

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TECVAYLI 10 mg/ml Injektionslösung

TECVAYLI 90 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

TECVAYLI 10 mg/ml Injektionslösung

Eine 3-ml-Durchstechflasche enthält 30 mg Teclistamab (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml Injektionslösung

Eine 1,7-ml-Durchstechflasche enthält 153 mg Teclistamab (90 mg/ml).

Teclistamab ist ein humanisierter bispezifischer, gegen das B-Zell-Reifungsantigen (*B-Cell Maturation Antigen*, BCMA) und die CD3-Rezeptoren gerichteter Immunglobulin-G4-Prolin, Alanin, Alanin (IgG4-PAA)–Antikörper, der in einer Säugetierzelllinie (*Chinese Hamster Ovary* [CHO]) mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 3-ml-Durchstechflasche enthält 1,2 mg (0,4 mg/ml) Polysorbat 20.

Jede 1,7-ml-Durchstechflasche enthält 0,68 mg (0,4 mg/ml) Polysorbat 20.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Die Lösung ist farblos bis hellgelb, mit einem pH-Wert von 5,2 und einer Osmolarität von etwa 296 mOsm/l (10 mg/ml Injektionslösung) und etwa 357 mOsm/l (90 mg/ml Injektionslösung).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TECVAYLI wird angewendet

- in Kombination mit Daratumumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.
- als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit TECVAYLI soll von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms eingeleitet und überwacht werden.

TECVAYLI soll von Ärzten mit entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal und mit geeigneter medizinischer Ausrüstung angewendet werden, um schwere Reaktionen, einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS), zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Vor jeder Dosis von TECVAYLI sind im Rahmen des Step-up Dosierungsschemas (siehe unten) Arzneimittel zur Vorbehandlung anzuwenden.

Das TECVAYLI Step-up Dosierungsschema darf nicht bei Patienten mit aktiver Infektion angewendet werden (siehe Tabelle 4 und Abschnitt 4.4).

Die Behandlung mit TECVAYLI soll gemäß dem Step-up Dosierungsschema in den Tabellen 1 und 2 eingeleitet werden, um die Häufigkeit und den Schweregrad eines Zytokin-Freisetzungssyndroms zu verringern. Aufgrund des Risikos für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom sollen die Patienten angewiesen werden, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben, und sie sollen im Rahmen des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas täglich über einen Zeitraum von 48 Stunden nach Anwendung einer jeden Dosis auf Anzeichen und Symptome überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nichteinhaltung der empfohlenen Dosen oder des Dosierungsschemas bei der Einleitung der Therapie oder bei der Wiederaufnahme der Therapie nach Dosisverzögerungen kann zu einer erhöhten Häufigkeit und einem erhöhten Schweregrad von Nebenwirkungen führen, die mit dem Wirkmechanismus zusammenhängen, insbesondere des Zytokin-Freisetzungssyndroms (siehe Abschnitt 4.4).

Empfohlenes Dosierungsschema für die Kombinationstherapie mit Daratumumab

Das in Tabelle 1 dargestellte TECVAYLI-Dosierungsschema gilt für die Kombinationstherapie mit Daratumumab.

Tabelle 1: TECVAYLI Dosierungsschema für die Kombinationstherapie mit Daratumumab

Dosierungsschema ^a	Woche/Tag	Dosis ^b	
		Nur Daratumumab-Dosis	
Step-up Dosierungsschema^c	Tag 1		
	Tag 2 ^d	Step-up Dosis 1	0,06 mg/kg
	Tag 4 ^e	Step-up Dosis 2	0,3 mg/kg
	Tag 8 ^f	Erste Behandlungsdosis	1,5 mg/kg
Wöchentliches Dosierungsschema^c	Wochen 3 bis 8 ^g	Nachfolgende Behandlungsdosen	1,5 mg/kg
Zweiwöchentliches (alle zwei Wochen) Dosierungsschema^c	Wochen 9 bis 24 ^h	Nachfolgende Behandlungsdosen	3 mg/kg

Tabelle 1: TECVAYLI Dosierungsschema für die Kombinationstherapie mit Daratumumab

Dosierungsschema ^a	Woche/Tag	Dosis ^b	
Vierwöchentliches (alle vier Wochen) Dosierungsschema^c	Ab Woche 25 ^h	Nachfolgende Behandlungsdosen	3 mg/kg

^a TECVAYLI muss für die erste Behandlungsdosis mindestens 3 Stunden nach Daratumumab verabreicht werden; danach muss TECVAYLI mindestens 15 Minuten nach Daratumumab verabreicht werden.

^b Die Dosis basiert auf dem tatsächlichen Körpergewicht und darf nur subkutan angewendet werden.

^c Siehe Tabelle 3 für Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit TECVAYLI nach verzögerter Anwendung.

^d Die Step-up Dosis 1 muss mindestens 20 Stunden nach Daratumumab angewendet werden.

^e Die Step-up Dosis 2 kann zwischen 2 und 7 Tagen nach der Step-up Dosis 1 angewendet werden.

^f Die erste Behandlungsdosis kann zwischen 2 und 7 Tagen nach der Step-up Dosis 2 angewendet werden. Dies ist die erste vollständige Behandlungsdosis (1,5 mg/kg).

^g Halten Sie einen Mindestabstand von 5 Tagen zwischen den Behandlungsdosen von 1,5 mg/kg ein.

^h Halten Sie einen Mindestabstand von 12 Tagen zwischen den Behandlungsdosen von 3 mg/kg ein.

Für Dosierungs- und Anwendungshinweise zu Daratumumab siehe Abschnitt 5.1 sowie die Fachinformation für die Daratumumab-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung als Monotherapie, mit der Ausnahme, dass nach Abschluss des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas jedoch keine Prämedikation mit Dexamethason (oder einem Äquivalent) mehr angewendet werden soll.

Empfohlenes Dosierungsschema für die Monotherapie

Das empfohlene Dosierungsschema für TECVAYLI ist in Tabelle 2 aufgeführt. Die empfohlene Dosis von TECVAYLI beträgt 1,5 mg/kg durch subkutane (s.c.) Injektion pro Woche nach einer stufenweisen Erhöhung der Dosis von 0,06 mg/kg auf 0,3 mg/kg und schließlich auf 1,5 mg/kg. Bei Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten ein vollständiges oder besseres Ansprechen zeigen, kann eine reduzierte Dosierungshäufigkeit von 1,5 mg/kg s.c. alle zwei Wochen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 2: TECVAYLI Dosierungsschema für die Monotherapie

Tabelle 2: FOLVATEX Dosierungsschema für die Monotherapie			
Dosierungsschema	Tag	Dosis ^a	
Alle Patienten			
Step-up Dosierungsschema ^b	Tag 1	Step-up Dosis 1	0,06 mg/kg s.c. Einzeldosis
	Tag 3 ^c	Step-up Dosis 2	0,3 mg/kg s.c. Einzeldosis
	Tag 5 ^d	Erste Behandlungsdosis	1,5 mg/kg s.c. Einzeldosis
Wöchentliches Dosierungsschema ^b	Eine Woche nach der ersten Behandlungsdosis und danach wöchentlich ^e	Nachfolgende Behandlungsdosen	1,5 mg/kg s.c. einmal wöchentlich
Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten ein vollständiges oder besseres Ansprechen zeigen			
Zweiwöchentliches (alle zwei Wochen) Dosierungsschema ^b	Eine Reduzierung der Dosierungshäufigkeit auf 1,5 mg/kg s.c. alle zwei Wochen in Betracht ziehen		

^a Die Dosis basiert auf dem tatsächlichen Körpergewicht und darf nur subkutan angewendet werden.

