer hævelse.
- <sup>17</sup> Træthed omfatter asteni, træthed og utilpashed.
- <sup>18</sup> Forhøjede transaminaser omfatter forhøjet alaninaminotransferase og forhøjet aspartataminotransferase.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Cytokin-release-syndrom*

I MajesTEC-1 (N = 165) blev der indberettet CRS hos 72 % af patienterne efter behandling med TECVAYLI. En tredjedel (33 %) af patienterne oplevede mere end én CRS-hændelse. De fleste patienter oplevede CRS efter *step-up*-dosis 1 (44 %), *step-up*-dosis 2 (35 %) eller den indledende vedligeholdelsesdosis (24 %). Mindre end 3 % af patienterne udviklede den første forekomst af CRS efter de efterfølgende doser af TECVAYLI. CRS-hændelserne var grad 1 (50 %) og grad 2 (21 %) eller grad 3 (0,6 %). Mediantiden til debut af CRS var 2 (interval: 1 til 6) dage efter den seneste dosis, med en median varighed på 2 (interval: 1 til 9) dage.

De hyppigste tegn og symptomer forbundet med CRS var feber (72 %), hypoxi (13 %), kulderystelser (12 %), hypotension (12 %), sinustakykardi (7 %), hovedpine (7 %) og forhøjede leverenzymmer (forhøjelse af aspartataminotransferase og alaninaminotransferase) (3,6 % hver).

I MajesTEC-1 blev tocilizumab, kortikosteroider og tocilizumab i kombination med kortikosteroider brugt til at behandle CRS i henholdsvis 32 %, 11 % og 3 % af CRS-hændelserne.

#### *Neurologiske toksiciteter, herunder ICANS*

I MajesTEC-1 (N = 165) blev der indberettet hændelser med neurologiske toksiciteter hos 15 % af de patienter, der fik TECVAYLI. Hændelserne med neurologiske toksiciteter var grad 1 (8,5 %), grad 2 (5,5 %) eller grad 4 (< 1 %). Den hyppigst rapporterede hændelse med neurologisk toksicitet var hovedpine (8 %).

ICANS, herunder grad 3 og derover, blev rapporteret i kliniske forsøg og ved brug efter markedsføring. Den hyppigste kliniske manifestation af ICANS var konfusionstilstand, nedsat bevidsthedsniveau, desorientering, dysgrafi, afasi, apraksi og dødsighed. Neurologisk toksicitet kan debutere samtidigt med CRS, efter resolution af CRS eller i fravær af CRS. Den observerede tid til debut af ICANS varierede fra 0 til 21 dage efter den seneste dosis.

#### Immunogenicitet

Patienter, der blev behandlet med subkutan teclistamab som monoterapi (N = 238) i MajesTEC-1, blev evalueret for antistoffer mod teclistamab ved hjælp af en elektrokemiluminescens-baseret immunanalyse. Én forsøgsperson (0,4 %) udviklede neutraliserende antistoffer mod teclistamab med lav titer.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

#### Symptomer og tegn

Den maksimalt tolererede dosis af teclistamab er ikke blevet bestemt. I kliniske studier er der blevet administreret doser på op til 6 mg/kg.

#### Behandling

I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn og symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal iværksættes øjeblikkeligt.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, ATC-kode: L01FX24

#### Virkningsmekanisme

Teclistamab er et IgG4-PAA bispecifikt antistof i fuld størrelse, der er rettet mod CD3-receptoren udtrykt på overfladen af T-celler og B-cellemodningsantigenet (BCMA), som udtrykkes på overfladen

af maligne myelomatose B-linjeceller, såvel som plasmaceller og modne B-celler. Med sine dobbelte bindingssteder er teclistamab i stand til at trække CD3<sup>+</sup> T-celler tæt på BCMA<sup>+</sup>-celler, hvilket resulterer i T-celle aktivering og efterfølgende lysis og død af BCMA<sup>+</sup>-celler, som medieres af udskilt perforin og forskellige granzymmer lagret i de sekretoriske vesikler af cytotoxiske T-celler. Denne virkning opstår uden involvering af T-celle receptorspecificitet eller afhængighed af MHC (major histocompatibility complex) klasse I-molekyler på overfladen af antigenpræsenterende celler.

#### Farmakodynamisk virkning

Inden for den første behandlingsmåned blev der observeret aktivering af T-celler, omfordeling af T-celler, reduktion af B-celler og induktion af cytokiner i serum.

Inden for en måned efter behandling med teclistamab havde størstedelen af responderne reduktion i opløselig BCMA, og en større reduktion i opløselig BCMA blev observeret hos forsøgspersoner med dybere respons på teclistamab.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Virkingen af TECVAYLI som monoterapi blev evalueret hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose i et enkeltarmet, åbent fase 1/2-multicenterstudie (MajesTEC-1). Studiet omfattede patienter, som tidligere havde modtaget mindst tre tidligere behandlinger, herunder en proteasomhæmmer, et immunmodulerende middel og et anti-CD38 monoklonalt antistof. Studiet udelukkede patienter, der havde oplevet stroke eller krampeanfald inden for de seneste 6 måneder, og patienter med Eastern Cooperative Oncology Group Performance score (ECOG PS)  $\geq$  2, plasmacelleleukæmi, kendt aktiv CNS involvering, eller som udviste kliniske tegn på meningeal involvering af myelomatose eller aktiv eller dokumenteret autoimmun sygdom i anamnesen, med undtagelse af vitiligo, type 1-diabetes og tidligere autoimmun thyroiditis.

