

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

TECVAYLI 10 mg/ml solução injetável

TECVAYLI 90 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TECVAYLI 10 mg/ml solução injetável

Um frasco para injetáveis de 3 ml contém 30 mg de teclistamab (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml solução injetável

Um frasco para injetáveis de 1,7 ml contém 153 mg de teclistamab (90 mg/ml).

Teclistamab é um anticorpo biespecífico humanizado da prolina, alanina, alanina da imunoglobulina G4 (IgG4-PAA), dirigido contra o antígeno de maturação das células B (BCMA) e os recetores CD3, produzido numa linha celular de mamíferos (*ovário do hamster chinês* [CHO]) utilizando a tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

A solução é incolor a amarelo claro, com um pH de 5,2 e osmolaridade de aproximadamente 296 mOsm/l (solução injetável de 10 mg/ml), e aproximadamente 357 mOsm/l (solução injetável de 90 mg/ml).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

TECVAYLI é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo recidivante e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença na última terapêutica.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com TECVAYLI deve ser iniciado e supervisionado por médicos experientes no tratamento do mieloma múltiplo.

TECVAYLI deve ser administrado por um profissional de saúde com pessoal médico adequadamente formado e equipamento médico apropriado para gerir reações graves, incluindo a síndrome de libertação de citocinas (SLC) (ver secção 4.4).

Posologia

Devem ser administrados medicamentos pré-tratamento antes de cada dose de TECVAYLI no esquema posológico de escalonamento (ver abaixo).

A administração das doses de escalonamento de TECVAYLI não deve ser realizada em doentes com infecção ativa (ver Tabela 3 e secção 4.4).

Esquema posológico recomendado

O esquema posológico recomendado para TECVAYLI é fornecido na Tabela 1. As doses recomendadas de TECVAYLI são de 1,5 mg/kg por injeção subcutânea (SC) semanalmente, precedidas de doses de escalonamento de 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg. Nos doentes com uma resposta completa ou superior durante pelo menos 6 meses, pode ser considerada uma frequência de dosagem reduzida de 1,5 mg/kg SC de duas em duas semanas (ver secção 5.1).

O tratamento com TECVAYLI deve ser iniciado de acordo com o esquema posológico de escalonamento na Tabela 1 para reduzir a incidência e gravidade da síndrome de libertação de citocinas. Devido ao risco de síndrome de libertação de citocinas, os doentes devem ser instruídos para permanecerem na proximidade de um estabelecimento de saúde, e monitorizados quanto a sinais e sintomas diariamente durante 48 horas após a administração de todas as doses dentro do esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI (ver secção 4.4).

O não cumprimento das doses ou do esquema posológico recomendados para iniciar a terapêutica, ou para reiniciar a terapêutica após atrasos de dose, pode resultar no aumento da frequência e gravidade das reações adversas relacionadas com o mecanismo de ação, particularmente a síndrome de libertação de citocinas (ver secção 4.4).

Tabela 1: Esquema posológico de TECVAYLI

Esquema posológico	Dia	Dose ^a	
Todos os doentes			
Esquema posológico de escalonamento^b	Dia 1	Dose de escalonamento 1	Dose única SC de 0,06 mg/kg
	Dia 3 ^c	Dose de escalonamento 2	Dose única SC de 0,3 mg/kg
	Dia 5 ^d	Primeira dose de manutenção	Dose única SC de 1,5 mg/kg
Esquema posológico semanal^b	Uma semana após a primeira dose de manutenção e, depois, semanalmente ^e	Doses de manutenção subsequentes	1,5 mg/kg SC uma vez por semana
Doentes com uma resposta completa ou superior durante pelo menos 6 meses			
Esquema posológico quinzenal (de duas em duas semanas)^b	Considerar a possibilidade de reduzir a frequência da dose para 1,5 mg/kg SC de duas em duas semanas		

^a A dose é baseada no peso corporal real e deve ser administrada por via subcutânea.

^b Ver a Tabela 2 para recomendações sobre como reiniciar o TECVAYLI após atrasos de dose.

^c A dose de escalonamento 2 pode ser administrada entre dois a sete dias após a dose de escalonamento 1.

^d A primeira dose de manutenção pode ser administrada entre dois a sete dias após a dose de escalonamento 2. Esta é a primeira dose completa de manutenção (1,5 mg/kg).

^e Manter um mínimo de cinco dias entre as doses de manutenção semanais.

Duração do tratamento

Os doentes devem ser tratados com TECVAYLI até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Medicamentos de pré-tratamento

Os seguintes medicamentos de pré-tratamento têm de ser administrados 1 a 3 horas antes de cada dose do esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI (ver Tabela 1) para reduzir o risco de síndrome de libertação de citocinas (ver secções 4.4 e 4.8).

- Corticosteroides (dexametasona 16 mg por via oral ou intravenosa)
- Anti-histamínicos (difenidramina 50 mg ou equivalente por via oral ou intravenosa).
- Antipiréticos (paracetamol 650 a 1000 mg, ou equivalente por via oral ou intravenosa)

A administração dos medicamentos de pré-tratamento também pode ser necessária antes da administração de doses subsequentes de TECVAYLI para os seguintes doentes:

- Doentes que repetem doses dentro do esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI devido a atrasos nas doses (Tabela 2), ou
- Doentes que apresentaram SLC após a dose anterior (Tabela 3).

Prevenção da reativação do herpes zoster

Antes de iniciar o tratamento com TECVAYLI, deve ser considerada a profilaxia antiviral para a prevenção da reativação do vírus do herpes zoster, de acordo com as orientações institucionais locais.

Reiniciar o TECVAYLI após atraso de dose

Se existir um atraso com uma dose de TECVAYLI, a terapêutica deve ser reiniciada com base nas recomendações listadas na Tabela 2 e TECVAYLI deve ser retomado de acordo com o esquema posológico (ver Tabela 1). Os medicamentos de pré-tratamento devem ser administrados como indicado na Tabela 2. Os doentes devem ser monitorizados em conformidade (ver secção 4.2).

Tabela 2: Recomendações sobre como reiniciar a terapêutica com TECVAYLI após o atraso da dose

Última dose administrada	Duração do atraso desde a última dose administrada	Ação
Dose de escalonamento 1	Mais de 7 dias	Reiniciar o esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI com a Dose de escalonamento 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Dose de escalonamento 2	8 dias a 28 dias	Repetir a dose de escalonamento 2 (0,3 mg/kg) ^a e continuar o esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI.
	Mais de 28 dias	Reiniciar o esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI com a Dose de escalonamento 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Quaisquer doses de manutenção	8 dias a 28 dias	Continuar TECVAYLI na última dose de manutenção e esquema posológico.
	Mais de 28 dias	Reiniciar o esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI com a Dose de escalonamento 1 (0,06 mg/kg) ^a .

^a Os medicamentos de pré-tratamento devem ser administrados antes da dose de TECVAYLI e os doentes devem ser monitorizados em conformidade.

Modificações de dose

O tratamento com TECVAYLI deve ser iniciado de acordo com o esquema posológico de escalonamento na Tabela 1.

As reduções de dose de TECVAYLI não são recomendadas.

Podem ser necessários atrasos nas doses para gerir as toxicidades relacionadas com TECVAYLI (ver secção 4.4). As recomendações sobre como reiniciar o TECVAYLI após atrasos de dose são fornecidas na Tabela 3.

As ações recomendadas após a manifestação de reações adversas a seguir à administração de TECVAYLI estão listadas na Tabela 3.

Tabela 3: Ações recomendadas após a manifestação de reações adversas a seguir à administração de TECVAYLI

Reações adversas	Grau	Ações
Síndrome de libertação de citocinas ^a (ver secção 4.4)	Grau 1 <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ≥ 38 °C^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o TECVAYLI até que a reação adversa se resolva. • Ver a Tabela 4 para a gestão da síndrome de libertação de citocinas. • Administrar medicamentos de pré-tratamento antes da próxima dose de TECVAYLI.
	Grau 2 <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ≥ 38 °C^b com: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão que responde a fluidos e não necessita de vasopressores, ou • Necessidade de oxigénio com cânula nasal de baixo fluxo^c ou de fluxo livre Grau 3 (Duração: menos de 48 horas) <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ≥ 38 °C^b com: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão com necessidade de um vasopressor com ou sem vasopressina, ou • Necessidade de oxigénio com cânula nasal de alto fluxo^c, máscara facial, máscara de não reinalação ou máscara Venturi 	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o TECVAYLI até que a reação adversa se resolva. • Ver a Tabela 4 para a gestão da síndrome de libertação de citocinas. • Administrar medicamentos de pré-tratamento antes da próxima dose de TECVAYLI. • Monitorizar diariamente o doente durante 48 horas após a dose seguinte de TECVAYLI. Instruir os doentes a permanecerem próximo de um estabelecimento de saúde durante a monitorização diária.

	<p>Grau 3 (Recorrente ou duração: mais de 48 horas)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ com: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão com necessidade de um vasopressor com ou sem vasopressina, ou • Necessidade de oxigénio com cânula nasal de alto fluxo^c, máscara facial, máscara de não reinalação ou máscara Venturi. <p>Grau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ com: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão com necessidade de múltiplos vasopressores (excluindo vasopressina), ou • Necessidade de oxigénio de pressão positiva (p. ex., pressão positiva contínua das vias respiratórias [CPAP], pressão positiva das vias respiratórias de dois níveis [BiPAP], intubação e ventilação mecânica). 	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente a terapêutica com TECVAYLI. • Ver a Tabela 4 para a gestão da síndrome de libertação de citocinas.
--	---	--

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS) ^d (ver a secção 4.4)	Grau 1	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o TECVAYLI até que a reação adversa se resolva. • Ver a Tabela 5 para a gestão da síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias.
	Grau 2 Grau 3 (Primeira ocorrência)	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o TECVAYLI até que a reação adversa se resolva. • Ver a Tabela 5 para a gestão da síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias. • Monitorizar diariamente o doente durante 48 horas após a dose seguinte de TECVAYLI. Instruir os doentes a permanecerem próximo de um estabelecimento de saúde durante a monitorização diária.
	Grau 3 (Recorrente) Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente a terapêutica com TECVAYLI. • Ver a Tabela 5 para a gestão da síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias.
Infeções (ver a secção 4.4)	Todos os graus	<ul style="list-style-type: none"> • Não administrar o esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI em doentes com infeção ativa. O esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI pode continuar após a resolução da infeção ativa.
	Grau 3 Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper as doses de manutenção subsequentes de TECVAYLI (ou seja, as doses administradas após o esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI) até a infeção melhorar para Grau 2 ou inferior.
Toxicidades hematológicas (ver secções 4.4 e 4.8)	Contagem absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper TECVAYLI até a contagem absoluta de neutrófilos ser de $0,5 \times 10^9/l$ ou superior.
	Neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o TECVAYLI até a contagem absoluta de neutrófilos ser de $1,0 \times 10^9/l$ ou superior e a febre desaparecer.
	Hemoglobina inferior a 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o TECVAYLI até a hemoglobina ser de 8 g/dl ou superior.