^b Siehe Tabelle 3 für Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit TECVAYLI nach verzögerter Anwendung.

^c Die Step-up Dosis 2 kann zwischen zwei und sieben Tagen nach der Step-up Dosis 1 angewendet werden.

^d Die erste Behandlungsdosis kann zwischen zwei und sieben Tagen nach der Step-up Dosis 2 angewendet werden. Dies ist die erste vollständige Behandlungsdosis (1,5 mg/kg).

^e Halten Sie einen Mindestabstand von fünf Tagen zwischen den wöchentlichen Behandlungsdosen ein.

Siehe Tabellen 11, 12, 13 und 14 zur Bestimmung der Dosierung auf der Grundlage der vorgegebenen Gewichtsbereiche (siehe Abschnitt 6.6).

Dauer der Behandlung

Die Patienten sollen so lange mit TECVAYLI behandelt werden, bis es zu einer Krankheitsprogression oder zu einer inakzeptablen Toxizität kommt.

Arzneimittel zur Vorbehandlung

Die folgenden Arzneimittel zur Vorbehandlung müssen 1 bis 3 Stunden vor jeder Dosis des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas (siehe Tabellen 1 und 2) angewendet werden, um das Risiko für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

- Kortikosteroid (orales oder intravenöses Dexamethason 16 mg)
- Antihistaminikum (orales oder intravenöses Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)
- Antipyretika (orales oder intravenöses Paracetamol 650 bis 1 000 mg oder Äquivalent)

Die Anwendung von Arzneimitteln zur Vorbehandlung kann auch vor der Anwendung nachfolgender Dosen von TECVAYLI bei den folgenden Patienten erforderlich sein:

- Patienten, die im Rahmen des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas aufgrund von Dosisverzögerungen (Tabelle 3) die Dosis wiederholen, oder
- Patienten, bei denen nach der vorangegangenen Dosis ein CRS aufgetreten ist (Tabelle 4).

Prophylaktische Therapie

Die prophylaktische Therapie bei Infektionen wird in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Wiederaufnahme der TECVAYLI Therapie nach Dosisverzögerung

Wenn eine Dosis von TECVAYLI verspätet angewendet wird, soll die Therapie gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3 wieder aufgenommen werden und die Anwendung von TECVAYLI soll dem Dosierungsschema entsprechend fortgesetzt werden (siehe Tabellen 1 und 2). Arzneimittel zur Vorbehandlung sollen gemäß den Angaben in Tabelle 3 angewendet werden.

Tabelle 3: Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit TECVAYLI nach verzögerter Anwendung

Letzte angewendete Dosis	Dauer der Verzögerung seit der letzten angewendeten Dosis	Maßnahme
Step-up Dosis 1	Mehr als 1 Woche (> 7 Tage)	Wiederaufnahme des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas mit Step-up Dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Step-up Dosis 2	Mehr als 1 Woche bis weniger als oder gleich 4 Wochen (8 Tage bis ≤ 28 Tage)	Wiederholung von Step-up Dosis 2 (0,3 mg/kg) ^a und Fortsetzung des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas.
	Mehr als 4 Wochen (> 28 Tage)	Wiederaufnahme des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas mit Step-up Dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .

Tabelle 3: Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit TECVAYLI nach verzögerter Anwendung

Letzte angewendete Dosis	Dauer der Verzögerung seit der letzten angewendeten Dosis	Maßnahme
Alle Behandlungsdosen	Mehr als 1 Woche bis weniger als oder gleich 9 Wochen (8 Tage bis ≤ 63 Tage)	Fortsetzung der TECVAYLI Anwendung mit der letzten Behandlungsdosis und gemäß Dosierungsschema.
	Mehr als 9 Wochen bis weniger als oder gleich 16 Wochen (64 Tage bis ≤ 112 Tage)	Wiederaufnahme des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas mit Step-up Dosis 2 (0,3 mg/kg) ^a .
	Mehr als 16 Wochen (> 112 Tage)	Wiederaufnahme des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas mit Step-up Dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .

^a Vor der Anwendung von TECVAYLI sollen Arzneimittel zur Vorbehandlung angewendet werden.

Änderungen der Dosis

Die Behandlung mit TECVAYLI soll gemäß dem Step-up Dosierungsschema in den Tabellen 1 und 2 eingeleitet werden.

Monotherapie: Eine Verringerung der Dosis von TECVAYLI wird nicht empfohlen.

Kombinationstherapie: Eine Verringerung der Dosis von TECVAYLI während des Step-up Dosierungsschemas und bei der ersten Behandlungsdosis von 1,5 mg/kg wird nicht empfohlen. Empfehlungen zum Umgang mit Toxizitäten bei nachfolgenden Behandlungsdosen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Informationen für Dosisanpassungen zu Daratumumab finden Sie in der Fachinformation für die Daratumumab Injektionslösung zur subkutanen Anwendung.

Zur Behandlung von Toxizitäten im Zusammenhang mit TECVAYLI können Dosisverzögerungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4). Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit TECVAYLI nach verzögerter Anwendung sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Empfohlene Maßnahmen bei Nebenwirkungen nach der Anwendung von TECVAYLI sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Empfohlene Maßnahmen bei Nebenwirkungen nach der Anwendung von TECVAYLI

Nebenwirkungen	Grad	Maßnahmen
Zytokin-Freisetzungsyndrom ^a (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1 • Temperatur ≥ 38 °C ^b	• Aussetzen von TECVAYLI bis zum Abklingen der Nebenwirkung. • Behandlung des Zytokin-Freisetzungsyndroms siehe Tabelle 5.