Patienterne fik indledningsvist *step-up*-doser på 0,06 mg/kg og 0,3 mg/kg TECVAYLI administreret subkutant, efterfulgt af vedligeholdelsesdosis af TECVAYLI 1,5 mg/kg, administreret subkutant en gang om ugen derefter indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Hos patienter med komplet respons (CR) eller bedre i mindst 6 måneder kunne doseringshyppigheden reduceres til 1,5 mg/kg subkutant hver anden uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (se pkt. 4.2). Median varigheden mellem *step-up*-dosis 1 og *step-up*-dosis 2 var 2,9 (interval: 2-7) dage. Median varigheden mellem *step-up*-dosis 2 og indledende vedligeholdelsesdosis var 3,1 (interval: 2-9) dage. Patienterne blev indlagt til overvågning i mindst 48 timer efter administration af hver dosis i TECVAYLI *step-up*-doseringsplanen.

Virkningspopulationen omfattede 165 patienter. Medianalderen var 64 (interval: 33-84) år med 15 % af forsøgspersonerne  $\geq$  75 år; 58 % var mænd; 81 % var hvide, 13 % var sorte, 2 % var asiatiske. Det internationale stadieinddelingssystem (ISS) ved studiestart var 52 % i stadie I, 35 % i stadie II og 12 % i stadie III. Højrisiko cytogenetik (tilstedeværelse af del(17p), t(4;14) eller t(14;16)) var til stede hos 26 % af patienterne. Sytten procent af patienterne havde ekstramedullære plasmocytomer.

Median tiden fra den første diagnose af myelomatose til studiedeltagelse var 6 (interval: 0,8-22,7) år. Median antallet af tidligere behandlinger var 5 (interval: 2-14), hvor 23 % af patienterne havde modtaget 3 tidligere behandlinger. Toogfirs procent af patienterne havde tidligere modtaget autolog stamcelletransplantation, og 4,8 % af patienterne havde tidligere modtaget allogene transplantation. Otteoghalvfjerds procent af patienterne var *triple-class*-refraktære (refraktære over for en proteasomhæmmer, et immunmodulerende middel og et anti-CD38 monoklonalt antistof).

Virkningsresultaterne var baseret på samlet responsrate som bestemt af vurderingen fra IRC (Independent Review Committee) ved hjælp af IMWG 2016-kriterierne (International Myeloma Working Group) (se tabel 7).

**Tabel 7: Virkningsresultater fra MajesTEC-1**

	<b>Alle behandlede (N = 165)</b>
<b>Samlet responsrate (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n (%)</b>	104 (63,0 %)
95 % CI (%)	(55,2 %; 70,4 %)
Stringent komplet respons (sCR)	54 (32,7 %)
Komplet respons (CR)	11 (6,7 %)
Meget godt delvist respons (VGPR)	32 (19,4 %)
Delvist respons (PR)	7 (4,2 %)
<b>Varighed af respons (DOR) (måneder):</b>	
Antal respondenter	104
DOR (måneder): Median (95 % CI)	18,4 (14,9; NE) <sup>1</sup>
<b>Tid til første respons (måneder)</b>	
Antal respondenter	104
Median	1,2
Interval	(0,2; 5,5)
<b>MRD-negativitetsrate<sup>2</sup> hos alle behandlede patienter, n (%)</b> <b>[N = 165]</b>	44 (26,7 %)
95 % CI (%)	(20,1 %; 34,1 %)
<b>MRD-negativitetsrate<sup>2,3</sup> hos patienter, der opnåede CR eller sCR, n (%) [N = 65]</b>	30 (46,2 %)
95 % CI (%)	(33,7 %, 59,0 %)

<sup>1</sup> NE = ikke estimerbar

<sup>2</sup> MRD-negativitetsraten er defineret som andelen af deltagere, der opnåede negativ MRD-status (ved  $10^{-5}$ ) på et hvilket som helst tidspunkt efter indledende dosis og før progressiv sygdom (PD) eller efterfølgende anti-myelombehandling.

<sup>3</sup> Kun MRD-vurderinger ( $10^{-5}$  testtærskel) inden for 3 måneder efter opnåelse af CR/sCR indtil død/progression/efterfølgende behandling (eksklusiv) er taget i betragtning.

Median opfølgning efter ændring af planen var 12,6 (interval: 1,0 til 24,7) måneder for patienter, der skiftede til 1,5 mg/kg subkutant hver anden uge.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med TECVAYLI i alle undergrupper af den pædiatriske population ved myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Teclistamab udviste tilnærmelsesvis dosisproportional farmakokinetik efter subkutan administration indenfor et dosisområde på 0,08 mg/kg til 3 mg/kg (0,05 til 2,0 gange den anbefalede dosis). Halvfems procent af *steady state*-eksponeringen blev opnået efter 12 ugentlige vedligeholdelsesdoser. Det gennemsnitlige akkumuleringsforhold mellem den første og den 13. ugentlige vedligeholdelsesdosis af teclistamab 1,5 mg/kg var 4,2 gange for  $C_{max}$ , 4,1 gange for  $C_{trough}$  og 5,3 gange for  $AUC_{tau}$ .