	Contagem de plaquetas inferior a 25 000/ μ l Contagem de plaquetas entre 25 000/ μ l e 50 000/ μ l com hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o TECVAYLI até a contagem de plaquetas ser de 25 000/μl ou superior e sem evidência de hemorragia.
Outras reações adversas (ver secção 4.8) ^e	Grau 3 Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o TECVAYLI até a reação adversa melhorar para Grau 2 ou inferior.

^a Com base na classificação da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) para SLC (Lee et al 2019).

^b Atribuído à SLC. A febre pode nem sempre estar presente concomitantemente com hipotensão ou hipoxia, uma vez que pode estar mascarada por intervenções tais como antipiréticos ou terapêutica com anticitocinas (p. ex., tocilizumab ou corticosteroides).

^c A cânula nasal de baixo fluxo é ≤ 6 l/min e a cânula nasal de alto fluxo é > 6 l/min.

^d Com base na classificação da ASTCT para ICANS.

^e Com base nos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do National Cancer Institute (NCI-CTCAE), Versão 4.03.

Populações especiais

População pediátrica

Não existe utilização relevante de TECVAYLI na população pediátrica para o tratamento de mieloma múltiplo.

Idosos (65 anos de idade ou mais)

Não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é recomendado qualquer ajuste da dose para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado qualquer ajuste da dose para doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2).

Modo de administração

TECVAYLI é apenas para injeção subcutânea.

Para instruções acerca do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

A síndrome de libertação de citocinas, incluindo reações potencialmente fatais ou fatais, pode ocorrer em doentes que recebem TECVAYLI.

Os sintomas e sinais clínicos da SLC podem incluir, entre outros, febre, hipoxia, arrepios, hipotensão, taquicardia, cefaleias e enzimas hepáticas elevadas. As complicações potencialmente fatais da SLC podem incluir disfunção cardíaca, síndrome do desconforto respiratório do adulto, toxicidade neurológica, insuficiência renal e/ou hepática e coagulação intravascular disseminada (CID).

O tratamento deve ser iniciado de acordo com o esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI para reduzir o risco da SLC. Os medicamentos de pré-tratamento (corticosteroides, anti-histamínicos e antipiréticos) devem ser administrados antes de cada dose do esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI para reduzir o risco da SLC (ver secção 4.2).

Os seguintes doentes devem ser instruídos para permanecerem na proximidade de um estabelecimento de saúde e monitorizados diariamente durante 48 horas:

- Se o doente tiver recebido qualquer dose dentro do esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI (para SLC).
- Se o doente tiver recebido TECVAYLI após apresentar SLC de Grau 2 ou superior.

Os doentes que apresentam SLC após a dose anterior devem receber medicamentos de pré-tratamento antes da dose seguinte de TECVAYLI.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato caso surjam sinais ou sintomas de SLC. Ao primeiro sinal de SLC, os doentes devem ser imediatamente avaliados relativamente à necessidade de serem hospitalizados. O tratamento com cuidados de suporte, tocilizumab e/ou corticosteroides deve ser instituído, com base na gravidade, conforme indicado na Tabela 4 abaixo. A utilização de fatores de crescimento mieloide, especialmente o fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF), tem o potencial de agravar os sintomas de SLC e deve ser evitada durante a SLC. O tratamento com TECVAYLI deve ser interrompido até a SLC desaparecer, como indicado na Tabela 3 (ver secção 4.2).

Gestão da síndrome de libertação de citocinas

A SLC deve ser identificada com base na apresentação clínica. Os doentes devem ser avaliados e tratados para outras causas de febre, hipoxia e hipotensão.

Se houver suspeita de SLC, o TECVAYLI deve ser interrompido até a reação adversa se resolver (ver Tabela 3). A SLC deve ser gerida de acordo com as recomendações da Tabela 4. Os cuidados de suporte para SLC (incluindo, entre outros, agentes antipiréticos, suporte com fluidos intravenosos, vasopressores, oxigénio suplementar, etc.) devem ser administrados conforme apropriado. Devem ser considerados testes laboratoriais para coagulação intravascular disseminada (CID), parâmetros hematológicos, bem como função pulmonar, cardíaca, renal e hepática.

Tabela 4: Recomendações para a gestão da síndrome de libertação de citocinas com tocilizumab e corticosteroides

Grau^c	Sintomas presentes	Tocilizumab^a	Corticosteroides^b
Grau 1	Temperatura ≥ 38 °C ^c	Pode ser considerado	Não aplicável
Grau 2	Temperatura ≥ 38 °C ^c com: <ul style="list-style-type: none"> Hipotensão que responde a fluidos e não necessita de vasopressores, ou Necessidade de oxigénio com cânula nasal de baixo fluxo^d ou de fluxo livre 	Administrar tocilizumab ^b 8 mg/kg por via intravenosa ao longo de 1 hora (não exceder 800 mg). Repetir tocilizumab a cada 8 horas, conforme necessário, se não houver resposta a fluidos intravenosos ou ao aumento do oxigénio suplementar. Limitar a um máximo de 3 doses num período de 24 horas; total máximo de 4 doses.	Se não existirem melhorias ao fim de 24 horas do início de tocilizumab, administrar metilprednisolona 1 mg/kg por via intravenosa, duas vezes por dia, ou dexametasona 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas. Continuar a utilização do corticosteroide até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente ao longo de um período de 3 dias.
Grau 3	Temperatura ≥ 38 °C ^c com: <ul style="list-style-type: none"> Hipotensão com necessidade de um vasopressor com ou sem vasopressina, ou Necessidade de oxigénio com cânula nasal de alto fluxo^d, máscara facial, máscara de não reinalação ou máscara Venturi 	Administrar tocilizumab 8 mg/kg por via intravenosa ao longo de 1 hora (não exceder 800 mg). Repetir tocilizumab a cada 8 horas, conforme necessário, se não houver resposta a fluidos intravenosos ou ao aumento do oxigénio suplementar. Limitar a um máximo de 3 doses num período de 24 horas; total máximo de 4 doses.	Se não existirem melhorias, administrar metilprednisolona 1 mg/kg por via intravenosa, duas vezes por dia, ou dexametasona 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas. Continuar a utilização do corticosteroide até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente ao longo de um período de 3 dias.

Grau 4	Temperatura ≥ 38 °C com: <ul style="list-style-type: none"> Hipotensão com necessidade de múltiplos vasopressores (excluindo vasopressina), ou Necessidade de oxigénio de pressão positiva (p. ex., pressão positiva contínua das vias respiratórias [CPAP], pressão positiva das vias respiratórias de dois níveis [BiPAP], entubação e ventilação mecânica) 	Administrar tocilizumab 8 mg/kg por via intravenosa ao longo de 1 hora (não exceder 800 mg). Repetir tocilizumab a cada 8 horas, conforme necessário, se não houver resposta a fluidos intravenosos ou ao aumento do oxigénio suplementar. Limitar a um máximo de 3 doses num período de 24 horas; total máximo de 4 doses.	Conforme descrito acima ou administrar metilprednisolona 1 000 mg por via intravenosa, por dia, durante 3 dias segundo o critério do médico. Se não existirem melhorias ou o estado se agravar, considerar imunossuppressores alternativos ^b .
--------	--	---	--

^a Consultar a informação de prescrição de tocilizumab para mais pormenores.

^b Tratar a SLC sem resposta de acordo com as orientações institucionais.

^c Atribuído à SLC. A febre pode nem sempre estar presente concomitantemente com hipotensão ou hipoxia, uma vez que pode estar mascarada por intervenções tais como antipiréticos ou terapêutica com anticitocinas (p. ex., tocilizumab ou corticosteroides).

^d A cânula nasal de baixo fluxo é ≤ 6 l/min e a cânula nasal de alto fluxo é > 6 l/min.

^e Com base na classificação da ASTCT para SLC (Lee et al 2019).

Toxicidades neurológicas, incluindo ICANS

Ocorreram toxicidades neurológicas graves ou potencialmente fatais, incluindo a Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS), após o tratamento com TECVAYLI.

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais ou sintomas de toxicidades neurológicas durante o tratamento e devem ser tratados imediatamente.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato caso surjam sinais ou sintomas de toxicidade neurológica. Ao primeiro sinal de toxicidade neurológica, incluindo ICANS, os doentes devem ser imediatamente avaliados e tratados com base na gravidade. Os doentes que apresentam ICANS de Grau 2 ou superior ou a primeira ocorrência de ICANS de Grau 3 com a dose anterior de TECVAYLI devem ser instruídos para permanecerem na proximidade de um estabelecimento de saúde e monitorizados quanto a sinais e sintomas diariamente durante 48 horas.

Para a ICANS e outras toxicidades neurológicas, o tratamento com TECVAYLI deve ser interrompido como indicado na Tabela 3 (ver secção 4.2).

Devido ao potencial para ICANS, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou operar máquinas pesadas durante o esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI e durante 48 horas após completarem o esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI e no caso de aparecerem quaisquer novos sintomas neurológicos (ver secção 4.7).

