SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TECVAYLI 10 mg/ml oplossing voor injectie
Eén injectieflacon van 3 ml bevat 30 mg teclistamab (10 mg/ml).

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

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

Hulpstof met bekend effect:
Elke injectieflacon van 3 ml bevat 1,2 mg (0,4 mg/ml) polysorbaat 20.
Elke injectieflacon van 1,7 ml bevat 0,68 mg (0,4 mg/ml) polysorbaat 20.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TECVAYLI is geïndiceerd
- in combinatie met daratumumab voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom die minimaal één eerdere behandeling hebben gekregen;
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom die minimaal één eerdere behandeling hebben gekregen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Dosering

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

Het TECVAYLI opstartdoseringsschema mag niet worden toegediend bij patiënten met een actieve infectie (zie tabel 4 en rubriek 4.4).

De behandeling met TECVAYLI moet worden gestart volgens het opstartdoseringsschema in tabel 1 en 2 om de incidentie en de ernst van het 'cytokine release'-syndroom te verlagen. Vanwege het risico op het 'cytokine release'-syndroom moeten patiënten worden geïnstrueerd om gedurende 48 uur na toediening van alle doses binnen het opstartdoseringsschema van TECVAYLI in de nabijheid van een zorginstelling te blijven, en moeten patiënten in deze periode dagelijks worden gecontroleerd op klachten en symptomen hiervan (zie rubriek 4.4).

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

Aanbevolen doseringsschema voor combinatietherapie met daratumumab

Het doseringsschema van TECVAYLI in tabel 1 is voor combinatietherapie met daratumumab.

Tabel 1: TECVAYLI-doseringsschema voor combinatietherapie met daratumumab

Doseringsschema[a]	**Week/dag**	**Dosis[b]**	
	Dag 1	Alleen dosering daratumumab	
Opstartdoseringsschema[c]	Dag 2[d]	Opstartdosis 1	0,06 mg/kg
	Dag 4[e]	Opstartdosis 2	0,3 mg/kg
	Dag 8[f]	Eerste behandeldosis	1,5 mg/kg
Wekelijks doseringsschema[c]	Weken 3 tot en met 8[g]	Latere behandeldoses	1,5 mg/kg
Q2W (elke twee weken doseringsschema)[c]	Weken 9 tot en met 24[h]	Latere behandeldoses	3 mg/kg
Q4W (elke vier weken doseringsschema)[c]	Vanaf week 25[h]	Latere behandeldoses	3 mg/kg

[a] De eerste behandeldosis van TECVAYLI moet minstens 3 uur na daratumumab worden toegediend, en daarna moet TECVAYLI minstens 15 minuten na daratumumab worden toegediend.

[b] De dosis is gebaseerd op het actuele lichaamsgewicht en moet subcutaan worden toegediend.

[c] Zie tabel 3 voor aanbevelingen voor het opnieuw starten van de behandeling met TECVAYLI na dosisonderbreking.

[d] Opstartdosis 1 moet 20 uur of langer na daratumumab worden toegediend.

[e] Opstartdosis 2 kan tussen 2 en 7 dagen na opstartdosis 1 worden gegeven.

[f] De eerste behandeldosis kan tussen 2 en 7 dagen na opstartdosis 2 worden gegeven. Dit is de eerste volledige behandeldosis (1,5 mg/kg).

[g] Houd een minimum van 5 dagen aan tussen behandeldoses van 1,5 mg/kg.

[h] Houd een minimum van 12 dagen aan tussen behandeldoses van 3 mg/kg.

Voor doserings- en toedieningsinstructies van daratumumab, zie rubriek 5.1 en raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van daratumumab, oplossing voor subcutane injectie, als monotherapie, met deze uitzondering dat dexamethason (of equivalent) als premedicatie niet mag worden toegediend na het TECVAYLI-opstartdoseringsschema.

Aanbevolen doseringsschema voor monotherapie

Het aanbevolen doseringsschema voor TECVAYLI als monotherapie staat in tabel 2.

Tabel 2: TECVAYLI doseringsschema voor monotherapie

Doseringsschema	**Week/Dag**	**Dosis[a]**	
Opstartdoseringsschema[b]	Dag 1	Opstartdosis 1	0,06 mg/kg
	Dag 3[c]	Opstartdosis 2	0,3 mg/kg
	Dag 5[d]	Eerste behandeldosis	1,5 mg/kg
Wekelijks doseringsschema[b]	Week 2 tot 8[e]	Latere behandeldoses	1,5 mg/kg
Q2W (elke twee weken) doseringsschema[b]	Week 9 tot 24[f]	Latere behandeldoses	3 mg/kg
Patiënten die een zeer goede partiële respons of beter hebben, moeten vóór week 25 overschakelen op een behandeldosis om de vier weken.			
Q4W (elke vier weken) doseringsschema[b]	Vanaf week 25[f]	Latere behandeldoses	3 mg/kg

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

[b] Zie tabel 3 voor aanbevelingen voor het opnieuw starten van de behandeling met TECVAYLI na dosisuitstel.

[c] Opstartdosis 2 kan tussen 2 en 7 dagen na opstartdosis 1 worden gegeven.

[d] De eerste behandeldosis kan tussen 2 en 7 dagen na opstartdosis 2 worden gegeven. Dit is de eerste volledige behandeldosis (1,5 mg/kg).

[e] Houd een minimum van 5 dagen aan tussen de behandeldoses van 1,5 mg/kg.

[f] Houd een minimum van 12 dagen aan tussen de behandeldoses van 3 mg/kg.

Zie tabel 12, 13, 14 en 15 om de dosis te bepalen gebaseerd op vooraf bepaalde gewichtsklassen (zie rubriek 6.6).

Behandelduur

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

Premedicatie

De volgende premedicatie moet 1 tot 3 uur vóór elke dosis van het TECVAYLI opstartdoseringsschema (zie tabel 1 en 2) worden toegediend om het risico op het 'cytokine release'-syndroom te verlagen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

- Corticosteroïd (oraal of intraveneus dexamethason 16 tot 20 mg of gelijkwaardig)
- Antihistaminicum (oraal of intraveneus difenhydramine 25 tot 50 mg of gelijkwaardig)
- Antipyretica (oraal of intraveneus paracetamol 650 tot 1.000 mg of gelijkwaardig)

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

- patiënten bij wie doses binnen het TECVAYLI opstartdoseringsschema vanwege dosisuitstel worden herhaald (tabel 3), of
- patiënten die CRS kregen na de vorige dosis (tabel 4).

Profylactische behandeling
Profylactische therapie voor infecties wordt beschreven in rubriek 4.4.

Opnieuw starten van TECVAYLI na dosisuitstel

Als een dosis TECVAYLI wordt uitgesteld, moet de behandeling opnieuw worden gestart op basis van de aanbevelingen in tabel 3 en moet TECVAYLI worden hervat volgens het doseringsschema (zie tabel 1 en 2). Premedicatie moet worden toegediend zoals beschreven onder 'Premedicatie'.

Tabel 3: Aanbevelingen voor het opnieuw starten van de behandeling met TECVAYLI na dosisuitstel

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

[a] Voorafgaand aan de toediening van de TECVAYLI-dosis moet premedicatie worden toegediend.

Dosisaanpassingen

De behandeling met TECVAYLI moet worden gestart volgens het opstartdoseringsschema in tabel 1 en 2.

Dosisverlagingen van TECVAYLI tijdens de opstartdosering en de eerste behandeldosis van 1,5 mg/kg worden niet aanbevolen. Aanbevelingen voor de behandeling van toxiciteit bij latere behandeldoseringen worden gegeven in rubriek 4.4.

Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van daratumumab, oplossing voor subcutane injectie, voor informatie over dosisaanpassingen voor daratumumab.

Aanbevelingen voor het opnieuw starten van TECVAYLI na dosisuitstel worden gegeven in tabel 3.

Aanbevolen handelingen na het optreden van bijwerkingen na toediening van TECVAYLI zijn vermeld in tabel 4.

Tabel 4: Aanbevolen handelingen na het optreden van bijwerkingen na toediening van TECVAYLI

Bijwerkingen	Graad	Handelingen
'Cytokine release'-syndroom[a] (zie rubriek 4.4)	Graad 1 • Temperatuur ≥ 38 °C[b]	• Onderbreek TECVAYLI totdat de bijwerking is verdwenen. • Zie tabel 5 voor de behandeling van het 'cytokine release'-syndroom.

	Graad 2
	• Temperatuur ≥ 38 °C[b] met ofwel:
	  • hypotensie die reageert op vocht en waarvoor geen vasopressoren nodig zijn, of
	  • behoefte aan zuurstof via een neuscanule met lage flow[c] of *blow-by*
	
	Graad 3 (duur: minder dan 48 uur)
	• Temperatuur ≥ 38 °C[b] met ofwel:
	  • hypotensie waarvoor één vasopressor met of zonder vasopressine nodig is, of
	  • behoefte aan zuurstof via een neuscanule met hoge flow[c], gezichtsmasker, 'non-rebreathing' masker of venturimasker
		• Onderbreek TECVAYLI totdat de bijwerking is verdwenen.
		• Zie tabel 5 voor de behandeling van het 'cytokine release'-syndroom.
		• Dien voorafgaand aan de volgende dosis TECVAYLI premedicatie toe.
		• Controleer de patiënt dagelijks gedurende 48 uur na de volgende dosis TECVAYLI. Instrueer patiënten om in de periode van de dagelijkse controle in de nabijheid van een zorginstelling te blijven.

	Graad 3 (terugkerend of duur van: meer dan 48 uur)
	• Temperatuur ≥ 38 °C[b] met ofwel:
	  • hypotensie waarvoor één vasopressor met of zonder vasopressine nodig is, of
	  • behoefte aan zuurstof via een neuscanule met hoge flow[c], gezichtsmasker, 'non-rebreathing' masker of venturimasker.
	