$C_{max}$ ,  $C_{trough}$  og  $AUC_{tau}$  for teclistamab er præsenteret i tabel 8.

**Tabel 8: Farmakokinetiske parametre for teclistamab for den 13. anbefalede ugentlige vedligeholdelsesdosis (1,5 mg/kg) hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose i MajesTEC-1**

Farmakokinetiske parametre	Teclistamab Geometrisk middelværdi (CV%)
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	23,8 (55 %)
$C_{\text{trough}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	21,1 (63 %)
$\text{AUC}_{\text{tau}}$ ( $\mu\text{g t/ml}$ )	3 838 (57 %)
$C_{\max}$ = maksimal observeret teclistamab-koncentration i serum; $C_{\text{trough}}$ = observeret teclistamab-koncentration i serum før næste dosis; CV = geometrisk variationskoefficient; $\text{AUC}_{\text{tau}}$ = arealet under koncentrations-tidskurven over det ugentlige doseringsinterval.	

### *Absorption*

Den gennemsnitlige biotilgængelighed af teclistamab var 72 % ved subkutan administration. Median  $T_{\max}$  (område) for teclistamab efter den første og den 13. ugentlige vedligeholdelsesdosis var henholdsvis 139 (19 til 168) timer og 72 (24 til 168) timer.

### *Fordeling*

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen var 5,63 l (29 % variationskoefficient (CV)).

### *Elimination*

Teclistamabs clearance falder over tid, med en middelværdi (CV%) for maksimal reduktion fra *baseline* til den 13. ugentlige vedligeholdelsesdosis på 40,8 % (56 %). Den geometriske middelværdi (CV%) for clearance er 0,472 l/dag (64 %) ved den 13. ugentlige vedligeholdelsesdosis. Patienter, som ophører med teclistamab efter den 13. ugentlige vedligeholdelsesdosis, forventes at have en 50 % reduktion fra  $C_{\max}$  i teclistamabkoncentration efter en medianperiode (5. til 95. percentil) på 15 (7 til 33) dage efter  $T_{\max}$  og en 97 % reduktion fra  $C_{\max}$  i teclistamabkoncentration efter en medianperiode på 69 (32 til 163) dage efter  $T_{\max}$ .

Den populationsfarmakokinetiske analyse (baseret på MajesTEC-1) viste, at opløseligt BCMA ikke påvirkede teclistamab-koncentrationerne i serum.

### Særlige populationer

TECVAYLI's farmakokinetik hos pædiatriske patienter i alderen 17 år eller yngre er ikke blevet undersøgt.

Resultaterne fra populationsfarmakokinetiske analyser indikerer, at alder (24 til 84 år) og køn ikke påvirker på teclistamabs farmakokinetik.

### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført formelle studier af TECVAYLI hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Resultaterne fra populationsfarmakokinetiske analyser indikerer, at let nedsat nyrefunktion ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR)} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) eller moderat nedsat nyrefunktion ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ikke signifikant påvirkede teclistamabs farmakokinetik. Der foreligger kun begrænsede data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion.

### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført formelle studier af TECVAYLI hos patienter med nedsat leverfunktion.

Resultaterne fra populationsfarmakokinetiske analyser indikerer, at let nedsat leverfunktion (total bilirubin > 1 til 1,5 gange den øvre normalgrænse (ULN) og enhver aspartataminotransferase (ASAT) eller total bilirubin ≤ ULN og ASAT > ULN) ikke signifikant påvirkede teclistamabs farmakokinetik. Der foreligger ingen data for patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Karcinogenicitet og mutagenicitet

Der er ikke udført dyreforsøg for at evaluere teclistamabs karcinogene eller genotoksiske potentiale.

#### Reproduktionstoksicitet og fertilitet

Der er ikke udført dyreforsøg for at evaluere teclistamabs potentielle virkninger på reproduktion eller fosterudvikling. I det 5 uger lange studie af toksicitet efter gentagne doser hos javamakakker var der ingen nævneværdige indvirkning på hanners og hunners forplantningsorganer ved doser op til 30 mg/kg/uge (ca. 22 gange den anbefalede maksimale humane dosis baseret på AUC-eksponering) administreret intravenøst i fem uger.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

EDTA dinatriumsaltdihydrat  
Iseddikesyre  
Polysorbat 20 (E432)  
Natriumacetattrihydrat  
Saccharose  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

#### Uåbnet hætteglas

2 år

#### Klargjort sprøjte

De klargjorte sprøjter skal administreres med det samme. Hvis øjeblikkelig administration ikke er mulig, må opbevaringstiden for den klargjorte sprøjte ikke overstige 20 timer ved 2 °C - 8 °C eller omgivende temperatur (15 °C - 30 °C). Skal kasseres efter 20 timer, hvis den ikke er blevet anvendt.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

3 ml injektionsvæske, opløsning i et hætteglas af type 1-glas med elastomerlukke og aluminiumsforsegling med flip-off-låg indeholdende 30 mg teclistamab (10 mg/ml)  
Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

1,7 ml injektionsvæske, opløsning i et hætteglas af type 1-glas med elastomerlukke og aluminiumsforsegling med flip-off-låg indeholdende 153 mg teclistamab (90 mg/ml).  
Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Det er meget vigtigt, at anvisningerne til klargøring og administration i dette punkt følges nøje for at minimere potentielle doseringsfejl med TECVAYLI 10 mg/ml og TECVAYLI 90 mg/ml hætteglas.