Gestão de toxicidades neurológicas

Ao primeiro sinal de toxicidade neurológica, incluindo ICANS, deve ser considerada a avaliação neurológica. Devem ser excluídas outras causas de sintomas neurológicos. O TECVAYLI deve ser retirado até a reação adversa se resolver (ver Tabela 3). Devem ser prestados cuidados intensivos e terapêutica de suporte para toxicidades neurológicas graves ou potencialmente fatais. A gestão geral da toxicidade neurológica (p. ex., ICANS com ou sem SLC concorrente) está resumida na Tabela 5.

Tabela 5: Linhas de orientação para a gestão da síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS)

Grau	Sintomas presentes^a	SLC concomitante	Sem SLC concomitante
Grau 1	Pontuação ICE 7-9 ^b ou diminuição do nível de consciência ^c : desperta espontaneamente.	Gestão da SLC segundo a Tabela 4. Monitorizar os sintomas neurológicos e considerar a consulta e avaliação neurológica, segundo o critério médico.	Monitorizar os sintomas neurológicos e considerar a consulta e avaliação neurológica, segundo o critério médico.
		Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões.	
Grau 2	Pontuação ICE 3-6 ^b ou diminuição do nível de consciência ^c : desperta ao som da voz.	Administrar tocilizumab segundo a Tabela 4 para a gestão da SLC. Se não existirem melhorias após o início de tocilizumab, administrar dexametasona ^d 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas, se não estiver já a tomar outros corticosteroides. Continuar a utilização de dexametasona até à resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente.	Administrar dexametasona ^d 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas. Continuar a utilização de dexametasona até à resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente.
		Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões. Considerar uma consulta de neurologia e outros especialistas para uma avaliação mais aprofundada, conforme necessário.	
Grau 3	Pontuação ICE 0-2 ^b ou diminuição do nível de consciência ^c : desperta apenas com estímulo tátil, ou convulsões ^c : <ul style="list-style-type: none"> • qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada que se resolva rapidamente, ou • crises não convulsivas no eletroencefalograma (EEG) que se resolvam com intervenção, ou pressão intracraniana elevada: edema focal/local na imagiologia neurológica^c. 	Administrar tocilizumab segundo a Tabela 4 para a gestão da SLC. Além disso, administrar dexametasona ^d 10 mg por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumab e repetir a dose a cada 6 horas. Continuar a utilização de dexametasona até à resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente.	Administrar dexametasona ^d 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas. Continuar a utilização de dexametasona até à resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente.
		Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões. Considerar uma consulta de neurologia e outros especialistas para uma avaliação mais aprofundada, conforme necessário.	

Grau 4	<p>Pontuação ICE 0^b</p> <p>Ou diminuição do nível de consciência:</p> <ul style="list-style-type: none"> • não é possível despertar o doente ou necessita de estímulos vigorosos ou repetitivos para despertar ou • letargia ou coma ou <p>convulsões^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsão prolongada potencialmente fatal (> 5 minutos), ou • convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem regresso à linha basal entre as mesmas, ou <p>alterações motoras^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fraqueza motora focal profunda, como hemiparesia ou paraparesia, ou <p>pressão intracraniana elevada/edema cerebral^c, com sinais/sintomas, tais como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebral difuso na imagiologia neurológica ou • postura descerebrada ou descorticada ou • paralisia do nervo craniano VI ou • papiloedema ou • tríade de Cushing 	<p>Administrar tocilizumab segundo a Tabela 4 para a gestão da SLC.</p> <p>Conforme descrito acima ou considerar a administração de metilprednisolona 1 000 mg por dia por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumab, e continuar metilprednisolona 1 000 mg por dia por via intravenosa durante 2 ou mais dias.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões. Considerar uma consulta de neurologia e outros especialistas para uma avaliação mais aprofundada, conforme necessário. Em caso de pressão intracraniana elevada/edema cerebral, consultar as orientações institucionais para a gestão.</p>	<p>Conforme descrito acima ou considerar a administração de metilprednisolona 1 000 mg por dia por via intravenosa durante 3 dias; se melhorar, gerir conforme descrito acima.</p>
--------	--	---	--

^a A gestão é determinada pelo acontecimento mais grave, não atribuível a qualquer outra causa.

^b Se for possível despertar o doente e este for capaz de realizar a avaliação ICE (Encefalopatia associada a células imunes efectoras), avaliar: **Orientação** (orientado quanto ao ano, mês, cidade, hospital=4 pontos); **Nomes** (nomear 3 objetos, p. ex., apontar para o relógio, caneta, botão=3 pontos); **Seguir instruções** (p. ex., "mostre-me 2 dedos" ou "feche os olhos e deite a língua de fora"=1 ponto); **Escrita** (capacidade para escrever uma frase padrão)=1 ponto; e **Atenção** (contagem regressiva a partir de 100, de dez em dez=1 ponto). Se não for possível despertar o doente e este não for capaz de realizar a avaliação ICE (ICANS de Grau 4)=0 pontos.

^c Não atribuível a qualquer outra causa.

^d Todas as referências à administração de dexametasona referem-se a dexametasona ou equivalente.

Infeções

Foram notificadas infeções graves, potencialmente fatais ou fatais em doentes que tomaram TECVAYLI (ver secção 4.8). Ocorreram infeções virais novas ou reativadas durante a terapêutica com TECVAYLI. Também ocorreu leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) durante a terapêutica com TECVAYLI.

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção antes e durante o tratamento com TECVAYLI e tratados adequadamente. Os medicamentos antimicrobianos profiláticos devem ser administrados de acordo com as orientações institucionais locais.

A administração das doses de escalonamento de TECVAYLI não deve ser realizada em doentes com infeção ativa. Para as doses subseqüentes, o tratamento com TECVAYLI deve ser retirado como indicado na Tabela 3 (ver secção 4.2).

Reativação do vírus da hepatite B

A reativação do vírus da hepatite B pode ocorrer em doentes tratados com medicamentos direcionados contra células B e, em alguns casos, pode resultar em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte.

Os doentes com evidência de serologia positiva para VHB devem ser monitorizados quanto a sinais clínicos e laboratoriais de reativação do VHB enquanto recebem TECVAYLI, e durante pelo menos seis meses após o fim do tratamento com TECVAYLI.

Nos doentes que desenvolvem a reativação do VHB enquanto estão a tomar TECVAYLI, o tratamento com TECVAYLI deve ser suspenso como indicado na Tabela 3 e gerir de acordo com as orientações institucionais locais (ver secção 4.2).

Hipogamaglobulinemia

Foi notificada hipogamaglobulinemia em doentes que receberam TECVAYLI (ver secção 4.8).

Os níveis de imunoglobulina devem ser monitorizados durante o tratamento com TECVAYLI. A terapêutica com imunoglobulinas intravenosa ou subcutânea foi utilizada para tratar a hipogamaglobulinemia em 39% dos doentes. Os doentes devem ser tratados de acordo com as orientações institucionais locais, incluindo precauções relativas a infeção, profilaxia antibiótica ou antiviral e administração de imunoglobulina de substituição.

Vacinas

A resposta imunitária às vacinas pode ser reduzida quando se toma TECVAYLI.

A segurança da imunização com vacinas de vírus vivos durante ou após o tratamento com TECVAYLI não foi estudada. A vacinação com vacinas de vírus vivos não é recomendada durante pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento, durante o tratamento e pelo menos 4 semanas após o tratamento.

Neutropenia

A neutropenia e neutropenia febril foram notificadas em doentes que receberam TECVAYLI (ver secção 4.8).

As contagens completas de células sanguíneas devem ser monitorizadas na linha de base e periodicamente durante o tratamento. Devem ser prestados cuidados de suporte de acordo com as orientações institucionais locais.

Os doentes com neutropenia devem ser monitorizados para detetar sinais de infeção.

O tratamento com TECVAYLI deve ser retirado conforme indicado na Tabela 3 (ver secção 4.2).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com o TECVAYLI.

A libertação inicial de citocinas associada ao início do tratamento com TECVAYLI pode suprimir as enzimas CYP450. Espera-se que o maior risco de interação seja desde o início do esquema de escalonamento de TECVAYLI até 7 dias após a primeira dose de manutenção ou durante um acontecimento de SLC. Durante este período de tempo, a toxicidade ou concentração de medicamentos (p. ex., a ciclosporina) devem ser monitorizadas em doentes que estão a receber concomitantemente substratos de CYP450 com um índice terapêutico estreito. A dose do medicamento concomitante deve ser ajustada conforme necessário.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Métodos contraceptivos em homens e mulheres

O estado de gravidez para mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado antes de iniciar o tratamento com TECVAYLI.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até cinco meses após a dose final de TECVAYLI. Nos estudos clínicos, os doentes do sexo masculino com uma parceira do sexo feminino com potencial para engravidar utilizaram contraceção eficaz durante o tratamento e até três meses após a última dose de teclistamab.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de teclistamab em mulheres grávidas nem sobre animais para avaliar o risco de teclistamab na gravidez. A IgG humana é conhecida por atravessar a placenta após o primeiro trimestre de gravidez. Portanto, o teclistamab, um anticorpo humanizado à base de IgG4, tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. TECVAYLI não é recomendado para mulheres grávidas. TECVAYLI está associado a hipogamaglobulinemia, portanto, deve ser considerada a avaliação dos níveis de imunoglobulina em recém-nascidos de mães tratadas com TECVAYLI.

Amamentação

Desconhece-se se teclistamab é excretado no leite humano ou animal, se afeta bebés amamentados ou se afeta a produção de leite. Devido ao potencial de reações adversas graves em bebés amamentados derivadas de TECVAYLI, as doentes devem ser aconselhadas a não amamentarem durante o tratamento com TECVAYLI e durante pelo menos cinco meses após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de teclistamab na fertilidade. Os efeitos de teclistamab na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de TECVAYLI sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis.