Tabelle 4: Empfohlene Maßnahmen bei Nebenwirkungen nach der Anwendung von
TECVAYLI

Nebenwirkungen	Grad	Maßnahmen
	Grad 2 - Temperatur $\geq 38\text{ °C}^b$ mit entweder: - Hypotonie, die auf Flüssigkeitszufuhr anspricht und keine Vasopressoren erfordert, oder - Sauerstoffbedarf über Low-Flow-Nasenkanüle^c oder Blow-by Grad 3 (Dauer: weniger als 48 Stunden) - Temperatur $\geq 38\text{ °C}^b$ mit entweder: - Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, oder - Sauerstoffbedarf über High-Flow-Nasenkanüle^c, eine Sauerstoffmaske, eine Maske ohne Rückatmung oder eine Venturi-Maske	- Aussetzen von TECVAYLI bis zum Abklingen der Nebenwirkung. - Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms siehe Tabelle 5. - Anwendung von Arzneimitteln zur Vorbehandlung vor der nächsten Anwendung von TECVAYLI. - Tägliche Überwachung des Patienten in einem Zeitraum von 48 Stunden nach der nächsten Anwendung von TECVAYLI. Anweisung des Patienten, während der täglichen Überwachung in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben.
	Grad 3 (Wiederkehrend oder Dauer von mehr als 48 Stunden) - Temperatur $\geq 38\text{ °C}^b$ mit entweder: - Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, oder - Sauerstoffbedarf über High-Flow-Nasenkanüle^c, eine Sauerstoffmaske, eine Maske ohne Rückatmung oder eine Venturi-Maske Grad 4 - Temperatur $\geq 38\text{ °C}^b$ mit entweder: - Hypotonie, die mehrere Vasopressoren (außer Vasopressin) erfordert, oder - Sauerstoffbedarf bei positivem Druck (z. B. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck [Continuous Positive Airway Pressure, CPAP], bilevel positiver Atemwegsdruck [Bilevel Positive Airway Pressure, BiPAP], Intubation und mechanische Beatmung).	- Dauerhaftes Absetzen der Therapie mit TECVAYLI. - Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms siehe Tabelle 5.

Tabelle 4: Empfohlene Maßnahmen bei Nebenwirkungen nach der Anwendung von TECVAYLI

Nebenwirkungen	Grad	Maßnahmen
Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (<i>Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome</i> , ICANS) ^d (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1	• Aussetzen von TECVAYLI bis zum Abklingen der Nebenwirkung. • Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms siehe Tabelle 6.
	Grad 2 Grad 3 (Erstes Auftreten)	• Aussetzen von TECVAYLI bis zum Abklingen der Nebenwirkung. • Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms siehe Tabelle 6. • Tägliche Überwachung des Patienten über einen Zeitraum von 48 Stunden nach der nächsten Anwendung von TECVAYLI. Anweisung des Patienten, während der täglichen Überwachung in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben.
	Grad 3 (wiederkehrend) Grad 4	• Dauerhaftes Absetzen der Therapie mit TECVAYLI. • Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms siehe Tabelle 6.
Infektionen (siehe Abschnitt 4.4)	Alle Grade	• Das TECVAYLI Step-up Dosierungsschema darf nicht bei Patienten mit aktiver Infektion angewendet werden. Das TECVAYLI Step-up Dosierungsschema kann nach Abklingen der aktiven Infektion wiederaufgenommen werden.
	Grad 3 Grad 4	• Aussetzen der nachfolgenden Behandlungsdosen von TECVAYLI (d. h. Dosen, die nach dem TECVAYLI Step-up Dosierungsschema angewendet werden), bis keine Anzeichen einer aktiven Infektion mehr vorliegen.

Tabelle 4: Empfohlene Maßnahmen bei Nebenwirkungen nach der Anwendung von TECVAYLI

Nebenwirkungen	Grad	Maßnahmen
Hämatologische Toxizitäten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Absolute Neutrophilenzahl weniger als $0,5 \times 10^9/l$	Aussetzen von TECVAYLI, bis die absolute Neutrophilenzahl $0,5 \times 10^9/l$ oder mehr beträgt.
	Febrile Neutropenie	Aussetzen von TECVAYLI, bis die absolute Neutrophilenzahl $1,0 \times 10^9/l$ oder mehr beträgt und das Fieber zurückgeht.
	Hämoglobin unter 8 g/dl	Aussetzen von TECVAYLI, bis das Hämoglobin 8 g/dl oder mehr beträgt.
	Monotherapie: Thrombozytenzahl unter $25\,000/\mu l$ Thrombozytenzahl zwischen $25\,000/\mu l$ und $50\,000/\mu l$ mit Blutungen Kombinationstherapie: Thrombozytenzahl unter $50\,000/\mu l$	Monotherapie: - Aussetzen von TECVAYLI, bis die Thrombozytenzahl $25\,000/\mu l$ oder mehr beträgt und keine Anzeichen von Blutungen vorliegen. Kombinationstherapie: - Aussetzen von TECVAYLI, bis die Thrombozytenzahl $50\,000/\mu l$ oder mehr beträgt und keine Anzeichen von Blutungen vorliegen.
Sonstige Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) ^e	Grad 3 Grad 4	Aussetzen von TECVAYLI bis die Nebenwirkung auf Grad 2 oder weniger zurückgeht.

^a Basierend auf der Einstufung der *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) für CRS (Lee et al. 2019).

^b Zurückzuführen auf CRS. Fieber muss nicht immer gleichzeitig mit Hypotonie oder Hypoxie auftreten, da es durch Maßnahmen wie fiebersenkende Mittel oder eine Antizytokintherapie (z. B. Tocilizumab oder Kortikosteroide) maskiert werden kann.

^c Low-Flow-Nasenkanüle mit einem Durchfluss von $\leq 6\,l/min$ und High-Flow-Nasenkanüle mit einem Durchfluss von $>6\,l/min$.

^d Basierend auf der Einstufung der ASTCT für ICANS.

^e Basierend auf *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE), Version 4.03.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es gibt kein relevantes Anwendungsgebiet zur Behandlung des multiplen Myeloms mit TECVAYLI bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

TECVAYLI ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (*Cytokine Release Syndrome*, CRS)

Bei Patienten, die TECVAYLI erhalten, kann ein Zytokin-Freisetzungssyndrom, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Reaktionen, auftreten.

Klinische Anzeichen und Symptome eines CRS können u. a. Fieber, Hypoxie, Schüttelfrost, Hypotonie, Tachykardie, Kopfschmerzen und erhöhte Leberenzyme sein. Zu den potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen eines CRS gehören kardiale Dysfunktion, akutes Atemnotsyndrom im Erwachsenenalter, neurologische Toxizität, Nieren- und/oder Leberversagen und disseminierte intravasale Gerinnung (*Disseminated Intravascular Coagulation*, DIC).

Die Behandlung mit TECVAYLI soll gemäß dem Step-up Dosierungsschema eingeleitet werden, um das Risiko für ein CRS zu verringern. Vor jeder Dosis im Rahmen des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas sollen Arzneimittel zur Vorbehandlung (Kortikosteroide, Antihistaminika und Antipyretika) angewendet werden, um das Risiko für ein CRS zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Die folgenden Patienten sollen angewiesen werden, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben und sie sollen über einen Zeitraum von 48 Stunden täglich überwacht werden:

- Wenn der Patient eine beliebige Dosis im Rahmen des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas erhalten hat (auf Anzeichen und Symptome eines CRS).
- Wenn der Patient nach einem CRS Grad 2 oder höher erneut TECVAYLI erhalten hat.

Bei Patienten, bei denen nach der letzten Dosis ein CRS auftritt, sollen vor der nächsten Dosis von TECVAYLI Arzneimittel zur Vorbehandlung angewendet werden.