TECVAYLI må kun administreres som subkutan injektion. TECVAYLI må ikke administreres intravenøst.

TECVAYLI skal administreres af en sundhedsperson med tilstrækkelig medicinsk uddannelse, og passende medicinsk udstyr til at håndtere alvorlige reaktioner, herunder cytokin-release-syndrom (se pkt. 4.4).

TECVAYLI 10 mg/ml og TECVAYLI 90 mg/ml hætteglas er kun til engangsbrug.

TECVAYLI hætteglas i forskellige koncentrationer må ikke kombineres for at opnå vedligeholdelsesdosis.

Der skal anvendes aseptisk teknik til at klargøre og administrere TECVAYLI.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### *Klargøring af TECVAYLI*

- Bekræft den ordinerede dosis til hver injektion af TECVAYLI. For at minimere fejl skal de følgende tabeller anvendes til at klargøre injektionen af TECVAYLI.
  - Brug tabel 9 til at bestemme den samlede dosis, injektionsvolumenet og antallet af hætteglas, der skal bruges til *step-up*-dosis 1 med TECVAYLI 10 mg/ml hætteglas, baseret på patientens faktiske kropsvægt.

**Tabel 9: Injektionsvolumener af TECVAYLI (10 mg/ml) til *step-up*-dosis 1 (0,06 mg/kg)**

<b>Step-up-dosis 1 (0,06 mg/kg)</b>	<b>Legemsvægt (kg)</b>	<b>Samlet dosis (mg)</b>	<b>Injektionsvolumen (ml)</b>	<b>Antal hætteglas (1 hætteglas = 3 ml)</b>
	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

- Brug tabel 10 til at bestemme den samlede dosis, injektionsvolumenet og antallet af hætteglas, der skal bruges til *step-up*-dosis 2 med TECVAYLI 10 mg/ml hætteglas, baseret på patientens faktiske kropsvægt.

**Tabel 10: Injektionsvolumener af TECVAYLI (10 mg/ml) til *step-up*-dosis 2 (0,3 mg/kg)**

<b>Step-up-dosis 2 (0,3 mg/kg)</b>	<b>Legemsvægt (kg)</b>	<b>Samlet dosis (mg)</b>	<b>Injektionsvolumen (ml)</b>	<b>Antal hætteglas (1 hætteglas = 3 ml)</b>
	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

- Brug tabel 11 til at bestemme den samlede dosis, injektionsvolumenet og antallet af hætteglas, der skal bruges til vedligeholdelsesdosen med TECVAYLI 90 mg/ml hætteglas, baseret på patientens faktiske kropsvægt.

**Tabel 11: Injektionsvolumener af TECVAYLI (90 mg/ml) til vedligeholdelsesdosen (1,5 mg/kg)**

<b>Vedligeholdelsesdosis (1,5 mg/kg)</b>	<b>Legemsvægt (kg)</b>	<b>Samlet dosis (mg)</b>	<b>Injektionsvolumen (ml)</b>	<b>Antal hætteglas (1 hætteglas = 1,7 ml)</b>
	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

- Tag det relevante TECVAYLI-hætteglas ud af køleskabet (2 °C - 8 °C) og lad det nå den omgivende temperatur (15 °C - 30 °C), efter behov, i mindst 15 minutter. Undlad at opvarme TECVAYLI på nogen anden måde.
- Når hætteglasset har nået den omgivende temperatur, svinges det forsigtigt rundt i ca. 10 sekunder for at blande. Det må ikke omrystes.
- Træk det nødvendige injektionsvolumen af TECVAYLI op fra hætteglasset/hætteglassene i en passende størrelse sprøjte ved hjælp af en overføringskanyle.
  - Hvert injektionsvolumen må ikke overstige 2,0 ml. Fordel doser, der kræver mere end 2,0 ml, ligeligt i flere sprøjter.
- TECVAYLI er forlignelig med injektionskanyler i rustfrit stål og sprøjtemateriale af polypropylen og polycarbonat.
- Udskift overføringskanylen med en passende størrelse injektionskanyle
- Kontrollér TECVAYLI visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er synligt misfarvet, uigennemsigtig eller indeholder fremmedlegemer.
  - TECVAYLI injektionsvæske, opløsning er farveløs til lysegul.