	Graad 4
	• Temperatuur ≥ 38 °C[b] met ofwel:
	  • hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren nodig zijn (met uitzondering van vasopressine), of
	  • behoefte aan zuurstof met positieve druk (bijv. continue positieve luchtwegdruk (*continuous positive airway pressure* [CPAP]), positieve luchtwegdruk op twee niveaus (*bilevel positive airway pressure* [BiPAP]), intubatie en mechanische beademing).
		• Stop de therapie met TECVAYLI definitief.
		• Zie tabel 5 voor de behandeling van het 'cytokine release'-syndroom.

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssy	Graad 1	• Onderbreek TECVAYLI totdat de bijwerking is verdwenen. • Zie tabel 6 voor de behandeling van het immuun-effectorcel-

ndroom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS)[d] (zie rubriek 4.4)		geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom.
	Graad 2 Graad 3 (eerste optreden)	• Onderbreek TECVAYLI totdat de bijwerking is verdwenen. • Zie tabel 6 voor de behandeling van het immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom. • Controleer de patiënt dagelijks gedurende 48 uur na de volgende dosis TECVAYLI. Instrueer patiënten om in de periode van de dagelijkse controle in de nabijheid van een zorginstelling te blijven.
	Graad 3 (terugkerend) Graad 4	• Stop de behandeling met TECVAYLI definitief. • Zie tabel 6 voor de behandeling van het immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom.
Infecties (zie rubriek 4.4)	Alle graden	• Dien het TECVAYLI opstartdoseringsschema niet toe bij patiënten met een actieve infectie. Het TECVAYLI opstartdoseringsschema kan worden voortgezet nadat de actieve infectie is verdwenen.
	Graad 3 Graad 4	• Onderbreek latere behandeldoses van TECVAYLI (d.w.z. doses toegediend na het TECVAYLI opstartdoseringsschema) totdat er geen tekenen meer zijn van een actieve infectie.
Hematologische bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 4.8)	Absoluut aantal neutrofielen minder dan $0,5\times10^9$/l	• Onderbreek TECVAYLI totdat het absolute aantal neutrofielen $0,5\times10^9$/l of hoger is.
	Febriele neutropenie	• Onderbreek TECVAYLI tot het absolute aantal neutrofielen $1,0\times10^9$/l of hoger is en de koorts is verdwenen.
	Hemoglobine lager dan 8 g/dl	• Onderbreek TECVAYLI totdat de hemoglobine 8 g/dl of hoger is.
	Monotherapie: aantal plaatjes lager dan 25.000/µl Aantal plaatjes tussen 25.000/µl en 50.000/µl met bloeding Combinatietherapie: aantal plaatjes lager dan 50.000/µl	Monotherapie • Onderbreek TECVAYLI totdat het aantal plaatjes 25.000/µl of hoger is en er geen tekenen van bloeding zijn. Combinatietherapie • Onderbreek TECVAYLI totdat het aantal plaatjes 50.000/µl of hoger is en er geen tekenen van bloeding zijn.

Andere bijwerkingen (zie rubriek 4.8)[e]	Graad 3 Graad 4	• Onderbreek TECVAYLI totdat de bijwerking verbetert tot graad 2 of beter.

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

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

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

[d] Gebaseerd op de ASTCT-gradering voor ICANS.

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

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

TECVAYLI is alleen voor subcutane injectie.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

'Cytokine release'-syndroom (CRS)

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

Klinische klachten en symptomen van CRS kunnen het volgende omvatten (maar zijn niet beperkt tot): koorts, hypoxie, koude rillingen, hypotensie, tachycardie, hoofdpijn en verhoogde leverenzymen. Mogelijk levensbedreigende complicaties van CRS zijn onder meer cardiale disfunctie, *acute*

respiratory-distress syndrome, neurologische toxiciteit, nier- en/of leverfalen en diffuse intravasale stolling (DIS).

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

De volgende patiënten moeten worden geïnstrueerd om gedurende 48 uur in de nabijheid van een zorginstelling te blijven en in die 48 uur dagelijks worden gecontroleerd:
- als de patiënt een dosis heeft gekregen binnen het TECVAYLI opstartdoseringsschema (controle op CRS);
- als de patiënt TECVAYLI heeft gekregen na CRS van graad 2 of hoger.

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

Patiënten moeten het advies krijgen medische hulp in te roepen als zich klachten of symptomen van CRS voordoen. Bij het eerste teken van CRS moet onmiddellijk worden beoordeeld of de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen. Behandeling met ondersteunende zorg, tocilizumab en/of corticosteroïden moet worden ingesteld op basis van de ernst zoals aangegeven in tabel 5 hieronder. Het gebruik van myeloïde groeifactoren, met name granulocyt-macrofaag-kolonie-stimulerende factor (GM-CSF), kan de symptomen van CRS verergeren en moet tijdens CRS worden vermeden. De behandeling met TECVAYLI moet worden onderbroken totdat CRS is verdwenen zoals is aangegeven in tabel 4 (zie rubriek 4.2).

Behandeling van het 'cytokine release'-syndroom

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

Als CRS wordt vermoed, moet TECVAYLI worden onderbroken totdat de bijwerking is verdwenen (zie tabel 4). CRS moet worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 5. Ondersteunende zorg voor CRS (waaronder, maar niet beperkt tot, antipyretische middelen, ondersteunende intraveneuze vochttoediening, vasopressoren, zuurstofsuppletie, enz.) moet op passende wijze worden geboden. Laboratoriumtesten om te controleren op diffuse intravasale stolling (DIS), hematologische parameters evenals op long-, hart-, nier- en leverfunctie dienen te worden overwogen.

Tabel 5: Aanbevelingen voor de behandeling van 'cytokine release'-syndroom met tocilizumab en corticosteroïden

Graad[e]	**Symptomen**	**Tocilizumab[a]**	**Corticosteroïden[b]**
Graad 1	Temperatuur ≥ 38 °C[c]	Kan worden overwogen	Kan worden overwogen
Graad 2	Temperatuur ≥ 38 °C[c] met ofwel: • hypotensie die reageert op vocht en waarvoor geen vasopressoren nodig zijn, of • behoefte aan zuurstof via een neuscanule met lage flow[d] of *blow-by*	Dien tocilizumab[b] 8 mg/kg intraveneus toe gedurende 1 uur (niet meer dan 800 mg). Herhaal zo nodig tocilizumab om de 8 uur indien reactie op intraveneuze vochttoediening of op verhoging van zuurstofsuppletie uitblijft. Beperk tot maximaal 3 doses binnen een periode	Als er geen verbetering optreedt binnen 24 uur na het starten van tocilizumab, dien dan methylprednisolon 1 mg/kg intraveneus tweemaal daags toe of dexamethason 10 mg intraveneus om de 6 uur. Ga door met het gebruik van corticosteroïden tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna in 3 dagen afbouwen.

		van 24 uur; maximaal 4 doses in totaal.	
Graad 3	Temperatuur ≥ 38 °C[c] met ofwel: • hypotensie waarvoor één vasopressor met of zonder vasopressine nodig is, of • behoefte aan zuurstof via een neuscanule met hoge flow[d], gezichtsmasker, 'non-rebreathing' masker of venturimasker	Dien tocilizumab 8 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg). Herhaal zo nodig tocilizumab om de 8 uur indien reactie op intraveneuze vochttoediening of op verhoging van zuurstofsuppletie uitblijft. Beperk tot maximaal 3 doses binnen een periode van 24 uur; maximaal 4 doses in totaal.	Indien geen verbetering optreedt, dien dan methylprednisolon 1 mg/kg intraveneus tweemaal daags of dexamethason 10 mg intraveneus om de 6 uur toe. Ga door met het gebruik van het corticosteroïd tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna in 3 dagen afbouwen.
Graad 4	Temperatuur ≥ 38 °C[c] met ofwel: • hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren nodig zijn (met uitzondering van vasopressine), of • behoefte aan zuurstof met positieve druk (bijv. continue positieve luchtwegdruk [CPAP], bilevel positieve luchtwegdruk [BiPAP], intubatie en mechanische beademing)	Dien tocilizumab 8 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg). Herhaal zo nodig tocilizumab om de 8 uur indien reactie op intraveneuze vochttoediening of op verhoging van zuurstofsuppletie uitblijft. Beperk tot maximaal 3 doses binnen een periode van 24 uur; maximaal 4 doses in totaal.	Zoals hierboven, of dien methylprednisolon 1.000 mg intraveneus per dag toe gedurende 3 dagen, naar oordeel van de arts. Als er geen verbetering optreedt of als de toestand verslechtert, overweeg dan andere immunosuppressiva[b].

[a] Raadpleeg de voorschrijfinformatie van tocilizumab voor details.

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

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

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

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

<u>Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)</u>

Ernstig, levensbedreigend of fataal immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) trad op na behandeling met TECVAYLI.

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

Patiënten moeten het advies krijgen medische hulp in te roepen als zich klachten of symptomen van ICANS voordoen. Bij het eerste teken van ICANS moeten patiënten onmiddellijk worden onderzocht en behandeld op basis van de ernst. Patiënten die met de vorige dosis van TECVAYLI ICANS van graad 2 of hoger krijgen of een eerste optreden van ICANS van graad 3, moeten worden geïnstrueerd

om gedurende 48 uur in de nabijheid van een zorginstelling te blijven en in die 48 uur dagelijks worden gecontroleerd op klachten en symptomen.

In geval van ICANS moet de behandeling met TECVAYLI worden onderbroken volgens de aanwijzingen in tabel 4 (zie rubriek 4.2).