Die Patienten sind anzuweisen, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen eines CRS einen Arzt aufzusuchen. Bei den ersten Anzeichen eines CRS müssen die Patienten sofort in Hinblick auf eine stationäre Krankenhausaufnahme beurteilt werden. Je nach Schweregrad soll eine Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen, Tocilizumab und/oder Kortikosteroiden eingeleitet werden, wie in Tabelle 5 unten angegeben. Die Anwendung myeloischer Wachstumsfaktoren, insbesondere des Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (*Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor*, GM-CSF), kann CRS-Symptome verschlechtern und ist während des Auftretens eines CRS zu vermeiden. Die Behandlung mit TECVAYLI soll bis zum Abklingen des CRS, wie in Tabelle 4 angegeben, ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms

Ein CRS soll anhand des klinischen Erscheinungsbildes identifiziert werden. Die Patienten sollen auf andere Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie untersucht und behandelt werden.

Bei Verdacht auf ein CRS ist TECVAYLI bis zum Abklingen der Nebenwirkung auszusetzen (siehe Tabelle 4). Ein CRS soll gemäß den Empfehlungen in Tabelle 5 behandelt werden. Je nach Bedarf sind unterstützende Maßnahmen zur Behandlung des CRS (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Antipyretika, intravenöse Flüssigkeitszufuhr, Vasopressoren, zusätzliche Sauerstoffgabe) zu ergreifen. Laboruntersuchungen zur Überwachung in Hinblick auf eine disseminierte intravasale Gerinnung (*Disseminated Intravascular Coagulation*, DIC) sowie der hämatologischen Parameter und der Lungen-, Herz-, Nieren- und Leberfunktion sollen in Betracht gezogen werden.

Tabelle 5: Empfehlungen zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms mit Tocilizumab und Kortikosteroiden

Grad ^c	Vorliegende Symptome	Tocilizumab ^a	Kortikosteroide ^b
Grad 1	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$	Kann in Betracht gezogen werden	Kann in Betracht gezogen werden
Grad 2	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ mit entweder: - Hypotonie, die auf Flüssigkeitszufuhr anspricht und keine Vasopressoren erfordert, oder - Sauerstoffbedarf über Low-Flow-Nasenkanüle^d oder Blow-by	Anwendung von Tocilizumab^b 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg). Bei Bedarf Wiederholung der Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeitszufuhr oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht. Beschränkung auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden; insgesamt maximal 4 Dosen.	Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Anwendung von Tocilizumab keine Besserung eintritt, Anwendung von Methylprednisolon 1 mg/kg zweimal täglich intravenös oder Dexamethason 10 mg intravenös alle 6 Stunden. Fortsetzung der Anwendung von Kortikosteroiden, bis das Ereignis auf Grad 1 oder weniger abgeklungen ist; anschließend über 3 Tage ausschleichen.

Tabelle 5: Empfehlungen zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms mit Tocilizumab und Kortikosteroiden

Grad ^e	Vorliegende Symptome	Tocilizumab ^a	Kortikosteroide ^b
Grad 3	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mit entweder: - Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, oder - Sauerstoffbedarf über High-Flow-Nasenkanüle^d, eine Sauerstoffmaske, eine Maske ohne Rückatmung oder eine Venturi-Maske	Anwendung von Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg). Bei Bedarf Wiederholung der Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeitszufuhr oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht. Beschränkung auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden; insgesamt maximal 4 Dosen.	Wenn keine Besserung eintritt, Anwendung von Methylprednisolon 1 mg/kg zweimal täglich intravenös oder Dexamethason 10 mg intravenös alle 6 Stunden. Fortsetzung der Anwendung von Kortikosteroiden, bis das Ereignis auf Grad 1 oder weniger abgeklungen ist; anschließend über 3 Tage ausschleichen.
Grad 4	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mit entweder: - Hypotonie, die mehrere Vasopressoren (außer Vasopressin) erfordert, oder - Sauerstoffbedarf bei positivem Druck (z. B. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck [CPAP], bilevel positiver Atemwegsdruck [BiPAP], Intubation und mechanische Beatmung)	Anwendung von Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg). Bei Bedarf Wiederholung der Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeitszufuhr oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht. Beschränkung auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden; insgesamt maximal 4 Dosen.	Wie oben oder nach ärztlichem Ermessen Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös für 3 Tage. Tritt keine Besserung ein oder verschlechtert sich der Zustand, alternative Immunsuppressiva ^b in Betracht ziehen.

^a Für Einzelheiten siehe die Fachinformation zu Tocilizumab.^b Bei fehlendem Ansprechen des CRS gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien vorgehen.^c Auf CRS zurückzuführen. Fieber muss nicht immer gleichzeitig mit Hypotonie oder Hypoxie auftreten, da es durch Interventionen wie Antipyretika oder Antizytokintherapie (z. B. Tocilizumab oder Kortikosteroide) maskiert werden kann.^d Low-Flow-Nasenkanüle mit einem Durchfluss von ≤ 6 l/min und High-Flow-Nasenkanüle mit einem Durchfluss von > 6 l/min.^e Basierend auf der Einstufung der ASTCT für CRS (Lee et al. 2019).

Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS*)

Nach der Behandlung mit TECVAYLI traten Fälle eines schwerwiegenden, lebensbedrohlichen oder tödlichen Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) auf.

Die Patienten sollen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome eines ICANS überwacht und umgehend behandelt werden.

Die Patienten sind anzuweisen, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen eines ICANS einen Arzt aufzusuchen. Bei den ersten Anzeichen eines ICANS sollen die Patienten sofort beurteilt und entsprechend dem Schweregrad behandelt werden. Patienten, bei denen ein ICANS Grad 2 oder höher oder bei denen das erste Auftreten eines ICANS Grad 3 mit der vorherigen Dosis von TECVAYLI auftritt, sollen angewiesen werden, sich in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufzuhalten und sie sollen über einen Zeitraum von 48 Stunden täglich auf Anzeichen und Symptome überwacht werden.

Bei einem ICANS soll die Behandlung mit TECVAYLI, wie in Tabelle 4 angegeben, ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Aufgrund des Potenzials für das Auftreten eines ICANS sollen die Patienten darauf hingewiesen werden, während des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas und in den 48 Stunden nach Beendigung des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas sowie beim erstmaligen Auftreten neurologischer Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine schweren Maschinen zu bedienen.

Behandlung eines ICANS

Bei den ersten Anzeichen eines ICANS muss eine neurologische Beurteilung in Betracht gezogen werden. Andere Ursachen für neurologische Symptome sollen ausgeschlossen werden. TECVAYLI ist bis zum Abklingen der Nebenwirkung auszusetzen (siehe Tabelle 4). Bei einem schweren oder lebensbedrohlichen ICANS müssen eine intensivmedizinische Versorgung und unterstützende Maßnahmen bereitgestellt werden. Die allgemeine Behandlung bei einem ICANS mit oder ohne gleichzeitigem CRS ist in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Leitlinien für die Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS)

Grad	Vorliegende Symptome ^a	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Grad 1	ICE-Score 7-9 ^b oder getrübler Bewusstseinszustand ^c : wacht spontan auf	Behandlung des CRS gemäß Tabelle 5. Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. neurologische Konsultation und Beurteilung nach ärztlichem Ermessen.	Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. neurologische Konsultation und Beurteilung nach ärztlichem Ermessen.
		Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen.	