#### *Administration af TECVAYLI*

- Injicer den påkrævede mængde TECVAYLI i det subkutane væv i maven (foretrukket injektionssted). Alternativt kan TECVAYLI injiceres i det subkutane væv andre steder (f.eks. i låret). Hvis der kræves flere injektioner, skal TECVAYLI injektionerne være mindst 2 cm fra hinanden.
- Injicer ikke i tatoveringer eller ar eller områder, hvor huden er rød, har blå mærker eller er øm, hård eller ikke intakt.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. august 2022

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSUR'er hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

### **• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

I hver af de medlemsstater, hvor TECVAYLI markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle patienter/alt sundhedspersonale, der forventes at bruge teclistamab, har adgang til/får udleveret et patientkort, som informerer og forklarer patienterne om risiciene ved CRS og neurologisk toksicitet, herunder ICANS. Patientkortet indeholder også en advarelsesmeddelelse til sundhedspersoner, der behandler patienten, om, at patienten får teclistamab.

Patientkortet vil indeholde følgende nøglemeddelelser:

- En beskrivelse af de vigtigste tegn og symptomer på CRS og neurologisk toksicitet, herunder ICANS
- En beskrivelse af, hvornår man skal søge akut opmærksomhed fra sundhedsplejersken eller søge akut hjælp, hvis tegn og symptomer på CRS eller neurologisk toksicitet, herunder ICANS, viser sig
- Den ordinerende læges kontaktoplysninger

## **E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Tidsfrist</b>
For at bekræfte effektiviteten og sikkerheden af teclistamab indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har modtaget mindst tre tidligere behandlinger, herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af undersøgelse 64007957MMY3001, et fase 3 randomiseret studie, der sammenligner teclistamab i kombination med subkutan daratumumab over for subkutan daratumumab, pomalidomid og dexamethason (DPd), eller subkutan daratumumab, bortezomib og dexamethason (Dvd) hos deltagere med recidiverende eller refraktær myelomatose	Marts 2028

Med henblik på yderligere at karakterisere varigheden af responset og den langsigtede sikkerhed hos patienter med myelomatose, som tidligere er blevet behandlet med  $\geq 3$  forudgående behandlingslinjer, herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende den endelige rapport fra undersøgelse 64007957MMY1001, et åbent fase 1/2, dosiseskaleringsstudie, hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, hvor teclistamab, et humaniseret BCMA x CD3 bispecifikt antistof, gives til mennesker for første gang

December 2028

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TECVAYLI 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning  
teclistamab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Ét 3 ml hætteglas indeholder 30 mg teclistamab (10 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: EDTA dinatriumsaltdihydrat, iseddikesyre, polysorbat 20, natriumacetattrihydrat, saccharose, vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas, 30 mg/3 ml

*Step-up-dosis*

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må ikke omrystes.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/22/1675/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLASETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

TECVAYLI 10 mg/ml injektionsvæske

teclistamab

*teclistamab*

s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

30 mg/3 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TECVAYLI 90 mg/ml injektionsvæske, opløsning  
teclistamab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Ét 1,7 ml hætteglas indeholder 153 mg teclistamab (90 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: EDTA dinatriumsaltdihydrat, iseddikesyre, polysorbat 20, natriumacetattrihydrat, saccharose, vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas, 153 mg/1,7 ml

Vedligeholdelsesdosis

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må ikke omrystes.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/22/1675/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLASETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

TECVAYLI 90 mg/ml injektionsvæske

teclistamab

*teclistamab*

s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

153 mg/1,7 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

**TECVAYLI 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning**  
**TECVAYLI 90 mg/ml injektionsvæske, opløsning**

teclistamab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får TECVAYLI
3. Sådan gives TECVAYLI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1. Virkning og anvendelse

TECVAYLI er et lægemiddel mod kræft, som indeholder det aktive stof "teclistamab", og som anvendes til at behandle voksne patienter med en type af knoglemarvskræft, som kaldes myelomatose. Det bruges til patienter, der har fået mindst tre andre former for behandling, som ikke har virket eller er holdt op med at virke.

#### Sådan virker TECVAYLI

TECVAYLI er et antistof, som er en type protein der er designet til at genkende og knytte sig til specifikke mål i din krop. TECVAYLI retter sig mod B-cellemodningsantigen (BCMA) der findes på myelomatose-kræftceller, og klynger af differentiering 3 (CD3), der findes på såkaldte T-celler i dit immunsystem. Dette lægemiddel virker ved at binde sig til disse celler og føre dem sammen, så dit immunsystem kan ødelægge myelomatose-kræftcellerne.

### 2. Det skal du vide, før du får TECVAYLI

**Du må ikke få TECVAYLI** hvis du er allergisk over for teclistamab eller et af de øvrige indholdsstoffer i TECVAYLI (angivet i afsnit 6).

Hvis du ikke er sikker på, om du er allergisk, så tal med lægen eller sygeplejersken, før du får TECVAYLI.

#### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får TECVAYLI, hvis du har haft et slagtilfælde (stroke) eller et krampeanfald inden for de seneste 6 måneder.



## **TECVAYLI og vacciner**

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får TECVAYLI, hvis du for nylig har fået en vaccination eller skal have en vaccination.

Du må ikke få levende vacciner fra fire uger før og indtil fire uger efter du er blevet behandlet med TECVAYLI.