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

Behandeling van ICANS

Bij de eerste tekenen van ICANS moet neurologisch onderzoek worden overwogen. Andere oorzaken van neurologische symptomen moeten worden uitgesloten. TECVAYLI moet worden onderbroken totdat de bijwerking is verdwenen (zie tabel 4). Er moet intensieve zorg en ondersteunende therapie voor ernstige of levensbedreigende ICANS worden geboden. De algemene behandeling van ICANS met of zonder gelijktijdig CRS is samengevat in tabel 6.

Tabel 6: Richtlijnen voor de behandeling van immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

<table>
<tr><th>Graad</th><th>Symptomen[a]</th><th>Gelijktijdig CRS</th><th>Niet gelijktijdig CRS</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Graad 1</td><td rowspan="2">ICE-score 7-9[b]

of verminderd bewustzijnsniveau[c]: wordt spontaan wakker.</td><td>Behandeling van CRS volgens tabel 5.

Controleer op neurologische symptomen en overweeg neurologische consultatie en onderzoek, naar oordeel van de arts.</td><td>Controleer op neurologische symptomen en overweeg neurologische consultatie en onderzoek, naar oordeel van de arts.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Graad 2</td><td rowspan="2">ICE-score 3-6[b]

of verminderd bewustzijnsniveau[c]: wordt wakker na gesproken commando.</td><td>Dien tocilizumab toe volgens tabel 5 voor behandeling van CRS.
Als er geen verbetering optreedt na het starten van tocilizumab, moet iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason[d] worden toegediend als niet reeds andere corticosteroïden worden gebruikt. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.</td><td>Dien iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason[d] toe.

Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg indien nodig neurologische consultatie en andere specialisten voor nader onderzoek.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">Graad 3</td><td rowspan="2">ICE-score 0-2[b]

of verminderd bewustzijnsniveau[c]: wordt alleen wakker na tactiele stimulus, of

insulten[c], ofwel:
• een klinisch insult, focaal of gegeneraliseerd, dat snel verdwijnt, of
• niet-convulsieve insulten op het elektro-encefalogram (EEG) die verdwijnen met interventie, of

verhoogde intracraniële druk: focaal/lokaal oedeem op neurobeeldvorming[c].</td><td>Dien tocilizumab toe volgens tabel 5 voor behandeling van CRS.
Dien daarnaast 10 mg intraveneus dexamethason[d] toe bij de eerste dosis tocilizumab en herhaal deze dosis iedere 6 uur. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.</td><td>Dien iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason[d] toe.

Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg indien nodig neurologische consultatie en andere specialisten voor nader onderzoek.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Graad 4</td><td rowspan="2">ICE-score 0[b]

of verminderd bewustzijnsniveau[c], ofwel:
• de patiënt is niet wakker te krijgen of heeft krachtige of herhaalde tactiele stimuli nodig om wakker te worden, of
• stupor of coma, of

insulten[c], ofwel:
• levensbedreigend langdurig insult (> 5 min), of
• herhaalde klinische of elektrische insulten zonder tussentijdse terugkeer naar het uitgangsniveau, of

motorische bevindingen[c]:
• diepe focale motorische zwakte zoals hemiparese of paraparese, of

verhoogde intracraniële druk/cerebraal oedeem[c], met klachten/symptomen zoals:
• diffuus cerebraal oedeem op neurobeeldvorming, of
• decerebratie- of decorticatiehouding, of
• parese van hersenzenuw VI, of
• papiloedeem, of
• trias van Cushing</td><td>Dien tocilizumab toe volgens tabel 5 voor behandeling van CRS.

Zoals hierboven of overweeg toediening van methylprednisolon 1.000 mg per dag intraveneus bij de eerste dosis tocilizumab en ga door met intraveneus methylprednisolon 1.000 mg per dag gedurende 2 of meer dagen.</td><td>Zoals hierboven of overweeg toediening van methylprednisolon 1.000 mg per dag intraveneus gedurende 3 dagen; indien verbetering optreedt, dan behandelen als hierboven.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg indien nodig neurologische consultatie en andere specialisten voor nader onderzoek. Raadpleeg de richtlijnen van de instelling voor behandeling in geval van verhoogde intracraniële druk/cerebraal oedeem.</td></tr>
</table>

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

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

[c] Niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.

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

Infecties

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

Patiënten moeten voor en tijdens behandeling met TECVAYLI regelmatig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van infectie en op passende wijze worden behandeld. Voorzorgsmaatregelen tegen infecties (waaronder vaccinaties) en antimicrobiële middelen (bijv. preventie van pneumocystis jirovecii-pneumonie), waaronder antibiotische of antivirale profylaxe (bijv. preventie van herpes zoster-reactivatie), moeten volgens de plaatselijke richtlijnen van de instelling worden toegediend. Het percentage infecties is hoger tijdens de eerste maanden van de behandeling met TECVAYLI en neemt na verloop van tijd af.

Het TECVAYLI opstartdoseringsschema mag niet worden toegediend bij patiënten met een actieve infectie. Voor latere doses moet TECVAYLI worden onderbroken zoals aangegeven in tabel 4 (zie rubriek 4.2).

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

Hepatitis B-virus-reactivatie

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

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

Bij patiënten bij wie tijdens gebruik van TECVAYLI reactivatie van HBV optreedt, moet de behandeling met TECVAYLI worden onderbroken zoals aangegeven in tabel 4 en moet worden gehandeld volgens de plaatselijke richtlijnen van de instelling (zie rubriek 4.2).

Hypogammaglobulinemie

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

Voorafgaand aan en tijdens de behandeling met TECVAYLI moeten immunoglobulineconcentraties regelmatig worden gecontroleerd. Om de IgG-spiegels in het serum ≥ 400 mg/dl te houden, moet intraveneuze of subcutane immunoglobulinetherapie worden gebruikt. Voorzorgsmaatregelen tegen infecties, evenals antimicrobiële middelen, waaronder antibiotische of antivirale profylaxe, moeten worden toegepast volgens de plaatselijke richtlijnen van de instelling.

Vaccins

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

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

Neutropenie

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

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

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

De behandeling met TECVAYLI moet worden onderbroken zoals aangegeven in tabel 4 (zie rubriek 4.2).

Tumoropflakkering

Tumoropflakkering is gemeld bij patiënten die TECVAYLI kregen (zie rubriek 4.8). Verschijnselen omvatten lokale pijn en symptomen van zenuw- en wervelkolomcompressie als gevolg van voorbijgaande tumorvergroting. Tumoropflakkering impliceert geen falen van de behandeling of progressie van de tumor. Controle op en evaluatie van tumoropflakkering wordt aanbevolen bij patiënten die TECVAYLI krijgen en dit moet worden behandeld zoals klinisch aangewezen.

Hulpstoffen

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met TECVAYLI.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

Vanwege de kans op ICANS lopen patiënten die TECVAYLI krijgen het risico op een verminderd bewustzijn (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten instructie krijgen het besturen van een voertuig en het bedienen van zware of potentieel gevaarlijke machines te vermijden tijdens en gedurende 48 uur na voltooiing van het opstartdoseringsschema van TECVAYLI en bij het ontstaan van nieuwe neurologische symptomen (tabel 1 en 2) (zie rubriek 4.2 en 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen van welke graad dan ook waren hypogammaglobulinemie, neutropenie, 'cytokine release'-syndroom, bovenste-luchtweginfectie, skeletspierstelselpijn, diarree, anemie, hoesten, vermoeidheid, injectieplaatsreactie, trombocytopenie, pneumonie, COVID-19, lymfopenie, pyrexie, pijn, misselijkheid, hoofdpijn en hypokaliëmie.

Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 65% van de patiënten die TECVAYLI kregen, waaronder pneumonie (22%), COVID-19 (14%), 'cytokine release'-syndroom (11%), bovenste-luchtweginfectie

(7%), sepsis (6%), pyrexie (3,5%), febriele neutropenie (3,1%), diarree (2,3%) en skeletspierstelselpijn (2,3%).

Tabel met bijwerkingen

De frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op frequenties van bijwerkingen ongeacht de oorzaak, van patiënten met multipel myeloom die blootgesteld werden aan teclistamab, waarbij na grondige evaluatie een causale relatie tussen het geneesmiddel en de bijwerking op zijn minst een redelijke mogelijkheid is.

De veiligheidsgegevens van TECVAYLI zijn geëvalueerd bij 739 volwassen patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom, waaronder 456 patiënten in de MajesTEC-1 en MajesTEC-9 studies die TECVAYLI subcutaan (s.c.) kregen als monotherapie, met een mediane behandelduur van respectievelijk 9 (bereik: 0,20 tot 41) maanden en 13 (bereik 0,10 tot 28) maanden, en 283 patiënten uit MajesTEC-3 die TECVAYLI s.c. kregen in combinatie met daratumumab s.c. met een mediane behandelduur van 32 (bereik 0,03 tot 43) maanden.

Tabel 7 geeft een overzicht van de bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten in de studies MajesTEC-1, MajesTEC-9 en MajesTEC-3 en in de postmarketingsetting.