Devido ao potencial para ICANS, os doentes que recebem TECVAYLI correm o risco de diminuição do nível de consciência (ver secção 4.8). Os doentes devem ser instruídos para evitar conduzir e operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante e por 48 horas após a conclusão do esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI e em caso de aparecimento de novos sintomas neurológicos (Tabela 1) (ver secção 4.2 e secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau nos doentes foram hipogamaglobulinemia (75%), síndrome de libertação de citocinas (72%), neutropenia (71%), anemia (55%), dores musculoesqueléticas (52%), fadiga (41%), trombocitopenia (40%), reação no local da injeção (38%), infecção das vias respiratórias superiores (37%), linfopenia (35%), diarreia (28%), pneumonia (28%), náuseas (27%), pirexia (27%), cefaleia (24%), tosse (24%), obstipação (21%) e dor (21%).

Foram notificadas reações adversas graves em 65% dos doentes que receberam TECVAYLI, incluindo pneumonia (16%), COVID-19 (15%), síndrome de libertação de citocinas (8%), sépsis (7%), pirexia (5%), dor musculoesquelética (5%), lesão renal aguda (4,8%), diarreia (3,0%), celulite (2,4%), hipoxia (2,4%), neutropenia febril (2,4%) e encefalopatia (2,4%).

Lista tabelada de reações adversas

Os dados de segurança de TECVAYLI foram avaliados no MajesTEC-1, que incluiu 165 doentes adultos com mieloma múltiplo que receberam o regime de dosagem recomendado de TECVAYLI em monoterapia. A duração mediana do tratamento com TECVAYLI foi de 8,5 (Intervalo: 0,2 a 24,4) meses.

A Tabela 6 resume as reações adversas notificadas em doentes que receberam TECVAYLI. Os dados de segurança de TECVAYLI também foram avaliados em toda a população tratada (N=302) sem reações adversas adicionais identificadas.

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas abaixo, por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6: Reações adversas em doentes com mieloma múltiplo tratados com TECVAYLI no MajesTEC-1 na dose recomendada para utilização em monoterapia

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência (Todos os graus)	N=165	
			n (%)	
			Qualquer grau	Grau 3 ou 4
Infeções e infestações	Pneumonia ¹	Muito frequente	46 (28%)	32 (19%)
	Sépsis ²	Frequente	13 (7,9%)	11 (6,7%)
	COVID-19 ³	Muito frequente	30 (18%)	20 (12%)
	Infeção das vias respiratórias superiores ⁴	Muito frequente	61 (37%)	4 (2,4%)
	Celulite	Frequente	7 (4,2%)	5 (3,0%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia	Muito frequente	117 (71%)	106 (64%)
	Neutropenia febril	Frequente	6 (3,6%)	5 (3,0%)
	Trombocitopenia	Muito frequente	66 (40%)	35 (21%)
	Linfopenia	Muito frequente	57 (35%)	54 (33%)
	Anemia ⁵	Muito frequente	90 (55%)	61 (37%)
	Leucopenia	Muito frequente	29 (18%)	12 (7,3%)
	Hipofibrinogenemia	Frequente	16 (9,7%)	2 (1,2%)
Doenças do sistema imunitário	Síndrome de libertação de citocinas	Muito frequente	119 (72%)	1 (0,6%)
	Hipogamaglobulinemia ⁶	Muito frequente	123 (75%)	3 (1,8%)

Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiperamilasemia	Frequente	6 (3,6%)	4 (2,4%)
	Hipercalcemia	Frequente	8 (4,8%)	2 (1,2%)
	Hipercalcemia	Muito frequente	19 (12%)	5 (3,0%)
	Hiponatremia	Frequente	13 (7,9%)	8 (4,8%)
	Hipocalcemia	Muito frequente	23 (14%)	8 (4,8%)
	Hipocalcemia	Frequente	12 (7,3%)	0
	Hipofosfatemia	Muito frequente	20 (12%)	10 (6,1%)
	Hipoalbuminemia	Frequente	4 (2,4%)	1 (0,6%)
	Hipomagnesemia	Muito frequente	22 (13%)	0
	Diminuição do apetite	Muito frequente	20 (12%)	1 (0,6%)
Doenças do sistema nervoso	Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias	Frequente	5 (3,0%)	0
	Encefalopatia ⁷	Frequente	16 (9,7%)	0
	Neuropatia periférica ⁸	Muito frequente	26 (16%)	1 (0,6%)
	Cefaleia	Muito frequente	39 (24%)	1 (0,6%)
Vasculopatias	Hemorragia ⁹	Muito frequente	20 (12%)	5 (3,0%)
	Hipertensão ¹⁰	Muito frequente	21 (13%)	9 (5,5%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Hipoxia	Frequente	16 (9,7%)	6 (3,6%)
	Dispneia ¹¹	Muito frequente	22 (13%)	3 (1,8%)
	Tosse ¹²	Muito frequente	39 (24%)	0
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequente	47 (28%)	6 (3,6%)
	Vômitos	Muito frequente	21 (13%)	1 (0,6%)
	Náuseas	Muito frequente	45 (27%)	1 (0,6%)
	Obstipação	Muito frequente	34 (21%)	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética ¹³	Muito frequente	85 (52%)	14 (8,5%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Muito frequente	45 (27%)	1 (0,6%)
	Reação no local da injeção ¹⁴	Muito frequente	62 (38%)	1 (0,6%)
	Dor ¹⁵	Muito frequente	34 (21%)	3 (1,8%)
	Edema ¹⁶	Muito frequente	23 (14%)	0
	Fadiga ¹⁷	Muito frequente	67 (41%)	5 (3,0%)

Exames complementares de diagnóstico	Aumento da creatinina no sangue	Frequente	9 (5,5%)	0
	Elevação das transaminases ¹⁸	Frequente	16 (9,7%)	4 (2,4%)
	Aumento da lipase	Frequente	10 (6,1%)	2 (1,2%)
	Aumento da fosfatase alcalina no sangue	Muito frequente	18 (11%)	3 (1,8%)
	Aumento da gama-glutamilttransferase	Frequente	16 (9,7%)	5 (3,0%)
	Prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada	Frequente	13 (7,9%)	2 (1,2%)
	Aumento da razão normalizada internacional	Frequente	10 (6,1%)	2 (1,2%)

Os acontecimentos adversos são codificados utilizando os termos MedDRA da versão 24.0.

Nota: O resultado inclui o diagnóstico de SLC e ICANS; os sintomas de SLC ou ICANS foram excluídos.

- ¹ Pneumonia inclui pneumonia por *Enterobacter*, infecção das vias respiratórias inferiores, infecção viral das vias respiratórias inferiores, pneumonia por *Metapneumovirus*, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia, pneumonia adenoviral, pneumonia bacteriana, pneumonia por *klebsiella*, pneumonia por *moraxella*, pneumonia pneumocócica, pneumonia por *pseudomonas*, pneumonia por vírus sincicial respiratório, pneumonia estafilocócica e pneumonia viral.
- ² Sepsis inclui bacteriemia, sépsis meningocócica, sépsis neutropênica, bacteriemia por pseudomonas, sépsis por pseudomonas, sépsis e bacteriemia estafilocócica.
- ³ COVID-19 inclui a COVID-19 e a COVID-19 assintomática.
- ⁴ Infecção das vias respiratórias superiores inclui bronquite, nasofaringite, faringite, infecção das vias respiratórias, infecção bacteriana das vias respiratórias, rinite, infecção por rinovírus, sinusite, traqueíte, infecção das vias respiratórias superiores e infecção viral das vias respiratórias superiores.
- ⁵ Anemia inclui anemia, deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro.
- ⁶ Hipogamaglobulinemia inclui doentes com acontecimentos adversos de hipogamaglobulinemia, hipoglobulinemia, imunoglobulinas diminuídas e/ou doentes com níveis laboratoriais de IgG inferiores a 500 mg/dl após o tratamento com teclistamab.
- ⁷ Encefalopatia inclui estado confusional, diminuição do nível de consciência, letargia, defeito de memória e sonolência.
- ⁸ A neuropatia periférica inclui disestesia, hipostesia, hipostesia oral, neuralgia, parestesia, parestesia oral, neuropatia sensorial periférica e ciática.
- ⁹ Hemorragia inclui hemorragia conjuntival, epistaxe, hematoma, hematuria, hemoperitoneu, hemorragia hemorroidal, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, hemorragia bucal e hematoma subdural.
- ¹⁰ Hipertensão inclui a hipertensão essencial e a hipertensão.
- ¹¹ Dispneia inclui insuficiência respiratória aguda, dispneia e dispneia de esforço.
- ¹² Tosse inclui tosse alérgica, tosse, tosse produtiva e síndrome de tosse das vias respiratórias superiores.
- ¹³ Dor musculoesquelética inclui artralgia, dores nas costas, dor óssea, dor torácica musculoesquelética, dor musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço e dor nas extremidades.
- ¹⁴ Reação no local de injeção inclui equimose no local de injeção, celulite no local de injeção, desconforto no local de injeção, eritema no local de injeção, hematoma no local de injeção, endurecimento no local de injeção, inflamação no local de injeção, edema no local de injeção, prurido no local de injeção, erupção no local de injeção, reação no local de injeção e inchaço no local de injeção.
- ¹⁵ Dor inclui dor de ouvidos, dor do flanco, dor na virilha, dor torácica não cardíaca, dor orofaríngea, dor, dor na mandíbula, dor de dentes e dor tumoral.
- ¹⁶ Edema inclui edema facial, sobrecarga de fluidos, edema periférico e inchaço periférico.
- ¹⁷ Fadiga inclui astenia, fadiga e mal-estar.
- ¹⁸ Elevação das transaminases inclui aumento de alanina aminotransferase e aumento de aspartato aminotransferase.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas

No MajesTEC-1 (N=165), a SLC foi notificada em 72% dos doentes após o tratamento com TECVAYLI. Um terço (33%) dos doentes apresentaram mais do que um acontecimento de SLC. A maioria dos doentes apresentou SLC após a Dose 1 de escalonamento (44%), a Dose 2 de

escalonamento (35%) ou a dose inicial de manutenção (24%). Menos de 3% dos doentes desenvolveram a primeira ocorrência de SLC após doses subsequentes de TECVAYLI. Os acontecimentos de SLC foram de Grau 1 (50%) e Grau 2 (21%) ou Grau 3 (0,6%). O tempo mediano para o início da SLC foi de 2 (Intervalo: 1 a 6) dias após a dose mais recente, com uma duração mediana de 2 (Intervalo: 1 a 9) dias.