## **Prøver og kontroller**

**Før du får TECVAYLI, vil lægen kontrollere** dine blodtal for tegn på infektion. Hvis du har en infektion, vil den blive behandlet, inden du begynder TECVAYLI. Lægen vil også undersøge, om du er gravid eller ammer.

**Under behandlingen med TECVAYLI, vil lægen** overvåge dig for bivirkninger. Lægen vil regelmæssigt kontrollere dine blodtal, da antallet af blodlegemer og andre komponenter i blodet kan falde.

## **Vær opmærksom på alvorlige bivirkninger.**

**Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever et eller flere af følgende:**

- Tegn på en lidelse, der kaldes "cytokin-release-syndrom" (CRS). Cytokin-release-syndrom er en alvorlig immunreaktion med symptomer som feber, kulderystelser, kvalme, hovedpine, hurtig hjerterytme, svimmelhed og vejrtrækningsbesvær
- Virkninger på dit nervesystem. Symptomerne kan være at føle sig forvirret, føle sig mindre opmærksom, søvnløse eller have svært ved at skrive og/eller tale. Nogle af disse kan være tegn på en alvorlig immunreaktion, som kaldes "immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom" (ICANS).
- Tegn og symptomer på en infektion.

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker tegn på et eller flere af ovenstående.

## **Børn og unge**

TECVAYLI må ikke gives til børn og unge under 18 år, fordi det ikke vides, hvordan lægemidlet vil påvirke dem.

## **Brug af andre lægemidler sammen med TECVAYLI**

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også håndkøbsmedicin og naturlægemidler.

## **Graviditet og amning**

Det vides ikke, om TECVAYLI påvirker det ufødte barn, eller om det går over i modermælken.

### Graviditet – oplysninger til kvinder

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller sygeplejersken til råds, før du får TECVAYLI.

Hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med dette lægemiddel, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken med det samme.

### Graviditet – oplysninger til mænd

Hvis din partner bliver gravid, mens du er i behandling med dette lægemiddel, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken med det samme.

### Prævention – oplysninger til kvinder, som kan blive gravide

Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention under behandlingen og i 5 måneder efter, at du er holdt op med at få behandling med TECVAYLI.

### Prævention – oplysninger til mænd

Hvis din partner kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention under behandlingen og i 3 måneder efter, at du er holdt op med at få behandling med TECVAYLI.

### Amning

Du og lægen skal beslutte, om fordelene for barnet ved amning er større end risikoen. Hvis du og lægen beslutter, at du skal holde op med at tage dette lægemiddel, må du ikke amme i 5 måneder efter behandlingens ophør.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Nogle kan føle sig trætte, svimle eller forvirrede, mens de tager TECVAYLI. Du må ikke køre bil, bruge værktøj, betjene tunge maskiner eller gøre ting, der kan udgøre en fare for dig selv, før mindst 48 timer efter du har modtaget din tredje dosis TECVAYLI eller som anvist af lægen.

### **TECVAYLI indeholder natrium**

TECVAYLI indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan gives TECVAYLI**

### **Så meget vil du få**

Lægen fastsætter den rette dosis TECVAYLI til dig. Dosen afhænger af din vægt. De første to doser vil være mindre.

TECVAYLI gives som følger:

- Du vil modtage 0,06 mg for hvert kilogram kropsvægt som din første dosis.
- Du vil modtage 0,3 mg for hvert kilogram kropsvægt som din anden dosis 2-7 dage senere.
- Du vil derefter modtage en "vedligeholdelsesdosis" på 1,5 mg for hvert kilogram kropsvægt 2-7 dage efter din anden dosis.
- Du vil derefter fortsætte med at modtage en "vedligeholdelsesdosis" en gang om ugen, så længe du har gavn af TECVAYLI.

Hvis du stadig har gavn af TECVAYLI efter 6 måneder, kan lægen beslutte, at du skal have en "vedligeholdelsesdosis" hver anden uge.

Lægen vil overvåge dig for bivirkninger efter hver af dine første tre doser. Lægen vil gøre dette i 2 dage efter hver dosis.

Du skal opholde dig i nærheden af en sundhedsinstitution efter de første tre doser, i tilfælde af at du skulle få bivirkninger.

### **Sådan får du lægemidlet**

Du vil få TECVAYLI af en læge eller sygeplejerske som en indsprøjtning under huden ("subkutan injektion"). Det gives i maveregionen (abdomen) eller låret.

### **Andre lægemidler, der gives under behandling med TECVAYLI**

Du vil få lægemidler 1-3 timer før hver af dine første tre doser af TECVAYLI, som kan hjælpe med at mindske risikoen for bivirkninger, såsom cytokin-release-syndrom. Disse kan omfatte:

- lægemidler til at reducere risikoen for en allergisk reaktion (antihistaminer)
- lægemidler til at reducere risikoen for betændelse (kortikosteroider)
- lægemidler til at reducere risikoen for feber (f.eks. paracetamol).

Du vil måske også få disse lægemidler ved senere doser af TECVAYLI. Dette afhænger af eventuelle symptomer, du har.