Bijwerkingen staan vermeld in tabel 7 per systeem-/orgaanklasse en per frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Tabel 7: Bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom die behandeld werden met TECVAYLI in klinische studies en in de postmarketingsetting

Systeem-/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie (alle graden)	N=739	
			Elke graad (%)	Graad 3 of 4 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste-luchtweginfectie[1]	Zeer vaak	60	9
	Pneumonie[2]		34	24
	COVID-19[3]		31	13
	Urineweginfectie[4]		15	4,1
	Sepsis[5]	Vaak	9	6
	Cellulitis		2	1,1
	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie	Soms	0,1	0,1
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Tumoropflakkering*	Niet bekend		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie	Zeer vaak	71	65
	Anemie[6]		44	23
	Trombocytopenie		34	17
	Lymfopenie		26	24
	Leukopenie		19	10
	Febriele neutropenie	Vaak	4,9	4,6
Immuunsysteemaandoeningen	Hypogammaglobulinemie[7]	Zeer vaak	76	3,8
	'Cytokine release'-syndroom		65	0,4
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	Zeer vaak	20	7
	Verminderde eetlust		14	0,7
	Hypofosfatemie	Vaak	9	2,4
	Hyponatriëmie		7	2
	Hyperkaliëmie		3,5	0,8
	Hyperamylasemie		3,2	0,9

Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak	21	0,9
	Neuropathie perifeer[8]		15	0,4
	Encefalopathie[9]	Vaak	6	0,5
	Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom		2,7	0,3
Bloedvataandoeningen	Hemorragie[10]	Zeer vaak	10	1,8
	Hypertensie[11]		10	4,9
	Hypotensie	Vaak	7	1,1
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten[12]	Zeer vaak	40	0,5
	Dyspneu[13]		11	2,4
	Hypoxie	Vaak	3,9	1,8
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree[14]	Zeer vaak	45	4,2
	Nausea		22	0,4
	Constipatie		16	0,1
	Braken		16	0,5
	Buikpijn[15]		12	0,5
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Skeletspierstelselpijn[16]	Zeer vaak	45	3,4
	Spierspasmes	Vaak	6	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreactie[17]	Zeer vaak	37	0,1
	Vermoeidheid[18]		37	3,2
	Pyrexie		25	0,7
	Pijn[19]		24	0,9
	Oedeem[20]		12	0,3
Onderzoeken	Transaminase verhoogd[21]	Zeer vaak	16	2,8
	Gewicht verlaagd		13	2
	Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Vaak	10	2,3
	Lipase verhoogd		8	1,1

Opmerking: bijwerkingen zijn gegradeerd met behulp van de NCI-CTCAE versie 5.0, met uitzondering van ICANS en CRS, die zijn gegradeerd met het ASTCT-consensus-graderingssysteem (Lee et al 2019).

1 Bovenste-luchtweginfectie omvat acute sinusitis, adenovirale bovenste-luchtweginfectie, bacteriële rhinitis, bronchiolitis, bronchitis, bronchitis bacterieel, bronchitis chronisch, Haemophilus-bronchitis, bronchitis viraal, chronische sinusitis, herpes simplex-bronchitis, nasofaryngitis, faryngitis, streptokokkenfaryngitis, respiratoire syncytiële virusinfectie, luchtweginfectie, luchtweginfectie bacterieel, luchtweginfectie door schimmels, luchtweginfectie viraal, rhinitis, rhinovirusinfectie, sinobronchitis, sinusitis, sinusitis bacterieel, tracheïtis, tracheobronchitis, bovenste-luchtweginfectie door schimmels, bovenste-luchtweginfectie, bovenste-luchtweginfectie bacterieel, virale rhinitis, virale sinusitis en virale bovenste-luchtweginfectie.

2 Pneumonie omvat atypische pneumonie, Candida-pneumonie, coronaviruspneumonie, Enterobacter-pneumonie, onderste-luchtweginfectie, onderste-luchtweginfectie bacterieel, onderste-luchtweginfectie viraal, Metapneumovirus-pneumonie, Pneumocystis jirovecii-pneumonie, pneumonie, adenoviruspneumonie, bacteriële pneumonie, Chlamydia-pneumonie, cryptokokkenpneumonie, cytomegaloviruspneumonie, Escherichia-pneumonie, pneumonie door schimmels, Haemophilus-pneumonie, influenzapneumonie, Klebsiella-pneumonie, Legionella-pneumonie, Moraxella-pneumonie, Mycoplasma-pneumonie, para-influenzavirus-pneumonie, pneumokokkenpneumonie, Pseudomonas-pneumonie, respiratoir syncytieel virus pneumonie, stafylokokkenpneumonie, streptokokkenpneumonie, virale pneumonie en Stenotrophomonas maltophilia-pneumonie.

3 COVID-19 omvat COVID-19 en COVID-19-pneumonie.

4 Urineweginfectie omvat cystitis, Escherichia-cystitis, bloederige cystitis, Klebsiella-cystitis, Escherichia-urineweginfectie, geslachts- en urinewegeninfectie, Klebsiella-urineweginfectie, pyelonefritis, pyelonefritis acuut, pyurie, urinewegen candidiasis, urineweginfectie, urineweginfectie bacterieel, enterokokkenurineweginfectie, urineweginfectie door schimmels en urineweginfectie door stafylokokken.

5 Sepsis omvat abdominale sepsis, Acinetobacter-bacteriëmie, Bacillus-bacteriëmie, bacteriëmie, bacteriële sepsis, Campylobacter-bacteriëmie, Campylobacter-sepsis, Citrobacter-bacteriëmie, Corynebacterium-bacteriëmie, hulpmiddelgerelateerde bacteriëmie, enterokokkenbacteriëmie, Enterococcus-sepsis, Escherichia-bacteriëmie, Escherichia-sepsis, Haemophilus-sepsis, Klebsiella-sepsis, meningokokkensepsis, neutropenische sepsis, Pseudomonas-bacteriëmie, Pseudomonas-sepsis, longsepsis, sepsis, septische shock, stafylokokkenbacteriëmie, stafylokokken-sepsis, streptokokken-sepsis en urosepsis.

6 Anemie omvat anemie, ijzerdeficiëntieanemie, leuko-erytroblastaire anemie en microcytaire anemie.

7 Hypogammaglobulinemie omvat patiënten met bijwerkingen van hypogammaglobulinemie, hypoglobulinemie, immunoglobulines verlaagd; en/of patiënten met in het laboratorium vastgestelde IgG-spiegels lager dan 400 mg/dl na behandeling met TECVAYLI.

[8] Neuropathie perifeer omvat dysesthesie, hypo-esthesie, hypo-esthesie oraal, neuralgie, neuropathie perifeer, paresthesie, paresthesie van de mond, perifere motorische neuropathie, perifere sensorische neuropathie en ischias.

[9] Encefalopathie omvat amnesie, hersenmist, cognitieve stoornis, verwarde toestand, verminderd bewustzijn, lethargie, geheugen vermindering en somnolentie.

[10] Hemorragie omvat anale hemorragie, conjunctivale hemorragie, bloedneus, ooghemorragie, ooglidbloeding, ooglidhematoom, gastro-intestinale bloeding, gingiva-bloeding, bloederige faeces, hematoom, hematurie, bloeding in de buikholte, haemoptysis, hemorroïdale hemorragie, hemorroïden, leverbloeding, bloeding van onderste deel van maag-darmkanaal, melaena, mondbloeding, postprocedurebloeding, postmenopauzale hemorragie, pulmonale alveolaire bloeding, rectale hemorragie, subduraal hematoom, bloeding van bovenste deel van maag-darmkanaal en glasvochtbloeding.

[11] Hypertensie omvat bloeddruk verhoogd, essentiële hypertensie, hypertensie, hypertensieve crisis, gemiddelde arteriële druk verhoogd en systolische hypertensie.

[12] Hoesten omvat allergische hoest, hoesten, productieve hoest en bovenste luchtweg hoestsyndroom.

[13] Dyspneu omvat acuut respiratoir falen, dyspneu, inspanningskortademigheid en respiratoir falen.

[14] Diarree omvat bacteriële diarree, diarree en virale diarree.

[15] Buikpijn omvat abdominaal ongemak, buikpijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, epigastrisch ongemak en gastro-intestinale pijn.

[16] Skeletspierstelselpijn omvat artralgie, rugpijn, botpijn, skeletspierstelsel borstpijn, skeletspierstelselpijn, myalgie, nekpijn, pijn in extremiteit en sacraalpijn.

[17] Injectieplaatsreactie omvat pruritus op toedieningsplaats, toedieningsplaatsreactie, erytheem op de toedieningsplaats, injectieplaatskneuzing, injectieplaatscellulitis, injectieplaatsverkleuring, ongemak op injectieplaats, eczeem op injectieplaats, injectieplaatserytheem, injectieplaatshematoom, hyperesthesie op injectieplaats, injectieplaatsverharding, injectieplaatsontsteking, injectieplaatsirritatie, injectieplaatsoedeem, injectieplaatspijn, injectieplaatsparesthesie, injectieplaatspruritus, injectieplaatsrash, injectieplaatsreactie, zwelling van injectieplaats, injectieplaatsvesikels en injectieplaatswarmte.

[18] Vermoeidheid omvat asthenie, vermoeidheid en malaise.

[19] Pijn omvat okselpijn, borstpijn, kankerpijn, borstkaspijn, oorpijn, oogpijn, aangezichtspijn, flankpijn, gingiva-pijn, liespijn, laryngeale pijn, niet-cardiale pijn op de borst, oesofaguspijn, orale pijn, orofaryngeale pijn, pijn, pijn in kaak, pijn aan de huid, bekkenpijn, bekkenbodempijn, periorbitale pijn, bijholtepijn, spinale pijn, testiculaire pijn, tandpijn en tumorpijn.

[20] Oedeem omvat oedeem ooglid, gezichtsoedeem, gelokaliseerd oedeem, oedeem, perifeer oedeem, periorbitaal oedeem, perifere zwelling, huidoedeem, zwelling, zwelling gezicht en testiculaire zwelling.

[21] Transaminasen verhoogd omvat alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase, aspartaataminotransferase verhoogd, hypertransaminasemie en transaminase verhoogd.