Os sinais e sintomas mais frequentes associados à SLC foram febre (72%), hipoxia (13%), arrepios (12%), hipotensão (12%), taquicardia sinusal (7%), cefaleia (7%) e enzimas hepáticas elevadas (elevação de aspartato aminotransferase e de alanina-aminotransferase) (3,6% cada).

No MajesTEC-1, foram utilizados tocilizumab, corticosteroides e tocilizumab em combinação com corticosteroides para tratar a SLC em 32%, 11% e 3% dos acontecimentos de SLC, respetivamente.

Toxicidades neurológicas, incluindo ICANS

No MajesTEC-1 (N=165), foram notificados acontecimentos de toxicidade neurológica em 15% dos doentes que receberam TECVAYLI. Os acontecimentos de toxicidade neurológica foram de Grau 1 (8,5%), Grau 2 (5,5%) ou Grau 4 (<1%). O acontecimento de toxicidade neurológica mais frequentemente comunicado foi a cefaleia (8%).

Foram notificados ICANS, incluindo de grau 3 e superior, em ensaios clínicos e com a experiência pós-comercialização. As manifestações clínicas mais frequentes de ICANS foram estado confusional, diminuição do nível de consciência, desorientação, disgrafia, afasia, apraxia e sonolência. O início da toxicidade neurológica pode ser concomitante com a SLC, após a resolução da SLC ou na ausência de SLC. O tempo observado para o início da ICANS variou entre 0 e 21 dias após a dose mais recente.

Imunogenicidade

Os doentes tratados com teclistamab subcutâneo em monoterapia (N=238) no MajesTEC-1 foram avaliados quanto a anticorpos contra o teclistamab usando um imunoensaio baseado em eletroquimioluminescência. Um indivíduo (0,4%) desenvolveu anticorpos neutralizantes contra o teclistamab de baixa titulação.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

A dose máxima tolerada de teclistamab não foi determinada. Em estudos clínicos, foram administradas doses até 6 mg/kg.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas, e deve ser instituído imediatamente um tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FX24

Mecanismo de ação

Teclistamab é um anticorpo biespecífico de IgG4-PAA de tamanho completo que visa o recetor CD3 expresso na superfície das células T e do antígeno de maturação das células B (BCMA), que é expresso na superfície das células malignas da linhagem B do mieloma múltiplo, bem como das células B de fase tardia e das células plasmáticas. Com os seus locais de dupla ligação, o teclistamab é capaz de aproximar células T CD3⁺ das células BCMA⁺, resultando na ativação das células T e subsequente lise e morte das células BCMA⁺, que é mediada por perforina segregada e várias granzimas armazenadas nas vesículas secretórias das células T citotóxicas. Este efeito ocorre sem ter em conta a especificidade do recetor de células T ou a dependência nas moléculas de Classe 1 do complexo de histocompatibilidade principal (CHP) na superfície das células que apresentam antígenos.

Efeitos farmacodinâmicos

No primeiro mês de tratamento, foi observada a ativação de células T, a redistribuição de células T, a redução de células B e a indução de citocinas séricas.

Ao fim de um mês do tratamento com teclistamab, a maioria dos respondedores apresentou uma redução no BCMA solúvel, e observou-se uma maior redução no BCMA solúvel em indivíduos com respostas mais profundas ao teclistamab.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de TECVAYLI em monoterapia foi avaliada em doentes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário num estudo de Fase 1/2 aberto, de braço único, multicêntrico (MajesTEC-1). O estudo incluiu doentes que tinham recebido anteriormente pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um inibidor do proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38. O estudo excluiu doentes que sofreram AVC ou convulsões nos 6 meses anteriores e doentes com pontuação de desempenho ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 , com leucemia a plasmócitos, com envolvimento ativo conhecido do SNC ou que apresentaram sinais clínicos de envolvimento meníngeo de mieloma múltiplo ou história ativa ou documentada de doença autoimune com exceção do vitiligo, diabetes Tipo 1 e tiroidite autoimune anterior.

Os doentes receberam doses iniciais de escalonamento de 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg de TECVAYLI administrado por via subcutânea, seguidas da dose de manutenção de TECVAYLI 1,5 mg/kg, administrada por via subcutânea uma vez por semana daí em diante, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes que tiveram uma resposta completa (RC) ou superior durante pelo menos 6 meses foram elegíveis para reduzir a frequência da dose para 1,5 mg/kg por via subcutânea de duas em duas semanas até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ver secção 4.2). A duração mediana entre a Dose 1 de escalonamento e a Dose 2 de escalonamento foi de 2,9 (Intervalo: 2 a 7) dias. A duração mediana entre a Dose 2 de escalonamento e a dose de manutenção inicial foi de 3,1 (Intervalo: 2 a 9) dias. Os doentes foram hospitalizados para monitorização durante, pelo menos, 48 horas após a administração de cada dose do esquema posológico de escalonamento de TECVAYLI.

A população de eficácia incluía 165 doentes. A idade mediana foi de 64 (Intervalo: 33 a 84) anos com 15% dos indivíduos com ≥ 75 anos de idade; 58% eram homens; 81% eram caucasianos, 13% eram de raça negra, 2% eram asiáticos. O sistema de estadiamento internacional (*International Staging System - ISS*) no arranque do estudo foi de 52% na Fase I, 35% na Fase II e 12% na Fase III. Em 26% dos doentes estava presente citogenética de alto risco (presença de del(17p), t(4;14) ou t(14;16)). Dezassete por cento dos doentes apresentavam plasmacitomas extramedulares.

O tempo mediano desde o diagnóstico inicial de mieloma múltiplo até à inclusão foi de 6 (Intervalo: 0,8 a 22,7) anos. O número mediano de terapêuticas anteriores foi de 5 (Intervalo: 2 a 14), com 23% dos doentes que receberam 3 terapêuticas anteriores. Oitenta e dois por cento dos doentes receberam um transplante de células estaminais autólogas prévio e 4,8% dos doentes receberam um transplante alogénico prévio. Setenta e oito por cento dos doentes eram triplamente refratários (refratários ao inibidor do proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38).

Os resultados de eficácia foram baseados na taxa de resposta global, conforme determinado pela avaliação da Comissão de Revisão Independente (IRC) utilizando os critérios IMWG (*International Myeloma Working Group*) de 2016 (ver a Tabela 7).

Tabela 7: Resultados da eficácia do MajesTEC-1

	Todos tratados (N=165)
Taxa de resposta global (ORR: RCe, RC, RPMB, RP) n (%)	104 (63,0%)
IC de 95% (%)	(55,2%, 70,4%)
Resposta completa estrita (RCe)	54 (32,7%)
Resposta completa (RC)	11 (6,7%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	32 (19,4%)
Resposta parcial (RP)	7 (4,2%)
Duração da resposta (DdR) (meses)	
Número de respondedores	104
DdR (Meses): Mediana (IC de 95%)	18,4 (14,9, NE) ¹
Tempo até à primeira resposta (meses)	
Número de respondedores	104
Mediana	1,2
Intervalo	(0,2; 5,5)
Taxa de negatividade da DRM² em todos os doentes tratados, n (%) [N=165]	44 (26,7%)
IC de 95% (%)	(20,1%, 34,1%)
Taxa de negatividade da DRM^{2,3} em doentes que atingem a CR ou RCe, n (%) [N=65]	30 (46,2%)
IC de 95% (%)	(33,7%, 59,0%)

¹ NE=não estimável

² A taxa de negatividade da DRM é definida como a proporção de participantes que atingiram o estado negativo de DRM (em 10^{-5}) em qualquer ponto temporal após a dose inicial, e antes da progressão da doença (PD) ou terapêutica antimieloma subsequente.

³ Apenas são consideradas avaliações de DRM (limiar de teste 10^{-5}) no prazo de 3 meses após atingir a RC/eRC até à morte/progressão/terapêutica subsequente (excluindo).

O seguimento mediano após a alteração do esquema posológico foi de 12,6 (Intervalo: 1,0 a 24,7) meses nos doentes que mudaram para 1,5 mg/kg por via subcutânea de duas em duas semanas.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com TECVAYLI em todos os subgrupos da população pediátrica no mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O teclistamab apresentou uma farmacocinética aproximadamente proporcional à dose, após a administração subcutânea, no intervalo de 0,08 mg/kg a 3 mg/kg (0,05 a 2,0 vezes a dose recomendada). Noventa por cento da exposição em estado estacionário foi alcançada após 12 doses semanais de manutenção. A razão de acumulação média entre a primeira e a 13ª dose de manutenção semanal de teclistamab 1,5 mg/kg foi de 4,2 vezes para C_{max} , 4,1 vezes para C_{trough} e 5,3 vezes para AUC_{tau} .

A C_{max} , C_{trough} e AUC_{tau} de teclistamab são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8: Parâmetros farmacocinéticos de teclistamab para a 13ª dose de manutenção semanal recomendada (1,5 mg/kg) em doentes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário no MajesTEC-1

Parâmetro farmacocinético	Média Geométrica de Teclistamab (% de CV)
C_{max} (µg/ml)	23,8 (55%)
C_{trough} (µg/ml)	21,1 (63%)
AUC_{tau} (µg·h/ml)	3838 (57%)

C_{max} =Concentração máxima de teclistamab no soro; C_{trough} =Concentração de teclistamab no soro antes da dose seguinte; CV = coeficiente de variação geométrico; AUC_{tau} =Área sob a curva temporal de concentração ao longo do intervalo de dosagem semanal.