Du vil måske også få andre lægemidler. Dette afhænger af eventuelle symptomer, du måtte opleve, eller din sygehistorie.

#### **Hvis du får for meget TECVAYLI**

Du får dette lægemiddel af en læge eller sygeplejerske, og det er usandsynligt, at du vil få for meget. Skulle du få for meget (en overdosering), vil lægen kontrollere, om du får bivirkninger.

#### **Hvis glemmer en aftale, hvor du skulle have TECVAYLI**

Det er meget vigtigt, at du kommer til alle dine aftaler. Hvis du udebliver fra en aftale, skal du aftale en ny tid hurtigst muligt.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Alvorlige bivirkninger**

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger, som kan være kraftige og kan være dødelige.

#### **Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):**

- Alvorlig immunreaktion ("cytokin-release-syndrom"), der kan forårsage feber, kulderystelser, kvalme, hovedpine, hurtig hjerterytme, svimmelhed og vejrtrækningsbesvær
- Lavt indhold af antistoffer kaldet "immunglobuliner" i blodet (hypogammaglobulinæmi), som hjælper med at bekæmpe infektioner
- Lave niveauer af en type hvide blodlegemer (neutropeni)
- Infektion, som kan omfatte feber, kulderystelser, rysten, hoste, åndenød, hurtig vejrtrækning og hurtig puls

#### **Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):**

- Virkninger på dit nervesystem. Disse symptomer kan være tegn på en alvorlig immunreaktion, som kaldes "immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom" (ICANS). Nogle af disse er:
  - Forvirring
  - Følelsen af at være mindre opmærksom
  - Vanskeligheder ved at skrive
  - Vanskeligheder ved at tale
  - Søvnighed
  - Tab af evne til at udføre indlærte bevægelser og fagter (selvom du har den fysiske evne og et ønske om at udføre dem)

Fortæl det straks lægen, hvis du bemærker en af ovenstående oplyste alvorlige bivirkninger.

### **Andre bivirkninger**

Andre bivirkninger er anført nedenfor. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.

#### **Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):**

- Lungebetændelse
- Covid-19-infektion forårsaget af en virus kaldet coronavirus (SARS-CoV-2)
- Inficeret næse, bihuler eller svælg (infektion i de øvre luftveje)
- Lave niveauer af røde blodlegemer (anæmi)
- Lave niveauer af blodplader (celler, der hjælper blodet med at størkne - trombocytopeni)
- Lavt antal hvide blodlegemer (leukopeni)

- Lave niveauer af en type hvide blodlegemer (lymfopeni)
- Lavt niveau af fosfat, magnesium eller kalium i blodet (hypofosfatæmi, hypomagnesiæmi eller hypokaliæmi)
- Forhøjet niveau af calcium (hyperkalcæmi)
- Forhøjet niveau af basisk fosfatase i blodet
- Nedsat appetit
- Kvalme, diarré, forstoppelse, opkastning
- Hovedpine
- Nerveskader, som kan medføre en snurrende fornemmelse i huden, smerter eller følelseløshed
- Højt blodtryk (hypertension)
- Blødning, som kan være alvorlig (hæmoragi)
- Hoste
- Åndenød (dyspnø)
- Feber
- Udpræget træthedsfølelse
- Smerter eller muskelsmerter
- Hævede hænder, ankler eller fødder (ødem)
- Hudreaktioner på eller omkring injektionsstedet, som kan omfatte hudrødme, kløe, hævelse, smerter, blå mærker, udslæt, blødning.

**Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):**

- Alvorlig infektion i hele kroppen (blodforgiftning/sepsis)
- Hudinfektion, der forårsager rødme (cellulitis)
- Lavt antal af en type hvide blodlegemer med feber (febril neutropeni)
- Lavt niveau af fibrinogen, en type protein i blodet, hvilket gør det vanskeligere for blodet at størkne
- Ændring i hjernens funktion (encefalopati)
- Lavt niveau af calcium eller natrium i blodet (hypokalcæmi eller hyponatriæmi)
- Højt indhold af kalium i blodet (hyperkaliæmi)
- Lavt niveau af albumin i blodet (hypoalbuminæmi)
- Lavt niveau af ilt i blodet (hypoxi)
- Forhøjet niveau af gamma-glutamyltransferase i blodet
- Forhøjet niveau af leverenzymmer, transaminaser, i blodet
- Forhøjet niveau af kreatinin i blodet
- Forhøjet niveau af amylase i blodet (hyperamylasæmi)
- Forhøjet niveau af lipase i blodet (hyperlipasæmi)
- Blodprøver kan vise, at det tager længere tid for blodet at størkne (INR øget og PTT-forlængelse)

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

**5. Opbevaring**

TECVAYLI opbevares på hospitalet eller klinikken af lægen.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglasetiketten efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Sundhedspersoner vil bortskaffe eventuelle lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må lægemiddelrester ikke smides i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### TECVAYLI indeholder:

- Aktivt stof: teclistamab. TECVAYLI fås i to forskellige styrker:
  - 10 mg/ml - et 3 ml hætteglas indeholder 30 mg teclistamab
  - 90 mg/ml - et 1,7 ml hætteglas indeholder 153 mg teclistamab
- Øvrige indholdsstoffer: EDTA dinatriumsaltdihydrat, iseddikesyre, polysorbat 20, natriumacetattrihydrat, saccharose, vand til injektionsvæsker. (se "TECVAYLI indeholder natrium" i afsnit 2).