[*] Gebaseerd op postmarketingervaring.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

'Cytokine release'-syndroom

In klinische studies (monotherapie en combinatietherapie; N=739) werd CRS gemeld bij 65% van de patiënten na behandeling met TECVAYLI. Zevenentwintig procent van de patiënten had meer dan één CRS-voorval. De meeste patiënten kregen CRS tijdens het eerste opstartdoseringsschema (opstartdosis 1 (37%), opstartdosis 2 (33%) of de eerste behandeldosis (21%)). CRS-voorvallen waren van graad 1 (47%) en graad 2 (17%) of graad 3 (0,4%). De mediane tijd tot het ontstaan van CRS was 2 (bereik: 1 tot 9) dagen na de meest recente dosis en de mediane duur van CRS was 2 (bereik: 1 tot 22) dagen.

De meest frequente klachten en symptomen die in verband werden gebracht met CRS waren pyrexie (65%), hypotensie (13%), hypoxie (8%), koude rillingen (6%) en hoofdpijn (4%).

In klinische studies werden tocilizumab, corticosteroïden en tocilizumab in combinatie met corticosteroïden gebruikt voor de behandeling van CRS bij respectievelijk 33%, 6% en 3% van de CRS-voorvallen.

ICANS

In klinische studies (monotherapie en combinatietherapie; N=739) werd ICANS gemeld bij 2,7% van de patiënten die TECVAYLI kregen. Graad 3- of graad 4-ICANS kwam voor bij 0,2% van de patiënten. De meest frequent gemelde klinische manifestaties van ICANS waren verwarde toestand

(1,2%) en dysgrafie (0,8%). ICANS kan tegelijk met CRS, na het verdwijnen van CRS of in afwezigheid van CRS ontstaan. De mediane tijd tot het ontstaan van ICANS was 3 (bereik: 1 tot en met 11) dagen na de meest recente dosis.

Infecties

In klinische studies (monotherapie en combinatietherapie; N=739) bij patiënten die TECVAYLI kregen, kwamen ernstige infecties voor bij 46% van de patiënten, met graad 3- of graad 4-infecties bij 49% van de patiënten en fatale infecties bij 7%.

Ouderen

In klinische studies met monotherapie (MajesTEC-1 en MajesTEC-9) waren 186 patiënten jonger dan 65 jaar, 165 patiënten 65 tot 75 jaar en 105 patiënten 75 jaar of ouder. Ernstige bijwerkingen traden op bij 65% van de patiënten jonger dan 65 jaar, vergeleken met 63% van de patiënten van 65 jaar tot 75 jaar en 52% van de patiënten van 75 jaar of ouder.

In de klinische studie met combinatietherapie (MajesTEC-3) waren 141 patiënten jonger dan 65 jaar, 112 patiënten 65 tot jonger dan 75 jaar en 30 patiënten 75 jaar of ouder. Ernstige bijwerkingen traden op bij 63% van de patiënten jonger dan 65 jaar, vergeleken met 77% van de patiënten van 65 jaar tot jonger dan 75 jaar en 83% van de patiënten van 75 jaar of ouder.

In de klinische studies met monotherapie en combinatietherapie (MajesTEC-1, MajesTEC-9 en MajesTEC-3) traden infecties (graad 3 of 4) op bij 42% van de patiënten jonger dan 65 jaar, vergeleken met 47% van de patiënten van 65 jaar tot 75 jaar en 38% van de patiënten van 75 jaar of ouder. Fatale infecties traden op bij 7% van de patiënten jonger dan 65 jaar, vergeleken met 6% van de patiënten van 65 jaar tot 75 jaar en 8% van de patiënten van 75 jaar of ouder.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen en klachten

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

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Teclistamab is een *full-size*, IgG4-PAA bispecifiek antilichaam dat aangrijpt op de CD3-receptor die tot expressie komt op het oppervlak van T-cellen, op het B-cel-maturatieantigeen (BCMA) dat tot expressie komt op het oppervlak van kwaadaardige multipelmyeloomcellen afkomstig van B-lijn-cellen, alsmede op B-cellen in een laat stadium en plasmacellen. Met zijn dubbele bindingsplaatsen is teclistamab in staat $CD3^+$ T-cellen in de directe nabijheid van $BCMA^+$-cellen te trekken, wat resulteert in T-celactivering en daaropvolgende lysis en dood van $BCMA^+$-cellen, hetgeen wordt gemedieerd door afgescheiden perforine en verschillende granzymen die zijn opgeslagen in de secretoire blaasjes van cytotoxische T-cellen. Dit effect treedt op ongeacht de specificiteit van de T-celreceptor of de afhankelijkheid van klasse 1-moleculen van het *major histocompatibility complex* (MHC) op het oppervlak van de antigeenpresenterende cellen.

Farmacodynamische effecten

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

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

Immunogeniciteit

Antigeneesmiddel-antilichamen (ADA) werden zelden waargenomen. Er werd geen bewijs gevonden van ADA-impact op farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid.

Klinische werkzaamheid

Combinatietherapie met daratumumab – MajesTEC-3

De werkzaamheid van TECVAYLI in combinatie met daratumumab (Tec-Dara) versus de controlearm van ofwel daratumumab, pomalidomide en dexamethason (DPd) ofwel daratumumab, bortezomib en dexamethason (DVd) bij patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, open-label-, multicentrische studie (MajesTEC-3). In de studie werden patiënten opgenomen die eerder een tot drie behandelingen hadden gekregen, waaronder een proteasoomremmer (PI) en lenalidomide. Patiënten die slechts één eerdere behandeling hadden gekregen, moesten refractair zijn voor lenalidomide. Uitgesloten van de studie waren patiënten met een ziekte refractair voor een eerdere behandeling met monoklonaal anti-CD38-antilichaam of die een eerdere op BCMA gerichte behandeling hadden gehad, en patiënten met betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel / meningeale betrokkenheid van multipel myeloom, of andere ernstige neurologische aandoeningen. Patiënten met een lage cardiale ejectiefractie of patiënten met zeldzamer vormen van plasmacelneoplasmata, zoals plasmacelleukemie, primaire systemische lichte-ketenamyloïdose, Waldenstrom-macroglobulinemie of POEMS-syndroom (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoklonale plasmacelaandoening, huidveranderingen) werden eveneens uitgesloten.

Patiënten kregen TECVAYLI subcutaan toegediend, met opstartdoses van 0,06 mg/kg en 0,3 mg/kg, gevolgd door een behandeldosisschema van 1,5 mg/kg per week tot en met week 8, daarna 3 mg/kg eenmaal per twee weken tot en met week 24 en vervolgens 3 mg/kg eenmaal per vier weken tot

ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Daratumumab werd subcutaan toegediend in een dosis van 1.800 mg wekelijks in week 1 tot en met week 8, daarna 1.800 mg eenmaal per twee weken tot en met week 24 en vervolgens elke vier weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit (zie rubriek 4.2).

In totaal werden 587 patiënten gerandomiseerd: 291 naar de Tec-Dara-arm en 296 naar de controlearm (269 naar DPd en 27 naar DVd). Randomisatie werd gestratificeerd naar keuze van de onderzoeker voor DPd of DVd, stadiëring van de ziekte bij screening volgens het *International Staging System* (ISS) (I vs. II vs. III), eerdere blootstelling aan monoklonale anti-CD38-antilichamen (ja vs. nee) en aantal eerdere therapielijnen (1 vs. 2 of 3). De ziektekenmerken bij baseline waren vergelijkbaar voor de Tec-Dara-arm en de controlearm. De mediane leeftijd was 64 (bereik: 25-88) jaar; 10% van de proefpersonen was ≥ 75 jaar, 55% was man, 65% was wit, 6% was zwart of Afro-Amerikaans en 22% was Aziatisch. De ziekte volgens het ISS was bij 62,5% in stadium I, bij 29,5% in stadium II en bij 8,0% in stadium III. Hoog-risico-cytogenetica (aanwezigheid van del[17p], t[4;14] of t[14;16]) werd waargenomen bij 35,9% van de patiënten. Daarnaast had 14% van de patiënten plasmacytomen van de weke delen.

Het mediane aantal eerdere therapielijnen was 2 (bereik: 1 tot 3) waarbij 37,8% van de patiënten één eerdere therapielijn had gehad. Alle patiënten hadden eerder lenalidomide gehad en 99,8% had eerder een proteasoomremmer gekregen; 83,6% was refractair voor lenalidomide. Daarnaast had 5,3% van de patiënten eerder een monoklonaal anti-CD38-antilichaam gekregen.
MajesTEC-3 vertoonde een statistisch significante verbetering in de Tec-Dara-arm, ten opzichte van de controlearm in progressievrije overleving (PFS) en algehele overleving (OS). De werkzaamheidsresultaten werden beoordeeld door de onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee*, IRC) op basis van de criteria uit 2016 van de *International Myeloma Working Group* (IMWG) (zie tabel 8 en afbeelding 1 en 2).

Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten voor MajesTEC-3

	Tec-Dara-arm (N=291)	**Controlearm (N=296)**
Progressievrije overleving (PFS)[a]		
Aantal voorvallen, n (%)	44 (15,1)	187 (63,2)
Mediaan, maanden (95%-BI)	NR (NE; NE)	18,10 (14,6; 22,8)
Hazardratio (95%-BI)[b]; p-waarde[c]	0,17 (0,12; 0,23); < 0,0001	
PFS-percentage na 24 maanden, % (95%-BI)	85,2 (80,4; 88,9)	42,2 (36,3; 48,0)
PFS-percentage na 36 maanden, % (95%-BI)	83,4 (78,2; 87,4)	29,7 (23,6; 36,0)
Complete respons of beter (sCR+CR)[a], n (%)	238 (81,8)	95 (32,1)
95%-BI (%)	(76,9; 86,0)	(26,8; 37,7)
Oddsratio (95%-BI)[d]; p-waarde[e]	9,56 (6,47; 14,14); < 0,0001	
Algehele respons (sCR+CR+VGPR+PR)[a], n (%)	259 (89,0)	223 (75,3)
95%-BI (%)	(84,8; 92,4)	(70,0; 80,1)
Oddsratio (95%-BI)[d]; p-waarde[e]	2,65 (1,68; 4,18); < 0,0001	
MRD-negativiteit[f,g], n/N (%)	153/262 (58,4)	46/269 (17,1)
95%-BI (%)	(52,2; 64,4)	(12,8; 22,1)
Oddsratio (95%-BI)[d]; p-waarde[h]	6,78 (4,53; 10,15); < 0,0001	
Algehele overleving (OS)[a]		
Aantal voorvallen, n (%)	46 (15,8)	98 (33,1)
Mediaan, maanden (95%-BI)	NR (NE; NE)	NR (41,40; NE)
Hazardratio (95%-BI)[b]; p-waarde[c]	0,46 (0,32; 0,65); < 0,0001	
Overlevingspercentage na 24 maanden, % (95%-BI)	86,5 (81,9; 90,0)	76,4 (71,1; 80,9)
Overlevingspercentage na 36 maanden, % (95%-BI)	83,3 (78,3; 87,2)	65,0 (58,8; 70,5)

BI = betrouwbaarheidsinterval; NE = niet te schatten (*not estimable)*; NR = niet bereikt (*not reached*); sCR = stringente complete respons; CR = complete respons; VGPR = zeer goede partiële respons (*very good partial respons*); PR = partiële respons; MRD = minimale restziekte (*minimal residual disease*); controlearm = DPd of DVd
Mediane duur van *follow-up* = 34,5 maanden

[a] Gebaseerd op *intention-to-treat*-analyseset

[b] Gestratificeerd *Cox proportional hazard model*. Voor alle gestratificeerde analyses werd de stratificatie gebaseerd op ISS-stadiëring (I vs. II of III) en aantal eerdere behandelingen (1 vs. 2 of 3), zoals gerandomiseerd

[c] Gestratificeerde log-ranktest

[d] Mantel-Haenszel-schatting van de algemene oddsratio voor gestratificeerde tabellen is gebruikt

[e] Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-kwadraattest

[f] Gebaseerd op de primaire analyseset voor MRD verkregen via *next-generation sequencing* (NGS), gedefinieerd als alle gerandomiseerde patiënten in de studie met uitzondering van de in China geworven patiënten.

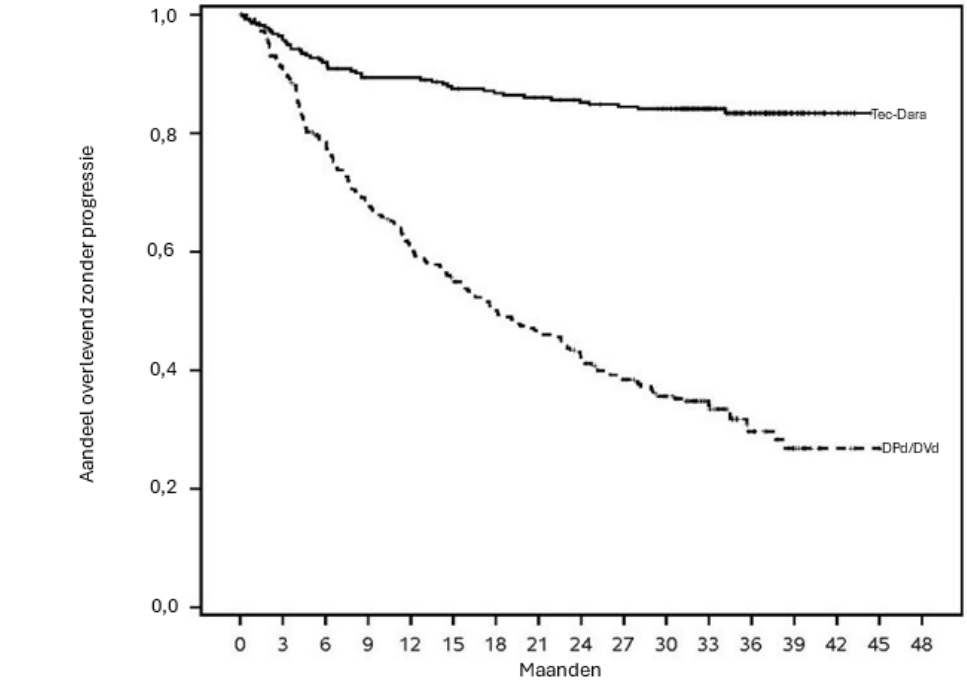
[g] Gebaseerd op een drempelwaarde van 10^{-5} met behulp van een *next generation sequencing-assay* (clonoSEQ).

[h] *Fisher's exact test*

In MajesTEC-3 was de ORR bij patiënten die een eerder monoklonaal anti-CD38-antilichaam hadden gekregen (n=15) 93,3% (95%-BI: 68,1; 99,8).

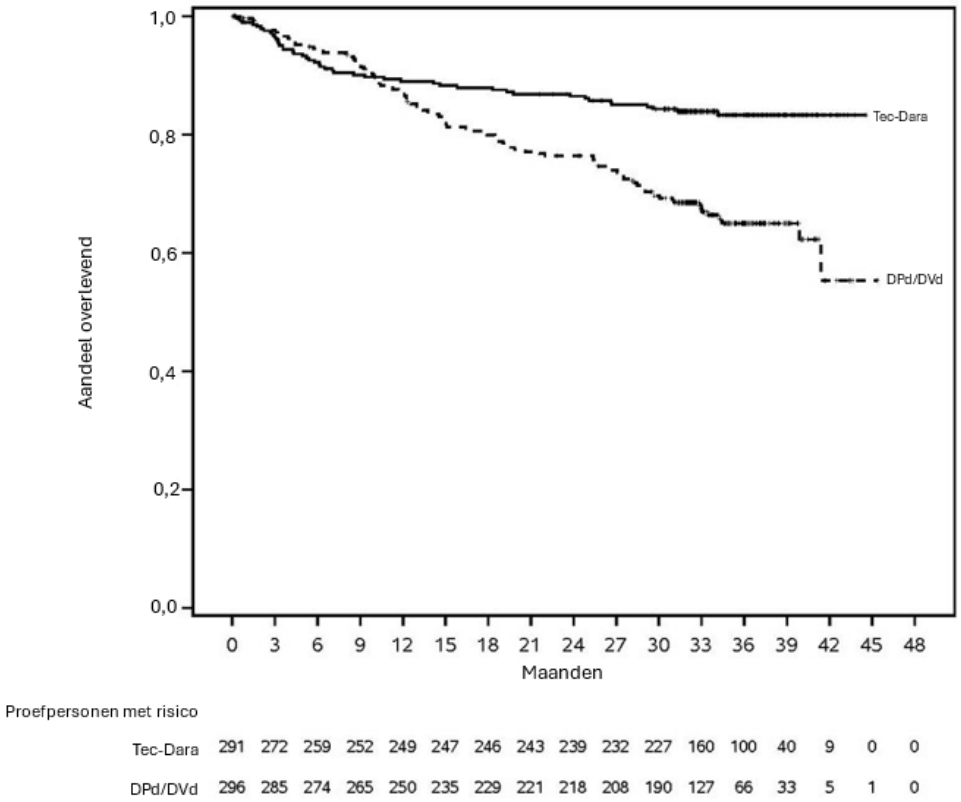
Bij responders was de mediane tijd tot respons 1,2 maanden (bereik: 0,9 tot 25,0 maanden) in de Tec-Dara-arm en 1,2 maanden (bereik: 0,7 tot 6,3 maanden) in de controlearm.

Afbeelding 1: Kaplan-Meier-curve van PFS in MajesTEC-3



Proefpersonen met risico																
Tec-Dara	291	262	249	240	240	233	230	227	222	218	214	142	89	34	9	0	0
DPd/DVd	296	254	218	188	167	149	135	124	112	99	87	52	26	14	3	1	0

Afbeelding 2: Kaplan-Meier-curve van OS in MajesTEC-3



Monotherapie - MajesTEC-9

De werkzaamheid van TECVAYLI als monotherapie versus de controlearm van ofwel pomalidomide, bortezomib en dexamethason (PVd) ofwel carfilzomib en dexamethason (Kd) bij patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, open-label-, multicentrische studie (MajesTEC-9). In de studie werden patiënten opgenomen die eerder een tot drie behandelingen hadden gekregen, waaronder een monoklonaal anti-CD38-antilichaam en lenalidomide. Uitgesloten van de studie waren patiënten die een eerdere op BCMA gerichte behandeling hadden gehad, en patiënten met betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel/meningeale betrokkenheid door multipel myeloom, of andere ernstige neurologische aandoeningen. Patiënten met een lage cardiale ejectiefractie of patiënten met zeldzamer vormen van plasmacelneoplasieën, zoals plasmacelleukemie, primaire systemische lichte-ketenamyloïdose, Waldenström-macroglobulinemie of POEMS-syndroom (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoklonale plasmacelaandoening, huidveranderingen) werden eveneens uitgesloten.

Patiënten kregen TECVAYLI subcutaan toegediend, met opstartdoses van 0,06 mg/kg en 0,3 mg/kg, gevolgd door een behandeldosisschema van 1,5 mg/kg per week tot en met week 8, daarna 3 mg/kg eenmaal per twee weken tot en met week 24 en vervolgens 3 mg/kg eenmaal per vier weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten die een zeer goede partiële respons of beter vertoonden, konden vóór week 25 overschakelen op een doseringsschema van eenmaal per vier weken (zie rubriek 4.2).