Absorção

A biodisponibilidade média de teclistamab foi de 72% quando administrado por via subcutânea. O T_{max} mediano (intervalo) de teclistamab após a primeira e a 13ª doses de manutenção semanais foi 139 (19 a 168) horas e 72 (24 a 168) horas, respetivamente.

Distribuição

O volume médio de distribuição foi de 5,63 l (29% de CV [coeficiente de variação]).

Eliminação

A depuração de teclistamab diminui ao longo do tempo, com uma redução média máxima (% de CV) desde a linha de base até à 13ª dose de manutenção semanal de 40,8% (56%). A depuração da média geométrica (% de CV) é de 0,472 l/dia (64%) na 13ª dose de manutenção semanal. Espera-se que os doentes que interrompem o teclistamab após a 13ª dose de manutenção semanal apresentem uma redução de 50% em relação à C_{max} na concentração de teclistamab com a mediana de tempo (percentil 5º ao 95º) de 15 (7 a 33) dias após T_{max} e uma redução de 97% em relação a C_{max} na concentração de teclistamab numa mediana de tempo de 69 (32 a 163) dias após T_{max} .

A análise farmacocinética da população (baseada no MajesTEC-1) mostrou que o BCMA solúvel não teve impacto nas concentrações de teclistamab no soro.

Populações especiais

A farmacocinética de TECVAYLI em doentes pediátricos com 17 anos de idade ou menos não foi investigada.

Os resultados das análises farmacocinéticas da população indicam que a idade (24 a 84 anos) e o sexo não influenciaram a farmacocinética do teclistamab.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais de TECVAYLI em doentes com compromisso renal.

Os resultados das análises farmacocinéticas da população indicam que o compromisso renal ligeiro ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{taxa de filtração glomerular estimada (eGFR)} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ou o compromisso renal moderado ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) não influenciou significativamente a farmacocinética do teclistamab. Estão disponíveis dados limitados de doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais de TECVAYLI em doentes com compromisso hepático.

Os resultados das análises farmacocinéticas da população indicam que o compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total > 1 a $1,5$ vezes o limite superior do normal (LSN) e qualquer aspartato aminotransferase (AST), ou bilirrubina total \leq LSN e $\text{AST} > \text{LSN}$) não influenciou significativamente a farmacocinética do teclistamab. Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático moderado e grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial carcinogénico ou genotóxico do teclistamab.

Toxicologia reprodutiva e fertilidade

Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos do teclistamab na reprodução e desenvolvimento fetal. No estudo de toxicidade por dose repetida de 5 semanas em macacos-cinomolgos, não se verificaram efeitos notáveis nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em doses até 30 mg/kg/semana (aproximadamente 22 vezes a dose humana máxima recomendada, com base na exposição à AUC) por via intravenosa durante cinco semanas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sal dissódico de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) di-hidratado
Ácido acético glacial
Polissorbato 20 (E432)
Acetato de sódio tri-hidratado
Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis não aberto

2 anos

Seringa preparada

As seringas preparadas devem ser administradas imediatamente. Se não for possível a administração imediata, os tempos de armazenamento em uso da seringa preparada não devem ser superiores a 20 horas a 2 °C – 8 °C ou à temperatura ambiente (15 °C – 30 °C). Eliminar após 20 horas se não for utilizado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem exterior de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Solução injetável de 3 ml num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 com fecho elastomérico e vedação em alumínio com um botão de correr contendo 30 mg de teclistamab (10 mg/ml).

Tamanho da embalagem de 1 frasco para injetáveis.

Solução injetável de 1,7 ml num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 com fecho elastomérico e vedação em alumínio com um botão de correr contendo 153 mg de teclistamab (90 mg/ml).

Tamanho da embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

É muito importante que as instruções de preparação e administração fornecidas nesta secção sejam rigorosamente seguidas para minimizar potenciais erros de dosagem com os frascos para injetáveis de TECVAYLI 10 mg/ml e TECVAYLI 90 mg/ml.

TECVAYLI deve ser administrado apenas por via de injeção subcutânea. Não administrar TECVAYLI por via intravenosa.

TECVAYLI deve ser administrado por um profissional de saúde com pessoal médico adequadamente formado e equipamento médico apropriado para gerir reações graves, incluindo a síndrome de libertação de citocinas (ver secção 4.4).

Os frascos de TECVAYLI 10 mg/ml e TECVAYLI 90 mg/ml são apenas para utilização única.

Os frascos de TECVAYLI de diferentes concentrações não devem ser combinados para atingir a dose de manutenção.

A técnica asséptica deve ser utilizada para preparar e administrar TECVAYLI.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Preparação de TECVAYLI

- Verificar a dose prescrita para cada injeção de TECVAYLI. Para minimizar erros, utilizar as seguintes tabelas para preparar a injeção de TECVAYLI.
 - Utilizar a Tabela 9 para determinar a dose total, volume de injeção e número de frascos para injetáveis necessários, com base no peso corporal real do doente para a dose 1 de escalonamento utilizando um frasco para injetáveis de TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabela 9: Volumes de injeção de TECVAYLI (10 mg/ml) para a dose 1 de escalonamento (0,06 mg/kg)

Dose 1 de escalonamento (0,06 mg/kg)	Peso corporal (kg)	Dose total (mg)	Volume injetável (ml)	Número de frascos para injetáveis (1 frasco para injetáveis =3 ml)
	35–39	2,2	0,22	1
	40–44	2,5	0,25	1
	45–49	2,8	0,28	1
	50–59	3,3	0,33	1
	60–69	3,9	0,39	1
	70–79	4,5	0,45	1
	80–89	5,1	0,51	1
	90–99	5,7	0,57	1
	100–109	6,3	0,63	1
	110–119	6,9	0,69	1
	120–129	7,5	0,75	1
	130–139	8,1	0,81	1
	140–149	8,7	0,87	1
150–160	9,3	0,93	1	

- Utilizar a Tabela 10 para determinar a dose total, volume de injeção e número de frascos para injetáveis necessários, com base no peso corporal real do doente para a dose 2 de escalonamento utilizando um frasco para injetáveis de TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabela 10: Volumes de injeção de TECVAYLI (10 mg/ml) para a dose 2 de escalonamento (0,3 mg/kg)

Dose 2 de escalonamento (0,3 mg/kg)	Peso corporal (kg)	Dose total (mg)	Volume injetável (ml)	Número de frascos para injetáveis (1 frasco para injetáveis=3 ml)
	35–39	11	1,1	1
	40–44	13	1,3	1
	45–49	14	1,4	1
	50–59	16	1,6	1
	60–69	19	1,9	1
	70–79	22	2,2	1
	80–89	25	2,5	1
	90–99	28	2,8	1
	100–109	31	3,1	2
	110–119	34	3,4	2
	120–129	37	3,7	2
	130–139	40	4,0	2
	140–149	43	4,3	2
150–160	47	4,7	2	

- Utilizar a Tabela 11 para determinar a dose total, volume de injeção e número de frascos para injetáveis necessários, com base no peso corporal real do doente para a dose de manutenção utilizando um frasco para injetáveis de TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabela 11: Volumes de injeção de TECVAYLI (90 mg/ml) para a dose de manutenção (1,5 mg/kg)

Dose de manutenção (1,5 mg/kg)	Peso corporal (kg)	Dose total (mg)	Volume injetável (ml)	Número de frascos para injetáveis (1 frasco para injetáveis=1,7 ml)
		35–39	56	0,62
	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

- Retirar o frasco para injetáveis de TECVAYLI apropriado do armazenamento refrigerado (2 °C – 8 °C) e equilibrar à temperatura ambiente (15 °C – 30 °C), conforme necessário, durante pelo menos 15 minutos. Não aquecer TECVAYLI de qualquer outra forma.
- Uma vez equilibrado, mover gentilmente o frasco para injetáveis durante aproximadamente 10 segundos para misturar. Não agitar.
- Retirar o volume de injeção necessário de TECVAYLI do(s) frasco(s) para injetáveis para uma seringa de tamanho adequado utilizando uma agulha de transferência.
 - Cada volume de injeção não deve exceder 2,0 ml. Dividir as doses que requerem mais de 2,0 ml igualmente em várias seringas.
- TECVAYLI é compatível com agulhas de injeção de aço inoxidável e material de seringa de polipropileno e policarbonato.
- Substituir a agulha de transferência por uma agulha de tamanho apropriado para injeção.
- Inspeccionar visualmente o TECVAYLI para ver se existem partículas e descoloração antes da administração. Não utilizar se a solução estiver descolorida, ou turva, ou se estiverem presentes partículas estranhas.
 - A solução injetável de TECVAYLI é incolor a amarelo claro.

Administração de TECVAYLI

- Injetar o volume necessário de TECVAYLI no tecido subcutâneo do abdómen (local de injeção preferencial). Em alternativa, TECVAYLI pode ser injetado no tecido subcutâneo noutros locais (p. ex., na coxa). Se forem necessárias várias injeções, as injeções de TECVAYLI devem ter pelo menos 2 cm de distância.
- Não injetar em tatuagens ou cicatrizes ou áreas onde a pele esteja vermelha, ferida, sensível, dura ou não intacta.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de agosto de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá garantir que em cada Estado Membro onde TECVAYLI seja comercializado, todos os doentes/cuidadores que se preveja que venham a utilizar teclistamab tenham acesso ao/recebam o Cartão do doente que irá informar e explicar aos doentes os riscos de SLC e de toxicidade neurológica, incluindo ICANS. O Cartão do doente também inclui uma mensagem de advertência para profissionais de saúde que tratem os doentes de que o doente está a receber teclistamab.