Tabelle 6: Leitlinien für die Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS)

Grad	Vorliegende Symptome ^a	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Grad 2	ICE-Score 3-6 ^b oder getrübler Bewusstseinszustand ^c : wacht auf Ansprache auf	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 5 zur Behandlung des CRS. Tritt nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung ein, Anwendung von Dexamethason ^d 10 mg alle 6 Stunden intravenös, sofern nicht bereits andere Kortikosteroide angewendet werden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.	Anwendung von Dexamethason ^d 10 mg intravenös alle 6 Stunden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.
		Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen. Bei Bedarf Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten für weitere Beurteilung in Betracht ziehen.	
Grad 3	ICE-Score 0-2 ^b oder getrübler Bewusstseinszustand ^c : erwacht nur bei taktiler Reizung Krampfanfälle ^c , entweder: • jeglicher klinischer Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder • nicht-convulsive Anfälle auf dem Elektroenzephalogramm (EEG), die bei Intervention abklingen, oder erhöhter Hirndruck: fokale/lokale Ödeme in der Neurobildgebung ^c .	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 5 zur Behandlung des CRS. Zusätzlich mit der ersten Dosis Tocilizumab Anwendung von Dexamethason ^d 10 mg intravenös und Wiederholung der Dosis alle 6 Stunden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.	Anwendung von Dexamethason ^d 10 mg intravenös alle 6 Stunden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.
		Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen. Bei Bedarf Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten für weitere Beurteilung in Betracht ziehen.	

Tabelle 6: Leitlinien für die Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS)

Grad	Vorliegende Symptome ^a	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Grad 4	ICE-Score 0^b oder getrübler Bewusstseinszustand^c, entweder: - der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile Reize, um zu erwachen, oder - Stupor oder Koma, oder Krampfanfälle^c, entweder: - lebensbedrohlicher länger anhaltender Krampfanfall (> 5 Minuten) oder - sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand oder motorische Befunde^c: - tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese oder erhöhter Hirndruck/Hirnödem^c, mit Anzeichen/Symptomen wie z. B.: - diffuses Hirnödem in der Neurobildgebung oder - dezerebrale oder dekortikale Körperhaltung oder - Lähmung des VI. Hirnnervs oder - Papillenödem, oder - Cushing-Triade	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 5 zur Behandlung des CRS. Wie oben oder ggf. Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös mit der ersten Dosis von Tocilizumab und Fortsetzung der intravenösen Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös für 2 oder mehr Tage. Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen. Bei Bedarf Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten für weitere Beurteilung in Betracht ziehen. Bei erhöhtem Hirndruck/Hirnödem gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien verfahren.	Wie oben oder ggf. Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös für 3 oder mehr Tage; bei Besserung Behandlung wie oben.

Tabelle 6: Leitlinien für die Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS)

Grad	Vorliegende Symptome ^a	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
------	-----------------------------------	--------------------	-------------------------

^a Die Behandlung richtet sich nach dem schwerwiegendsten Ereignis, das nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist.

^b Ist der Patient aufweckbar und fähig, das Assessment der Immuneffektorzell-assoziierten Enzephalopathie (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE) durchzuführen, Folgendes beurteilen: **Orientierung** (Orientierung bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); **Benennen** (3 Objekte benennen, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); **Befolgen von Aufforderungen** (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie Ihre Zunge heraus“ = 1 Punkt); **Schreibfähigkeit** (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt); **Aufmerksamkeit** (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht aufweckbar und nicht imstande ist, das ICE-Assessment durchzuführen (ICANS Grad 4) = 0 Punkte.

^c Auf keine andere Ursache zurückzuführen.

^d Alle Angaben zur Anwendung von Dexamethason beziehen sich auf Dexamethason oder ein Äquivalent.

Infektionen

Bei Patienten, die TECVAYLI erhielten, wurden schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Während der Therapie mit TECVAYLI traten neue oder reaktivierte Virusinfektionen auf.

Die Patienten sollen vor und während der Behandlung mit TECVAYLI auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe (einschließlich Impfungen) sowie antimikrobielle Maßnahmen (z. B. zur Prävention einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie), einschließlich antibiotischer oder antiviraler Prophylaxe (z. B. zur Prävention einer Herpes-zoster-Reaktivierung) sollen entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien angewendet werden. Die Infektionsrate ist in den ersten Monaten der Therapie höher und nimmt im Verlauf der Behandlung mit TECVAYLI ab.

Das TECVAYLI Step-up Dosierungsschema darf nicht bei Patienten mit aktiver Infektion angewendet werden. Bezüglich der nachfolgenden Dosen soll die Behandlung mit TECVAYLI, wie in Tabelle 4 angegeben, ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Auch bei Patienten, die TECVAYLI erhielten, wurden Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) berichtet, welche tödlich verlaufen kann. Die Patienten sollen auf neu auftretende oder Veränderungen bereits bestehender neurologischer Anzeichen oder Symptome überwacht werden. Besteht der Verdacht auf eine PML, soll die Behandlung mit TECVAYLI ausgesetzt und eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden. Wird eine PML bestätigt, muss TECVAYLI abgesetzt werden.

Hepatitis-B-Virus Reaktivierung

Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, kann eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) auftreten, die in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führen kann.

Patienten, bei denen eine positive HBV-Serologie nachgewiesen wurde, sollen während der Behandlung mit TECVAYLI und mindestens sechs Monate lang nach Beendigung der Behandlung mit TECVAYLI auf klinische und labortechnische Anzeichen einer HBV-Reaktivierung überwacht werden.

Bei Patienten, bei denen es während der Behandlung mit TECVAYLI zu einer HBV-Reaktivierung kommt, soll die Behandlung mit TECVAYLI wie in Tabelle 4 angegeben ausgesetzt und gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien verfahren werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die TECVAYLI erhalten, wurde Hypogammaglobulinämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Der Immunglobulinspiegel soll während der Behandlung mit TECVAYLI überwacht werden. Eine intravenöse oder subkutane Immunglobulintherapie soll angewendet werden, um einen Serum-IgG-Spiegel ≥ 400 mg/dl aufrechtzuerhalten. Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe sowie antimikrobielle Maßnahmen, einschließlich antibiotischer oder antiviraler Prophylaxe, sollen gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien angewendet werden.

Impfstoffe

Die Immunreaktion auf Impfstoffe kann bei der Anwendung von TECVAYLI verringert sein.

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit TECVAYLI wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendvirusimpfstoffen wird für mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und für mindestens 4 Wochen nach der Behandlung nicht empfohlen.

Neutropenie

Bei Patienten, die TECVAYLI erhielten, wurden Neutropenie und febrile Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Das große Blutbild soll zu Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden. Es sollen unterstützende Maßnahmen gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien eingeleitet werden.

Patienten mit Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden.