### Udseende og pakningsstørrelser

TECVAYLI injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske) er farveløs til lysegul. TECVAYLI leveres i en karton, der indeholder 1 hætteglas af glas.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Malta**  
AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

**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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

---

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Det er meget vigtigt, at anvisningerne til klargøring og administration i dette punkt følges nøje for at minimere potentielle doseringsfejl med TECVAYLI 10 mg/ml og TECVAYLI 90 mg/ml hætteglas.

TECVAYLI må kun administreres som subkutan injektion. TECVAYLI må ikke administreres intravenøst.

TECVAYLI skal administreres af en sundhedsperson med tilstrækkelig medicinsk uddannelse, og passende medicinsk udstyr til at håndtere alvorlige reaktioner, herunder cytokin-release-syndrom.

TECVAYLI 10 mg/ml og TECVAYLI 90 mg/ml hætteglas er kun til engangsbrug.

TECVAYLI hætteglas i forskellige styrker må ikke kombineres for at opnå vedligeholdelsesdosis.

Der skal anvendes aseptisk teknik til at klargøre og administrere TECVAYLI.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**Klargøring af TECVAYLI**

- Bekræft den ordinerede dosis for hver injektion af TECVAYLI. For at minimere fejl skal de følgende tabeller anvendes til at klargøre injektionen af TECVAYLI.
  - Brug tabel 1 til at bestemme den samlede dosis, injektionsvolumenet og antallet af hætteglas, der skal bruges til *step-up*-dosis 1 med TECVAYLI 10 mg/ml hætteglas, baseret på patientens faktiske kropsvægt.

**Tabel 1: Injektionsvolumener af TECVAYLI (10 mg/ml) til *step-up*-dosis 1 (0,06 mg/kg)**

	Legemsvægt (kg)	Samlet dosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Antal hætteglas (1 hætteglas = 3 ml)
<b>Step-up-dosis 1 (0,06 mg/kg)</b>	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

- Brug tabel 2 til at bestemme den samlede dosis, injektionsvolumenet og antallet af hætteglas, der skal bruges til *step-up*-dosis 2 med TECVAYLI 10 mg/ml hætteglas, baseret på patientens faktiske kropsvægt.

**Tabel 2: Injektionsvolumener af TECVAYLI (10 mg/ml) til *step-up*-dosis 2 (0,3 mg/kg)**

	Legemsvægt (kg)	Samlet dosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Antal hætteglas (1 hætteglas = 3 ml)
<b>Step-up-dosis 2 (0,3 mg/kg)</b>	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

- Brug tabel 3 til at bestemme den samlede dosis, injektionsvolumenet og antallet af hætteglas, der skal bruges til vedligeholdelsesdosen med TECVAYLI 90 mg/ml hætteglas, baseret på patientens faktiske kropsvægt.

**Tabel 3: Injektionsvolumener af TECVAYLI (90 mg/ml) til vedligeholdelsesdosen (1,5 mg/kg)**

	Legemsvægt (kg)	Samlet dosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Antal hætteglas (1 hætteglas = 1,7 ml)
<b>Vedligeholdelsesdosis (1,5 mg/kg)</b>	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

- Tag hætteglasset med den relevante TECVAYLI-styrke ud af køleskabet (2 °C - 8 °C), og lad det nå den omgivende temperatur (15 °C - 30 °C), efter behov, i mindst 15 minutter. Undlad at opvarme TECVAYLI på nogen anden måde.
- Når hætteglasset har nået den omgivende temperatur, svinges det forsigtigt rundt i ca. 10 sekunder for at blande. Det må ikke omrystes.
- Træk det nødvendige injektionsvolumen af TECVAYLI op fra hætteglasset/hætteglassene i en passende størrelse sprøjte ved hjælp af en overføringskanyle.
  - Hvert injektionsvolumen må ikke overstige 2,0 ml. Fordel doser, der kræver mere end 2,0 ml, ligeligt i flere sprøjter.
- TECVAYLI er forligeligt med kanyler i rustfrit stål og sprøjtemateriale af polypropylen og polycarbonat.
- Udskift overføringskanylen med en passende størrelse injektionskanyle
- Kontrollér TECVAYLI visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er synligt misfarvet, uigennemsigtig eller indeholder fremmedlegemer.
  - TECVAYLI injektionsvæske, opløsning er farveløs til lysegul.

#### *Administration af TECVAYLI*

- Injicer den påkrævede mængde TECVAYLI i det subkutane væv i maven (foretrukket injektionssted). Alternativt kan TECVAYLI injiceres i det subkutane væv i låret. Hvis der kræves flere injektioner, skal TECVAYLI injektionerne være mindst 2 cm fra hinanden.
- Injicer ikke i tatoveringer eller ar eller områder, hvor huden er rød, har blå mærker eller er øm, hård eller ikke intakt.

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.