O Cartão do doente irá conter as seguintes mensagens principais:

- Uma descrição dos principais sinais e sintomas de SLC e de toxicidade neurológica, incluindo ICANS
- Uma descrição de quando obter assistência urgente do profissional de saúde ou obter auxílio de emergência, caso se apresentem sinais e sintomas de SLC ou toxicidade neurológica, incluindo ICANS
- Os detalhes de contacto do médico prescriptor

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
De forma a confirmar a eficácia e a segurança de teclistamab indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo recidivante e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença na última terapêutica, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar os resultados do estudo 64007957MMY3001, um Estudo de Fase 3 aleatorizado de comparação de teclistamab em combinação com daratumumab SC versus daratumumab SC, pomalidomida e dexametasona (DPd) ou daratumumab SC, bortezomib e dexametasona (Dvd) em participantes com mieloma múltiplo recidivante e refratário	Março de 2028

<p>De forma a caracterizar melhor a duração da resposta e a segurança a longo prazo de teclistamab em doentes com mieloma múltiplo que foram previamente tratados com ≥ 3 linhas de tratamento anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteossoma e um anticorpo anti-CD38, o Titular de Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o relatório do estudo final 64007957MMY1001, de Fase 1/2, Primeiro em Humano, Open Label, Estudo de Escalonamento de Dose de teclistamab, um Anticorpo Biespecífico BCMA x CD3 Humanizado, em doentes com Mieloma Múltiplo Recidivante ou Refratário.</p>	<p>Dezembro de 2028</p>
---	-------------------------

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TECVAYLI 10 mg/ml solução injetável
teclistamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 3 ml contém 30 mg de teclistamab (10 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Sal dissódico de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) di-hidratado, ácido acético glacial, polissorbato 20, acetato de sódio tri-hidratado, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 frasco para injetáveis, 30 mg/3 ml

Dose de escalonamento

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização por via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem exterior de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1675/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

TECVAYLI 10 mg/ml injetável
teclistamab
teclistamab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 mg/3 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TECVAYLI 90 mg/ml solução injetável
teclistamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 1,7 ml contém 153 mg de teclistamab (90 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Sal dissódico de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) di-hidratado, ácido acético glacial, polissorbato 20, acetato de sódio tri-hidratado, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis, 153 mg/1,7 ml
Dose de manutenção

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização por via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem exterior de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1675/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

TECVAYLI 90 mg/ml injetável
teclistamab
teclistamab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

153 mg/1,7 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

TECVAYLI 10 mg/ml solução injetável

TECVAYLI 90 mg/ml solução injetável

teclistamab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é TECVAYLI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado TECVAYLI
3. Como é administrado TECVAYLI
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar TECVAYLI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é TECVAYLI e para que é utilizado

TECVAYLI é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa "teclistamab" e é utilizado para tratar adultos com um tipo de cancro da medula óssea chamado mieloma múltiplo. É utilizado para doentes que tenham realizado, pelo menos, três outros tipos de tratamento que não funcionaram ou deixaram de funcionar.

Como funciona TECVAYLI

TECVAYLI é um anticorpo, um tipo de proteína que foi concebida para reconhecer e fixar-se a alvos específicos no seu corpo. TECVAYLI visa o antigénio de maturação das células B (BCMA), que é encontrado em células cancerosas de mieloma múltiplo e o conjunto de diferenciação 3 (CD3), que é encontrado nas chamadas células T do seu sistema imunitário. Este medicamento funciona ligando-se a estas células e juntando-as, para que o seu sistema imunitário possa destruir as células cancerosas do mieloma múltiplo.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado TECVAYLI

Não lhe deve ser administrado TECVAYLI se tem alergia ao teclistamab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se não tem a certeza se tem alergia, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado TECVAYLI.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado TECVAYLI se tiver tido um AVC ou uma convulsão nos últimos 6 meses.

TECVAYLI e vacinas

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado TECVAYLI se tiver sido vacinado recentemente ou se vai ser vacinado.

Não deve receber vacinas vivas a partir de quatro semanas antes até quatro semanas após ser tratado com TECVAYLI.

Análises e exames

Antes de lhe ser administrado TECVAYLI, o seu médico irá verificar as suas contagens sanguíneas para procurar sinais de infeção. Se tiver qualquer infeção, esta será tratada antes de iniciar TECVAYLI. O seu médico também irá verificar se está grávida ou a amamentar.

Durante o tratamento com TECVAYLI, o seu médico irá monitorizá-lo quanto a efeitos indesejáveis. O seu médico irá verificar regularmente as suas contagens sanguíneas, uma vez que o número de células sanguíneas ou outros componentes do sangue pode diminuir.

Procurar a presença de efeitos indesejáveis graves.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes sintomas:

- Sinais de um problema conhecido como "síndrome de libertação de citocinas" (SLC). A síndrome de libertação de citocinas é uma reação imunitária grave com sintomas como febre, arrepios, náuseas, dores de cabeça, batimentos cardíacos acelerados, tonturas e dificuldade em respirar.
- Efeitos no seu sistema nervoso. Os sintomas incluem sentir-se confuso, sentir-se menos alerta, sonolento ou ter dificuldade em escrever e/ou falar. Alguns destes podem ser sinais de uma reação imunitária grave chamada "síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias" (ICANS).
- Sinais e sintomas de uma infeção.

Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver alguns dos sinais acima.

Crianças e adolescentes

Não dê TECVAYLI a crianças ou jovens com menos de 18 anos de idade, pois não se sabe como este medicamento irá afetá-los.

Outros medicamentos e TECVAYLI

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos que se podem obter sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Gravidez e amamentação

Desconhece-se se TECVAYLI afeta o feto ou se passa para o leite materno.

Informação sobre a gravidez para as mulheres

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado TECVAYLI.

Se ficar grávida enquanto estiver a ser tratada com este medicamento, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Informação sobre a gravidez para os homens

Se a sua parceira engravidar enquanto estiver a ser tratado com este medicamento, informe imediatamente o seu médico.

Contraceção – informações para as mulheres que podem engravidar

Se puder engravidar, tem de usar contraceção eficaz durante o tratamento e até 5 meses após a interrupção do tratamento com TECVAYLI.

Contraceção – informações para os homens

Se a sua parceira puder engravidar, deve usar contraceção eficaz durante o tratamento e até 3 meses após a interrupção do tratamento com TECVAYLI.

Amamentação

Poderá decidir em conjunto com o seu médico se o benefício da amamentação é superior ao risco para o seu bebé. Se, em conjunto com o seu médico, decidir parar de tomar este medicamento, não deve amamentar durante 5 meses após a interrupção do tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas podem sentir-se cansadas, tontas ou confusas enquanto tomam TECVAYLI. Não conduza, utilize ferramentas, opere maquinaria pesada nem faça coisas que possam constituir um perigo para si próprio até pelo menos 48 horas após receber a sua terceira dose de TECVAYLI, ou conforme as instruções do seu médico.

TECVAYLI contém sódio

TECVAYLI contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como é administrado TECVAYLI

Qual a quantidade administrada

O seu médico irá determinar a sua dose de TECVAYLI. A dose dependerá do seu peso corporal. As duas primeiras doses serão menores.

TECVAYLI é administrado da seguinte forma:

- Receberá 0,06 mg por cada quilograma de peso corporal para a sua primeira dose.
- Receberá 0,3 mg por quilograma de peso corporal como a sua segunda dose 2 a 7 dias mais tarde.
- Receberá então uma "Dose de manutenção" de 1,5 mg por quilograma de peso corporal 2 a 7 dias após a sua segunda dose.
- Continuará então a receber uma "Dose de manutenção" uma vez por semana, enquanto estiver a beneficiar de TECVAYLI.

Se continuar a receber benefícios de TECVAYLI após 6 meses, o seu médico pode decidir que receberá uma "Dose de manutenção" de duas em duas semanas.

O seu médico irá monitorizá-lo quanto a efeitos indesejáveis após cada uma das suas três primeiras doses. Irá fazê-lo durante 2 dias após cada dose.

Deve permanecer perto de um estabelecimento de saúde após as três primeiras doses, no caso de ter efeitos indesejáveis.

Como é administrado este medicamento

TECVAYLI ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro como uma injeção sob a sua pele (injeção "subcutânea"). É dado na zona do estômago (abdómen) ou da coxa.

Outros medicamentos administrados durante o tratamento com TECVAYLI

Ser-lhe-ão dados medicamentos 1-3 horas antes de cada uma das três primeiras doses de TECVAYLI, que ajudam a diminuir a probabilidade de ter efeitos indesejáveis, tais como a síndrome de libertação de citocinas. Estes podem incluir:

- medicamentos para reduzir o risco de reações alérgicas (anti-histamínicos)
- medicamentos para reduzir o risco de inflamação (corticosteroides)
- medicamentos para reduzir o risco de febre (como o paracetamol)

Poderá também receber estes medicamentos para doses posteriores de TECVAYLI, com base em quaisquer sintomas que tenha.

Poderá também receber medicamentos adicionais com base em quaisquer sintomas que possa sentir ou com base no seu historial médico.

Se lhe for administrado mais TECVAYLI do que deveria

Este medicamento será administrado pelo seu médico ou enfermeiro e é improvável que lhe seja administrado demasiado. No caso de lhe ser administrado demasiado (sobredosagem), o seu médico irá verificar para detetar efeitos indesejáveis.

Caso se tenha esquecido da sua marcação para administração de TECVAYLI

É muito importante ir a todas as marcações. Se faltar a uma marcação, faça outra o mais depressa possível.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Procure ajuda médica imediatamente se tiver qualquer um dos efeitos indesejáveis seguintes que poderão ser graves e podem ser fatais.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- reação imunitária grave ("síndrome de libertação de citocinas") que pode causar febre, arrepios, náuseas, dores de cabeça, batimentos cardíacos acelerados, tonturas e dificuldade em respirar
- baixo nível de anticorpos chamados "imunoglobulinas" no sangue (hipogamaglobulinemia) que pode tornar as infeções mais prováveis
- baixos níveis de um tipo de glóbulos brancos (neutropenia)
- infeção, que pode incluir febre, arrepios, tremores, tosse, falta de ar, respiração rápida e pulso rápido

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Efeitos no seu sistema nervoso. Estes sintomas podem ser sinais de uma reação imunitária grave chamada "síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias" (ICANS).
- Alguns destes sintomas são:
 - sentir-se confuso
 - sentir-se menos alerta
 - ter dificuldade em escrever
 - ter dificuldade a falar
 - sonolência
 - perda da capacidade de efetuar movimentos e gestos qualificados (apesar de ter a capacidade física e o desejo de os realizar)

Informe imediatamente o seu médico se sentir algum dos efeitos indesejáveis graves listados acima.