Die Behandlung mit TECVAYLI soll, wie in Tabelle 4 angegeben, ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tumor-Flare

Bei Patienten, die TECVAYLI erhielten, wurde über ein Aufflackern der Tumorerkrankung (*Tumor-Flare*) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Symptomen gehörten lokalisierte Schmerzen sowie Symptome einer Nerven- und Wirbelsäulenkompression aufgrund einer vorübergehenden Tumorvergrößerung. Eine Tumor-Flare-Reaktion bedeutet kein Behandlungsversagen oder ein Fortschreiten des Tumors. Eine Überwachung und Beurteilung einer Tumor-Flare-Reaktion bei Patienten, die mit TECVAYLI behandelt werden, wird empfohlen; eine Behandlung soll bei klinischer Indikation entsprechend erfolgen.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 0,4 mg Polysorbat 20 pro ml, was 1,2 mg pro 3-ml-Durchstechflasche und 0,68 mg pro 1,7-ml-Durchstechflasche entspricht. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit TECVAYLI durchgeführt.

Die anfängliche Freisetzung von Zytokinen im Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung mit TECVAYLI könnte CYP450-Enzyme unterdrücken. Das höchste Risiko für Wechselwirkungen ist zu Beginn des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas bis 7 Tage nach der ersten Behandlungsdosis oder während eines CRS-Ereignisses zu erwarten. Während dieses Zeitraums sollen Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate mit einem engen therapeutischen Index erhalten, auf Toxizität oder Arzneimittelakkumulation (z. B. Ciclosporin) überwacht werden. Die Dosis der Begleitmedikation soll bei Bedarf angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen und Männern

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit TECVAYLI abgeklärt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und bis fünf Monate nach der letzten Dosis von TECVAYLI eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. In klinischen Studien haben männliche Patienten mit einer weiblichen Partnerin im gebärfähigen Alter während der Behandlung und drei Monate lang nach der letzten Teclistamab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Teclistamab bei Schwangeren oder tierexperimentelle Daten zur Bewertung des Risikos von Teclistamab während der Schwangerschaft vor. Humanes IgG passiert bekanntlich die Plazenta nach dem ersten Trimester der Schwangerschaft. Teclistamab, ein humanisierter Antikörper auf IgG4-Basis, kann daher von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übertragen werden. Die Anwendung von TECVAYLI während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. TECVAYLI ist mit einer Hypogammaglobulinämie assoziiert, daher soll die Bestimmung des Immunglobulinspiegels bei Neugeborenen von Müttern, die mit TECVAYLI behandelt werden, in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Teclistamab in die Muttermilch oder beim Tier in die Milch übergeht, Auswirkungen auf gestillte Neugeborene zeigt oder die Milchbildung beeinträchtigt. Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen von TECVAYLI bei gestillten Neugeborenen sollen Patientinnen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit TECVAYLI und mindestens fünf Monate nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Teclistamab auf die Fertilität vor. Die Auswirkungen von Teclistamab auf die männliche oder weibliche Fertilität wurden in tierexperimentellen Studien nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TECVAYLI hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials für das Auftreten eines ICANS besteht bei Patienten, die TECVAYLI erhalten, das Risiko einer Bewusstseinsstrübung (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen angewiesen werden, während des und in einem Zeitraum von 48 Stunden nach Beendigung des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas sowie beim erstmaligen Auftreten neurologischer Symptome (Tabellen 1 und 2) kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade bei den Patienten waren Hypogammaglobulinämie, Neutropenie, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Infektion der oberen Atemwege, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Diarrhoe, Anämie, Husten, Fatigue, Reaktion an der Injektionsstelle, Thrombozytopenie, Pneumonie, COVID-19, Lymphopenie, Fieber, Schmerzen, Übelkeit, Kopfschmerzen und Hypokaliämie.

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 65 % der Patienten, die TECVAYLI erhielten, gemeldet, darunter Pneumonie (22 %), COVID-19 (14 %), Zytokin-Freisetzungssyndrom (11 %), Infektion der oberen Atemwege (7 %), Sepsis (6 %), Fieber (3,5 %), febrile Neutropenie (3,1 %), Diarrhoe (2,3 %) und Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (2,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf den Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse jeglicher Ursache bei Patienten mit multiplen Myelom, die Teclistamab erhalten hatten, bei denen nach eingehender Beurteilung zumindest eine begründete Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen dem Arzneimittel und dem unerwünschten Ereignis bestand.

Die Sicherheitsdaten zu TECVAYLI wurden bei 739 erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom untersucht, darunter 165 Patienten aus der Studie MajesTEC-1 und 291 Patienten aus der Studie MajesTEC-9, die TECVAYLI als subkutane (s.c.) Monotherapie erhielten, mit einer medianen Behandlungsdauer von 9 Monaten (Spanne: 0,20 bis 41 Monate) bzw. 13 Monaten (Spanne: 0,10 bis 28 Monate), sowie 283 Patienten aus der Studie MajesTEC-3, die TECVAYLI s.c. in Kombination mit Daratumumab s.c. erhielten, mit einer medianen Behandlungsdauer von 32 Monaten (Spanne: 0,03 bis 43 Monate).

Tabelle 7 fasst die bei Patienten in den Studien MajesTEC-1, MajesTEC-9 und MajesTEC-3 sowie nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen zusammen.

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 7 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Tabelle 7: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit TECVAYLI in klinischen Studien und nach Markteinführung behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit (alle Grade)	N = 739	
			Alle Grade (%)	Grad 3 oder 4 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege ¹	Sehr häufig	60	9
	Pneumonie ²	Sehr häufig	34	24
	COVID-19 ³	Sehr häufig	31	13
	Harnwegsinfektion ⁴	Sehr häufig	15	4,1
	Sepsis ⁵	Häufig	9	6
	Zellulitis	Häufig	2	1,1
	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	Gelegentlich	0,1	0,1
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Aufflackern der Tumorerkrankung*	Nicht bekannt		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig	71	65
	Anämie ⁶	Sehr häufig	44	23
	Thrombozytopenie	Sehr häufig	34	17
	Lymphopenie	Sehr häufig	26	24
	Leukopenie	Sehr häufig	19	10
	Febrile Neutropenie	Häufig	4,9	4,6
Erkrankungen des Immunsystems	Hypogammaglobulinämie ⁷	Sehr häufig	76	3,8
	Zytokin- Freisetzungssyndrom	Sehr häufig	65	0,4
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Sehr häufig	20	7
	Appetit vermindert	Sehr häufig	14	0,7
	Hypophosphatämie	Häufig	9	2,4
	Hyponatriämie	Häufig	7	2
	Hyperkaliämie	Häufig	3,5	0,8
	Hyperamylasämie	Häufig	3,2	0,9
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig	21	0,9
	Periphere Neuropathie ⁸	Sehr häufig	15	0,4
	Enzephalopathie ⁹	Häufig	6	0,5
	Immuneffektorzell- assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom	Häufig	2,7	0,3
Gefäßerkrankungen	Hämorrhagie ¹⁰	Sehr häufig	10	1,8
	Hypertonie ¹¹	Sehr häufig	10	4,9
	Hypotonie	Häufig	7	1,1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten ¹²	Sehr häufig	40	0,5
	Dyspnoe ¹³	Sehr häufig	11	2,4
	Hypoxie	Häufig	3,9	1,8