In totaal werden 593 patiënten gerandomiseerd: 296 naar de TECVAYLI-arm en 297 naar de controlearm. Randomisatie werd gestratificeerd naar keuze van de onderzoeker voor PVd of Kd, stadiëring van de ziekte bij screening volgens het *International Staging System* (ISS) (I vs. II/III), refractaire status voor monoklonale anti-CD38-antilichamen (ja vs. nee) en aantal eerdere therapielijnen (1 vs. 2 of 3).

De ziektekenmerken bij baseline waren vergelijkbaar voor de TECVAYLI-arm en de controlearm. De mediane leeftijd was 70 (bereik: 34-86) jaar; 29% van de proefpersonen was ≥ 75 jaar, 51% was man,

65% was wit, 3,4% was zwart of Afro-Amerikaans en 20% was Aziatisch. Negenenveertig procent had een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *performance score* van 0; 44% had een ECOG *performance score* van 1 en 7% had een ECOG *performance score* van 2. De ziekte volgens het ISS was bij 57% in stadium I, bij 28% in stadium II en bij 15% in stadium III. Hoog-risico-cytogenetica (aanwezigheid van del[17p], t[4;14] of t[14;16]) werd waargenomen bij 35% van de patiënten. Daarnaast had 20% van de patiënten plasmacytomen van de weke delen.

Het mediane aantal eerdere therapielijnen was 2 (bereik: 1 tot 3) waarbij 22% van de patiënten 1 eerdere therapielijn had gehad. Alle patiënten hadden eerder lenalidomide en een monoklonaal anti-CD38-antilichaam gehad. Daarnaast was 92% van de patiënten refractair voor hun laatste therapielijn, was 85% van de patiënten refractair voor monoklonale anti-CD38-antilichamen en was 80% refractair voor lenalidomide.

De mediane *follow-up* bedroeg 17,3 maanden in de *intention-to-treat* (ITT)-populatie. De algehele mediane relatieve dosisintensiteit van TECVAYLI bedroeg 98,3%.

MajesTEC-9 vertoonde een statistisch significante verbetering in de TECVAYLI-arm ten opzichte van de controlearm in progressievrije overleving (PFS) en algehele overleving (OS). De werkzaamheidsresultaten werden beoordeeld door de onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee*, IRC) op basis van de criteria uit 2016 van de *International Myeloma Working Group* (IMWG) (zie tabel 9 en afbeelding 3 en 4).

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten voor MajesTEC-9

	TECVAYLI-arm (N=296)	**Controlearm (N=297)**
Progressievrije overleving (PFS)[a]		
Aantal voorvallen, n (%)	88 (29,7)	191 (64,3)
Mediaan, maanden (95%-BI)	NR (26,35; NE)	8,21 (7,03; 9,36)
Hazardratio (95%-BI)[b]; p-waarde[c]	0,29 (0,23; 0,38); < 0,0001	
PFS-percentage na 12 maanden, % (95%-BI)	75,4 (70,0; 80,1)	36,7 (30,8; 42,6)
PFS-percentage na 18 maanden, % (95%-BI)	69,8 (63,7; 75,1)	26,9 (21,1; 33,0)
Complete respons of beter (sCR+CR)[a], n (%)	195 (65,9)	50 (16,8)
95%-BI (%)	(60,2; 71,3)	(12,8; 21,6)
Odds ratio (95%-BI)[d]; p-waarde[e]	10,42 (6,89; 15,76); < 0,0001	
Zeer goede partiële respons of beter (sCR +CR+VGPR)[a], n (%)	237 (80,1)	108 (36,4)
95%-BI (%)	(75,1; 84,5)	(30,9; 42,1)
Odds ratio (95%-BI)[d]	6,98 (4,80; 10,16)	
Algehele overleving (OS)[a]		
Aantal voorvallen, n (%)	60 (20,3)	88 (29,6)
Mediaan, maanden (95%-BI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Hazard ratio (95%-BI)[b]; p-waarde[c]	0,60 (0,43; 0,83); 0,0020	
Overlevingspercentage na 12 maanden, % (95%-BI)	85,3 (80,6; 88,9)	74,6 (69,1; 79,4)
Overlevingspercentage na 18 maanden, % (95%-BI)	79,2 (73,5; 83,8)	68,6 (62,4; 74,0)

BI = betrouwbaarheidsinterval; NE = niet te schatten (*not estimable)*; NR = niet bereikt (*not reached*); sCR = stringente complete respons; CR = complete respons; VGPR = zeer goede partiële respons (*very good partial respons*); controlearm = PVd of Kd

Mediane duur van *follow-up* = 17,3 maanden

[a] Gebaseerd op *intention-to-treat*-analyseset

[b] Gestratificeerd *Cox proportional hazard model*. Voor alle gestratificeerde analyses werd de stratificatie gebaseerd op de keuze van de onderzoeker (PVd vs. Kd), ISS-stadiëring (I vs. II/III), aantal eerdere behandelingen (1 vs. 2/3) en refractaire status voor monoklonale anti-CD38-antilichamen (ja vs. nee), zoals gerandomiseerd

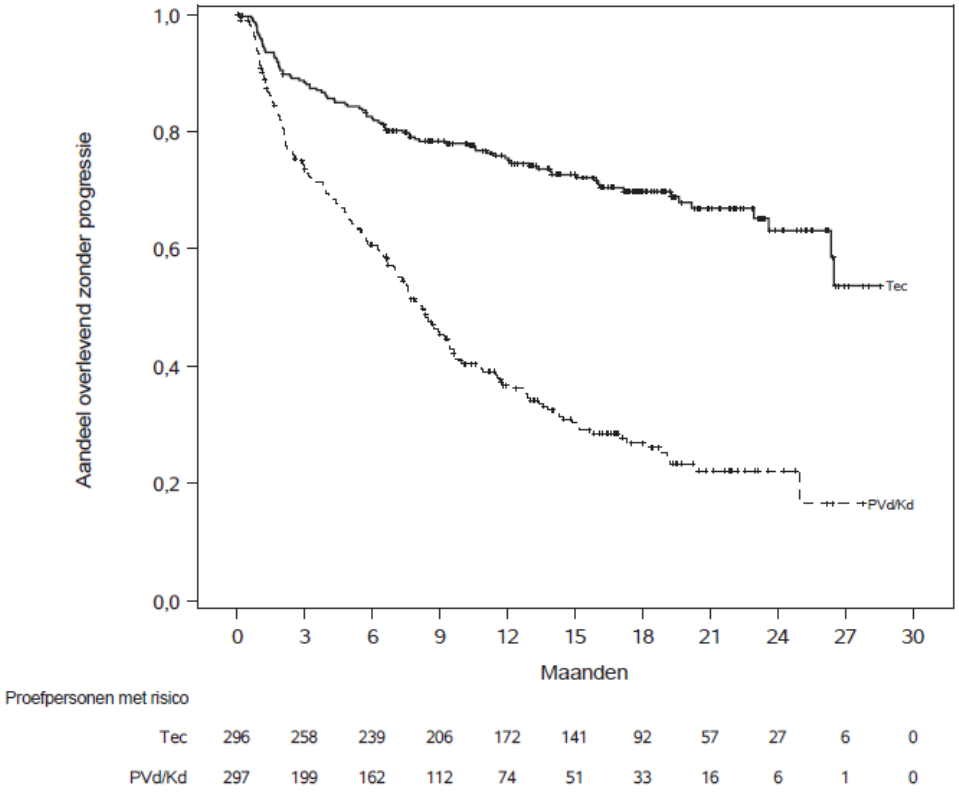
[c] Gestratificeerde log-ranktest

[d] Mantel-Haenszel-schatting van de algemene oddsratio voor gestratificeerde tabellen is gebruikt

[e] Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-kwadraattest

Bij responders was de mediane tijd tot respons 1,2 maanden (bereik: 0,9 tot 7,9 maanden) in de TECVAYLI-arm en 1,15 maanden (bereik: 0,7 tot 11,1 maanden) in de controlearm. De mediane duur van de respons werd in de TECVAYLI-arm niet bereikt en bedroeg 13,4 maanden (95%-BI: 10,4; 17,3) in de controlearm. De mediane tijd tot het bereiken van een VGPR of beter was 2,96 maanden (bereik: 1,0 tot 17,7 maanden) in de TECVAYLI-arm en 2,46 maanden (bereik: 0,7 tot 20,9 maanden) in de controlearm.