Outros efeitos indesejáveis

Outros efeitos indesejáveis estão indicados abaixo. Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver qualquer um destes efeitos indesejáveis.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- infeção pulmonar (pneumonia)
- infeção por COVID-19 causada por um vírus chamado coronavírus (SARS-CoV-2)
- infeção no nariz, seios nasais ou garganta (infeção das vias respiratórias superiores)
- baixos níveis de glóbulos vermelhos (anemia)
- baixos níveis de plaquetas sanguíneas (células que ajudam o sangue a coagular, trombocitopenia)

- baixo número de glóbulos brancos (leucopenia)
- baixos níveis de um tipo de glóbulos brancos (linfopenia)
- baixo nível de "fosfato", "magnésio" ou "potássio" no sangue (hipofosfatemia, hipomagnesemia ou hipocalcemia)
- aumento do nível de "cálcio" (hipercalcemia)
- aumento da "fosfatase alcalina" no sangue
- diminuição do apetite
- sentir-se enjoado (náuseas), diarreia, obstipação, vômitos
- dor de cabeça
- lesões nos nervos que podem causar formigamento, dormência, dor ou perda da sensação de dor
- tensão arterial elevada (hipertensão arterial)
- sangramento, que pode ser grave (hemorragia)
- tosse
- ter falta de ar (dispneia)
- febre
- sensação de estar muito cansado
- dor muscular ou sensação de músculos doridos
- mãos, tornozelos ou pés inchados (edema)
- reações cutâneas no local da injeção ou perto deste, incluindo vermelhidão da pele, comichão, inchaço, dor, hematomas, erupções cutâneas, hemorragias

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infecção grave em todo o corpo (sépsis)
- infecção da pele provocando vermelhidão (celulite)
- baixo número de um tipo de glóbulos brancos com febre (neutropenia febril)
- baixos níveis de "fibrinogênio", um tipo de proteína no sangue, dificultando a formação de coágulos
- alteração da função cerebral (encefalopatia)
- baixo nível de "cálcio" ou "sódio" no sangue (hipocalcemia ou hiponatremia)
- elevado nível de "potássio" no sangue (hipercalcemia)
- baixo nível de "albumina" no sangue (hipoalbuminemia)
- baixo nível de oxigênio no sangue (hipoxia)
- aumento do nível de "gama-glutamilttransferase" no sangue
- aumento do nível de enzimas hepáticas "transaminases" no sangue
- aumento do nível de "creatinina" no sangue
- aumento do nível de "amilase" no sangue (hiperamilasemia)
- aumento do nível de "lipase" no sangue (hiperlipasemia)
- exames sanguíneos podem mostrar que o sangue demora mais tempo a coagular (INR aumentado e prolongamento do PTT)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar TECVAYLI

TECVAYLI será conservado no hospital ou clínica pelo seu médico.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Conservar na embalagem exterior de origem para proteger da luz.

Os medicamentos não devem ser deitados fora na canalização ou no lixo doméstico. O seu profissional de saúde deitará fora quaisquer medicamentos que já não são utilizados. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de TECVAYLI

- A substância ativa é teclistamab. TECVAYLI vem em duas dosagens diferentes:
 - 10 mg/ml - um frasco para injetáveis de 3 ml contém 30 mg de teclistamab
 - 90 mg/ml - um frasco para injetáveis de 1,7 ml contém 153 mg de teclistamab
- Os outros componentes são sal dissódico de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) di-hidratado, ácido acético glacial, polissorbato 20, acetato de sódio tri-hidratado, sacarose, água para preparações injetáveis (ver "TECVAYLI contém sódio" na secção 2).

Qual o aspeto de TECVAYLI e conteúdo da embalagem

TECVAYLI é uma solução injetável (injetável) e é um líquido incolor a amarelo claro.

TECVAYLI é fornecido como uma embalagem de cartão contendo 1 frasco para injetáveis de vidro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

Fabricante

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Países Baixos

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

É muito importante que as instruções de preparação e administração fornecidas nesta secção sejam rigorosamente seguidas para minimizar potenciais erros de dosagem com os frascos para injetáveis de TECVAYLI 10 mg/ml e TECVAYLI 90 mg/ml.

TECVAYLI deve ser administrado apenas por via de injeção subcutânea. Não administrar TECVAYLI por via intravenosa.

TECVAYLI deve ser administrado por um profissional de saúde com pessoal médico adequadamente formado e equipamento médico apropriado para gerir reações graves, incluindo a síndrome de libertação de citocinas.

Os frascos para injetáveis de TECVAYLI 10 mg/ml e TECVAYLI 90 mg/ml são apenas para utilização única.

Os frascos para injetáveis de TECVAYLI de diferentes concentrações não devem ser combinados para atingir a dose de manutenção.

A técnica asséptica deve ser utilizada para preparar e administrar TECVAYLI.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Preparação de TECVAYLI

- Verificar a dose prescrita para cada injeção de TECVAYLI. Para minimizar erros, utilizar as seguintes tabelas para preparar a injeção de TECVAYLI.

- Utilizar a Tabela 1 para determinar a dose total, volume de injeção e número de frascos para injetáveis necessários, com base no peso corporal real do doente para a dose 1 de escalonamento utilizando um frasco para injetáveis de TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabela 1: Volumes de injeção de TECVAYLI (10 mg/ml) para a dose 1 de escalonamento (0,06 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dose total (mg)	Volume injetável (ml)	Número de frascos para injetáveis (1 frasco para injetáveis=3 ml)
Dose 1 de escalonamento (0,06 mg/kg)	35–39	2,2	0,22	1
	40–44	2,5	0,25	1
	45–49	2,8	0,28	1
	50–59	3,3	0,33	1
	60–69	3,9	0,39	1
	70–79	4,5	0,45	1
	80–89	5,1	0,51	1
	90–99	5,7	0,57	1
	100–109	6,3	0,63	1
	110–119	6,9	0,69	1
	120–129	7,5	0,75	1
	130–139	8,1	0,81	1
	140–149	8,7	0,87	1
	150–160	9,3	0,93	1

- Utilizar a Tabela 2 para determinar a dose total, volume de injeção e número de frascos para injetáveis necessários, com base no peso corporal real do doente para a dose 2 de escalonamento utilizando um frasco para injetáveis de TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabela 2: Volumes de injeção de TECVAYLI (10 mg/ml) para a dose 2 de escalonamento (0,3 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dose total (mg)	Volume injetável (ml)	Número de frascos para injetáveis (1 frasco para injetáveis=3 ml)
Dose 2 de escalonamento (0,3 mg/kg)	35–39	11	1,1	1
	40–44	13	1,3	1
	45–49	14	1,4	1
	50–59	16	1,6	1
	60–69	19	1,9	1
	70–79	22	2,2	1
	80–89	25	2,5	1
	90–99	28	2,8	1
	100–109	31	3,1	2
	110–119	34	3,4	2
	120–129	37	3,7	2
	130–139	40	4,0	2
	140–149	43	4,3	2
	150–160	47	4,7	2

- Utilizar a Tabela 3 para determinar a dose total, volume de injeção e número de frascos para injetáveis necessários, com base no peso corporal real do doente para a dose de manutenção utilizando um frasco para injetáveis de TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabela 3: Volumes de injeção de TECVAYLI (90 mg/ml) para a dose de manutenção (1,5 mg/kg)

Dose de manutenção (1,5 mg/kg)	Peso corporal (kg)	Dose total (mg)	Volume injetável (ml)	Número de frascos para injetáveis (1 frasco para injetáveis=1,7 ml)
	35–39	56	0,62	1
	40–44	63	0,70	1
	45–49	70	0,78	1
	50–59	82	0,91	1
	60–69	99	1,1	1
	70–79	108	1,2	1
	80–89	126	1,4	1
	90–99	144	1,6	1
	100–109	153	1,7	1
	110–119	171	1,9	2
	120–129	189	2,1	2
	130–139	198	2,2	2
	140–149	216	2,4	2
150–160	234	2,6	2	

- Retirar o frasco para injetáveis de TECVAYLI com a concentração apropriada do armazenamento refrigerado (2°C – 8°C) e equilibrar à temperatura ambiente (15 °C – 30 °C), conforme necessário, durante pelo menos 15 minutos. Não aquecer TECVAYLI de qualquer outra forma.
- Uma vez equilibrado, mover gentilmente o frasco para injetáveis durante aproximadamente 10 segundos para misturar. Não agitar.
- Retirar o volume de injeção necessário de TECVAYLI do(s) frasco(s) para injetáveis para uma seringa de tamanho adequado utilizando uma agulha de transferência.
 - Cada volume de injeção não deve exceder 2,0 ml. Dividir as doses que requerem mais de 2,0 ml igualmente em várias seringas.
- TECVAYLI é compatível com agulhas de aço inoxidável e material de seringa de polipropileno e policarbonato.
- Substituir a agulha de transferência por uma agulha de tamanho apropriado para injeção.
- Inspeccionar visualmente o TECVAYLI para ver se existem partículas e descoloração antes da administração. Não utilizar se a solução estiver descolorada, ou turva, ou se estiverem presentes partículas estranhas.
 - A solução injetável de TECVAYLI é incolor a amarelo claro.

Administração de TECVAYLI

- Injetar o volume necessário de TECVAYLI no tecido subcutâneo do abdômen (local de injeção preferencial). Em alternativa, TECVAYLI pode ser injetado no tecido subcutâneo da coxa. Se forem necessárias várias injeções, as injeções de TECVAYLI devem ter pelo menos 2 cm de distância.
- Não injetar em tatuagens ou cicatrizes ou áreas onde a pele esteja vermelha, ferida, sensível, dura ou não intacta.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.