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit (alle Grade)	N = 739	
			Alle Grade (%)	Grad 3 oder 4 (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe ¹⁴	Sehr häufig	45	4,2
	Übelkeit	Sehr häufig	22	0,4
	Obstipation	Sehr häufig	16	0,1
	Erbrechen	Sehr häufig	16	0,5
	Abdominalschmerz ¹⁵	Sehr häufig	12	0,5
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ¹⁶	Sehr häufig	45	3,4
	Muskelspasmen	Häufig	6	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle ¹⁷	Sehr häufig	37	0,1
	Fatigue ¹⁸	Sehr häufig	37	3,2
	Fieber	Sehr häufig	25	0,7
	Schmerz ¹⁹	Sehr häufig	24	0,9
	Ödem ²⁰	Sehr häufig	12	0,3
Untersuchungen	Transaminasen erhöht ²¹	Sehr häufig	16	2,8
	Gewicht erniedrigt	Sehr häufig	13	2
	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Häufig	10	2,3
	Lipase erhöht	Häufig	8	1,1

Hinweis: Nebenwirkungen sind gemäß NCI-CTCAE Version 5.0 bewertet, mit Ausnahme von ICANS und Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), die nach dem ASTCT-Konsens-Gradierungssystem (Lee et al. 2019) bewertet wurden.

¹ Infektion der oberen Atemwege umfasst akute Sinusitis, adenovirale Infektion der oberen Atemwege, bakterielle Rhinitis, Bronchiolitis, Bronchitis, bakterielle Bronchitis, chronische Bronchitis, Bronchitis haemophilus, virale Bronchitis, chronische Sinusitis, Herpes-simplex-Bronchitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Pharyngitis durch Streptokokken, Respiratory Syncytial Virus-Infektion, Atemwegsinfektion, bakterielle Atemwegsinfektion, Pilzinfektion der Atemwege, virale Infektion der Atemwege, Rhinitis, Rhinovirusinfektion, Sinobronchitis, Sinusitis, Sinusitis bakteriell, Tracheitis, Tracheobronchitis, Pilzinfektion der oberen Atemwege, Infektion der oberen Atemwege, bakterielle Infektion der oberen Atemwege, virale Rhinitis, virale Sinusitis und virale Infektion der oberen Atemwege.

² Pneumonie umfasst atypische Pneumonie, Pneumonie durch Candida, Coronavirus-Lungenentzündung, Enterobacter-Pneumonie, Infektion der unteren Atemwege, bakterielle Infektion der unteren Atemwege, virale Infektion der unteren Atemwege, Metapneumovirus-Pneumonie, Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, Pneumonie, adenovirale Pneumonie, Pneumonie durch Bakterien, Pneumonie durch Chlamydien, Pneumonie durch Kryptokokken, Pneumonie durch Zytomegalievirus, Pneumonie durch Escherichia, Pneumonie durch Pilze, Pneumonie durch Haemophilus, Pneumonie grippal, Pneumonie durch Klebsiella, Pneumonie durch Legionella, Moraxella-Pneumonie, Pneumonie durch Mykoplasmen, Pneumonie durch Parainfluenzavirus, Pneumonie durch Pneumokokken, Pneumonie durch Pseudomonas, Respiratory Syncytial Virus-Pneumonie, Pneumonie durch Staphylokokken, Pneumonie durch Streptokokken, virale Pneumonie und Stenotrophomonas maltophilia-Pneumonie.

³ COVID-19 umfasst COVID-19 und COVID-19-Lungenentzündung.

⁴ Harnwegsinfektion umfasst Zystitis, Zystitis durch Escherichia, hämorrhagische Zystitis, Zystitis durch Klebsiella, Harnwegsinfektion durch Escherichia, Infektion des Urogenitaltrakts, Harnwegsinfektion durch Klebsiella, Pyelonephritis, akute Pyelonephritis, Pyurie, Harnwegs-Candidiasis, Harnwegsinfektion, bakterielle Harnwegsinfektion, Harnwegsinfektion durch Enterokokken, Harnwegsinfekt durch Pilze und Harnwegsinfektion durch Staphylokokken.

⁵ Sepsis umfasst Abdominalsepsis, Bakteriämie mit Acinetobacter, Bacillus Bakteriämie, Bakteriämie, bakterielle Sepsis, Campylobacter-Bakteriämie, Sepsis durch Campylobacter, Citrobacter-Bakteriämie, Corynebacterium-Bakteriämie, Bakteriämie im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt, Enterokokken-Bakteriämie, Enterokokken-Sepsis, Bakteriämie durch Escherichia, Escherichia-Sepsis, Haemophilus-Sepsis, Klebsiella-Sepsis, Meningokokken-Sepsis, neutropenische Sepsis, Pseudomonas-Bakteriämie, Sepsis durch Pseudomonas, pulmonale Sepsis, Sepsis, septischer Schock, Staphylokokken-Bakteriämie, Sepsis durch Staphylokokken, Streptokokkensepsis und Urosepsis.

⁶ Anämie umfasst Anämie, Eisenmangelanämie, leukoerythroblastische Anämie und mikrozytäre Anämie.

⁷ Hypogammaglobulinämie umfasst Patienten mit Nebenwirkungen einer Hypogammaglobulinämie, Hyperglobulinämie, Immunglobuline erniedrigt; und/oder Patienten mit IgG-Laborwerten unter 400 mg/dl nach der Behandlung mit TECVAYLI.

- 8 Periphere Neuropathie umfasst Dysästhesie, Hypästhesie, orale Hypästhesie, Neuralgie, periphere Neuropathie, Parästhesie, orale Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie und Ischialgie.
- 9 Enzephalopathie umfasst Amnesie, „Gehirnnebel“, kognitive Störung, Verwirrheitszustand, vermindertes Bewusstseinsniveau, Lethargie, Gedächtnisstörung und Somnolenz.
- 10 Hämorrhagie umfasst analen Blutverlust, konjunktivale Blutung, Epistaxis, okuläre Blutung, Blutung des Augenlids, Hämatom des Augenlids, gastrointestinale Blutung, Zahnfleischbluten, Hämatochezie, Hämatom, Hämaturie, Hämoperitoneum, Hämoptyse, hämorrhoidale Blutung, Hämorrhoiden, hepatische Blutung, untere gastrointestinale Blutung, Meläna, orale Blutung, postprozedurale Blutung, postmenopausale Blutung, alveoläre pulmonale Blutung, rektale Blutung, subdurales Hämatom, obere gastrointestinale Blutung und Glaskörperblutung.
- 11 Hypertonie umfasst Blutdruck erhöht, essentielle Hypertonie, Hypertonie, hypertensive Krise, mittlerer arterieller Druck erhöht und systolische Hypertonie.
- 12 Husten umfasst allergischer Husten, Husten, Husten mit Auswurf und Hustensyndrom der oberen Atemwege.
- 13 Dyspnoe umfasst akute respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe und respiratorische Insuffizienz.
- 14 Diarrhoe umfasst bakterielle Diarrhoe, Diarrhoe und virale Diarrhoe.
- 15 Abdominalschmerz umfasst abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, epigastrische Beschwerden und gastrointestinale Schmerzen.
- 16 Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems umfasst Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und Sakralschmerz.
- 17 Reaktion an der Injektionsstelle umfasst Pruritus an der Verabreichungsstelle, Reaktion an der Verabreichungsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Zellulitis an der Injektionsstelle, Verfärbung an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Ekzem an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Hyperästhesie an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Reizung an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Parästhesie an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Bläschen an der Injektionsstelle und Wärme an der Injektionsstelle.
- 18 Fatigue umfasst Asthenie, Fatigue und Unwohlsein.
- 19 Schmerz umfasst Schmerzen in der Achselgegend, Brustschmerz, Krebschmerzen, Brustkorbschmerz, Ohrschmerzen, Augenschmerzen, Gesichtsschmerzen, Flankenschmerz, Zahnfleischschmerz, Leistenschmerzen, Kehlkopfschmerz, nicht-kardialer Thoraxschmerz, Ösophageale Schmerzen, Mundschmerzen, Schmerzen im Oropharynx, Schmerz, Kieferschmerzen, Hautschmerzen, Beckenschmerz, Dammschmerz, Schmerz um die Augenhöhle, Sinusschmerzen, Wirbelsäulenschmerz, Hodenschmerz, Zahnschmerzen und Tumorschmerzen.
- 20 Ödem umfasst Augenlidödem, Gesichtsoedem, lokalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, Periorbitalödem, periphere Schwellung, Hautödem, Schwellung, Schwellung des Gesichts und Hodenschwellung.
- 21 Transaminasen erhöht umfasst Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase, Aspartataminotransferase erhöht, Hypertransaminasämie und Transaminasen erhöht.
- * Basierend auf Erfahrungen nach Markteinführung.