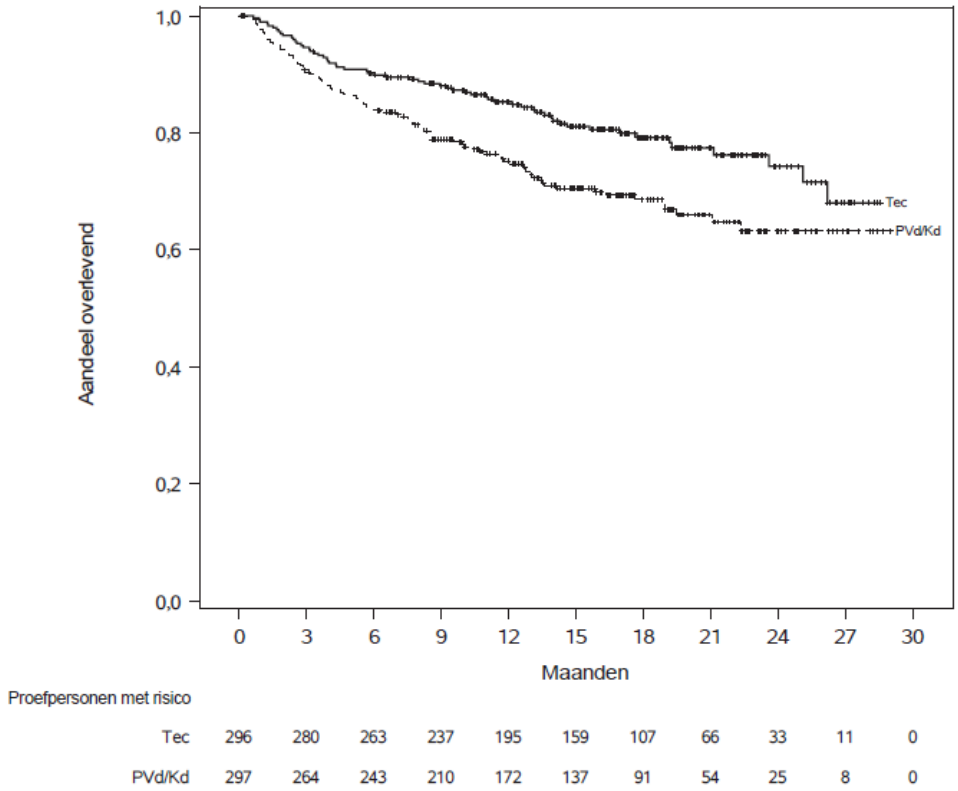
Afbeelding 3: Kaplan-Meier-curve van PFS in MajesTEC-9



Proefpersonen met risico

Tec	296	258	239	206	172	141	92	57	27	6	0
PVd/Kd	297	199	162	112	74	51	33	16	6	1	0

Afbeelding 4: Kaplan-Meier-curve van OS in MajesTEC-9



Monotherapie – MajesTEC-1

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

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

De populatie voor de werkzaamheidsanalyse bestond uit 165 patiënten. De mediane leeftijd was 64 (bereik: 33-84) jaar; 15% van de proefpersonen was ≥ 75 jaar, 58% was man, 81% was blank, 13% was zwart, 2% was Aziatisch. De stadiëring volgens het *International Staging System* (ISS) bij aanvang van de studie was 52% in stadium I, 35% in stadium II en 12% in stadium III. Hoog-risico-cytogenetica (aanwezigheid van del(17p), t(4;14) of t(14;16)) was aanwezig bij 26% van de patiënten. Zeventien procent van de patiënten had extramedullaire plasmacytomen.

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

De werkzaamheidsresultaten werden gebaseerd op het algehele responspercentage zoals vastgesteld via beoordeling door de onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee*, IRC) aan de hand van de criteria uit 2016 van de *International Myeloma Working Group* (IMWG) (zie tabel 10).

Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten voor MajesTEC-1

	Alle behandelde patiënten (N=165)
Algehele responspercentage (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n (%)	104 (63,0%)
95%-BI (%)	(55,2%; 70,4%)
Stringente complete respons (sCR)	54 (32,7%)
Complete respons (CR)	11 (6,7%)
Zeer goede partiële respons (VGPR)	32 (19,4%)
Partiële respons (PR)	7 (4,2%)
Responsduur (*Duration of response*, DOR) (maanden)	
Aantal responders	104
DOR (maanden): mediaan (95%-BI)	18,4 (14,9; NE)[1]
Tijd tot eerste respons (maanden)	
Aantal responders	104
Mediaan	1,2
Bereik	(0,2; 5,5)
Percentage MRD-negativiteit[2] bij alle behandelde patiënten, n (%) [N=165]	44 (26,7%)
95%-BI (%)	(20,1%; 34,1%)
Percentage MRD-negativiteit[2,3] bij patiënten die CR of sCR bereiken, n (%) [N=65]	30 (46,2%)
95%-BI (%)	(33,7%; 59,0%)

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Teclistamab vertoonde een ongeveer dosisproportionele farmacokinetiek na subcutane toediening over een dosisbereik van 0,08 mg/kg tot 3 mg/kg als monotherapie.

De farmacokinetische eigenschappen van teclistamab waren consistent, ongeacht of het werd gebruikt als monotherapie of in combinatie met daratumumab.

De C_{max}, C_{dal} en C_{avg} van teclistamab worden weergegeven in tabel 11.

Tabel 11: Farmacokinetische parameters van teclistamab voor de aanbevolen dosis bij patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom

	C_{max} (µg/ml)	C_{dal} (µg/ml)	C_{avg} (µg/ml)
Eerste dosis van 1,5 mg/kg	5,84 (58,9%)	5,21 (66,5%)	4,51 (59,4%)
Einde van wekelijkse dosering van 1,5 mg/kg[a]	17,2 (56,7%)	15,0 (66,6%)	16,2 (59,2%)
Einde van Q2W-dosering van 3,0 mg/kg[b]	27,0 (56,6%)	17,3 (90,3%)	23,3 (64,1%)
Steady state van Q4W-dosering van 3,0 mg/kg[c]	18,3 (53,4%)	4,89 (164%)	12,2 (68,3%)

C_{avg} = gemiddelde serumconcentratie teclistamab tijdens een doseringsinterval; C_{max} = maximale serumconcentratie teclistamab; C_{dal} = serumconcentratie teclistamab voorafgaand aan volgende dosis; Q2W = elke 2 weken; Q4W = elke 4 weken

[a] blootstelling voor de 7e wekelijkse dosis.

[b] blootstelling voor de 8e Q2W-dosis.

[c] steady-stateblootstelling voor de 5e Q4W-dosis.

Opmerking: gegevens worden gepresenteerd als geometrisch gemiddelde (CV%).

Absorptie

De gemiddelde biologische beschikbaarheid van teclistamab was 72% na subcutane toediening. De mediane (bereik) T_{max} van teclistamab na de eerste behandeldosis van teclistamab als monotherapie van 1,5 mg/kg was 139 (19 tot 168) uur.

Distributie

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

Eliminatie

De klaring van teclistamab neemt gaandeweg af. De geometrisch gemiddelde (CV%) klaring bij baseline en bij *steady-state* was respectievelijk 0,898 l/dag (86%) en 0,434 l/dag (67%). De gemiddelde (±SD) terminale halfwaardetijd van teclistamab bij *steady-state* bedroeg 26,7 ± 8,8 dagen.

Uit populatiefarmacokinetische analyse bleek dat oplosbaar BCMA geen invloed had op de serumconcentraties van teclistamab.

Speciale populaties

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

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

Nierinsufficiëntie

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

De resultaten van populatiefarmacokinetische analyses geven aan dat lichte nierinsufficiëntie (60 ml/min ≤ geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 90 ml/min) of matige nierinsufficiëntie (30 ml/min ≤ eGFR < 60 ml/min) de farmacokinetiek van teclistamab niet significant beïnvloedde. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit en mutageniteit

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

Reproductietoxicologie en vruchtbaarheid

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

EDTA-dinatriumzoutdihydraat
IJsazijn
Polysorbaat 20 (E432)
Natriumacetaattrihydraat
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

2 jaar

Na opening
De chemische en fysische stabiliteit na opening van de injectieflacon, met inbegrip van de bewaring in klaargemaakte injectiespuiten, is aangetoond gedurende 8 dagen bij 2 °C tot 8 °C en 24 uur bij kamertemperatuur (15 °C tot 30 °C).

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden ze normaliter niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij bereiding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

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

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

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

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

Bereiding van TECVAYLI

- Controleer de voorgeschreven dosis voor elke TECVAYLI-injectie. Gebruik de onderstaande tabellen voor bereiding van de TECVAYLI-injectie om fouten tot een minimum te beperken.

- Gebruik tabel 12 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor opstartdosis 1 met de injectieflacon met TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabel 12: Injectievolumes van TECVAYLI (10 mg/ml) voor opstartdosis 1 (0,06 mg/kg)

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

- Gebruik tabel 13 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor opstartdosis 2 met de injectieflacon met TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabel 13: Injectievolumes van TECVAYLI (10 mg/ml) voor opstartdosis 2 (0,3 mg/kg)

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

- Gebruik tabel 14 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor de behandeldosis van 1,5 mg/kg, met de injectieflacon met TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabel 14: Injectievolumes van TECVAYLI (90 mg/ml) voor behandeldosis (1,5 mg/kg)

	Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 1,7 ml)
Behandeldosis (1,5 mg/kg)	35-39,9	56	0,62	1
	40-44,9	64	0,71	1
	45-49,9	71	0,79	1
	50-59,9	83	0,92	1
	60-69,9	99	1,1	1
	70-79,9	108	1,2	1
	80-89,9	126	1,4	1
	90-99,9	144	1,6	1
	100-109,9	153	1,7	1
	110-119,9	171	1,9	2
	120-129,9	189	2,1	2
	130-139,9	198	2,2	2
	140-149,9	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

- Gebruik tabel 15 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor de behandeldosis van 3 mg/kg, bij gebruik van de injectieflacon met TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabel 15: Injectievolumes van TECVAYLI (90 mg/ml) voor behandeldosis (3 mg/kg)

	Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 1,7 ml)
Behandeldosis (3 mg/kg)	35-39,9	108	1,2	1
	40-44,9	126	1,4	1
	45-49,9	144	1,6	1
	50-59,9	162	1,8	2
	60-69,9	198	2,2	2
	70-79,9	225	2,5	2
	80-89,9	252	2,8	2
	90-99,9	288	3,2	2
	100-109,9	315	3,5	3
	110-119,9	342	3,8	3
	120-129,9	378	4,2	3
	130-139,9	405	4,5	3
	140-149,9	432	4,8	3
	150-160	468	5,2	4

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

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

Toediening van TECVAYLI

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 2022
Datum van laatste verlenging: 12 juni 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

22/10/2026

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