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungsyndrom

In klinischen Studien (Monotherapie und Kombinationstherapie, N = 739) wurde bei 65 % der Patienten nach der Behandlung mit TECVAYLI ein CRS festgestellt. Bei siebenundzwanzig Prozent der Patienten trat mehr als ein CRS-Ereignis auf. Bei den meisten Patienten trat ein CRS während des Step-up Dosierungsschemas (Step-up Dosis 1 (37 %), Step-up Dosis 2 (33 %) oder der ersten Behandlungsdosis (21 %)) auf. Die CRS-Ereignisse waren vom Grad 1 (47 %) und Grad 2 (17 %) oder Grad 3 (0,4 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS betrug 2 (Spanne: 1 bis 9) Tage nach der vorangegangenen Dosis und die mediane Dauer des CRS betrug 2 (Spanne: 1 bis 22) Tage.

Die häufigsten Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit einem CRS waren Fieber (65 %), Hypotonie (13 %), Hypoxie (8 %), Schüttelfrost (6 %) und Kopfschmerzen (4 %).

In klinischen Studien wurden zur Behandlung des CRS Tocilizumab, Kortikosteroide und Tocilizumab in Kombination mit Kortikosteroiden bei 33 %, 6 % bzw. 3 % der CRS-Ereignisse eingesetzt.

ICANS

In klinischen Studien (Monotherapie und Kombinationstherapie; N = 739) wurde bei 2,7 % der Patienten, die TECVAYLI in der empfohlenen Dosis erhielten, ein ICANS berichtet. ICANS vom Grad 3 oder Grad 4 trat bei 0,2 % der Patienten auf. Die häufigsten klinischen Manifestationen von ICANS waren Verwirrheitszustand (1,2 %) und Dysgraphie (0,8 %). Ein ICANS kann gleichzeitig mit einem CRS, nach Abklingen des CRS oder auch unabhängig von einem CRS auftreten. Die beobachtete Zeit bis zum Auftreten von ICANS lag zwischen 1 und 11 Tagen nach der letzten Dosis.

Infektionen

In klinischen Studien (Monotherapie und Kombinationstherapie; N = 739) traten bei Patienten, die TECVAYLI in der empfohlenen Dosis erhielten, schwerwiegende Infektionen bei 46 % der Patienten auf; Infektionen vom Grad 3 oder Grad 4 traten bei 49 % der Patienten auf und tödliche Infektionen bei 7 % der Patienten.

Ältere Patienten

In klinischen Studien zur Monotherapie (MajesTEC-1 und MajesTEC-9) waren 186 Patienten jünger als 65 Jahre, 165 Patienten 65 bis unter 75 Jahre alt und 105 Patienten 75 Jahre oder älter. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 65 % der Patienten unter 65 Jahren auf, verglichen mit 63 % bei den Patienten im Alter von 65 bis unter 75 Jahren und 52 % bei den Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter.

In der klinischen Studie zur Kombinationstherapie (MajesTEC-3) waren 141 Patienten jünger als 65 Jahre, 112 Patienten 65 bis unter 75 Jahre alt und 30 Patienten 75 Jahre oder älter. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 63 % der Patienten unter 65 Jahren auf, verglichen mit 77 % bei den Patienten im Alter von 65 bis unter 75 Jahren und 83 % bei den Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter.

In klinischen Studien zur Monotherapie und Kombinationstherapie (MajesTEC-1, MajesTEC-9 und MajesTEC-3) traten Infektionen (Grad 3 oder 4) bei 42 % der Patienten unter 65 Jahren auf, verglichen mit 47 % bei den Patienten im Alter von 65 bis unter 75 Jahren und 38 % bei den Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter. Tödliche Infektionen traten bei 7 % der Patienten unter 65 Jahren auf, verglichen mit 6 % bei den Patienten im Alter von 65 bis unter 75 Jahren und 8 % bei den Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 ÜberdosierungAnzeichen und Symptome

Die maximal verträgliche Dosis von Teclistamab wurde nicht ermittelt. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 6 mg/kg angewendet.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung soll der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden, und es soll sofort eine angemessene Behandlung der Symptome eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX24

Wirkmechanismus

Teclistamab ist ein bispezifischer IgG4-PAA-Antikörper (full size), der auf den CD3-Rezeptor auf der Oberfläche von T-Zellen und auf das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) abzielt, das auf der Oberfläche von Zellen der B-Linie des malignen multiplen Myeloms sowie von B-Zellen und Plasmazellen im Spätstadium exprimiert wird. Mit seinen dualen Bindungsstellen ist Teclistamab in der Lage, CD3⁺-T-Zellen in die Nähe von BCMA⁺-Zellen zu bringen, wodurch es zu einer Aktivierung der T-Zellen und der anschließenden Lyse und dem Tod der BCMA⁺-Zellen kommt; dies wird durch sezerniertes Perforin und verschiedene Granzyme vermittelt, die in den sekretorischen Vesikeln der zytotoxischen T-Zellen gespeichert sind. Dieser Effekt tritt unabhängig von der Spezifität der T-Zell-Rezeptoren oder der Abhängigkeit von Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (*Major Histocompatibility Complex*, MHC) der Klasse 1 auf der Oberfläche der Antigen-präsentierenden Zellen auf.

Pharmakodynamische Wirkungen

Innerhalb des ersten Behandlungsmonats wurden eine Aktivierung der T-Zellen, eine Umverteilung der T-Zellen, eine Verringerung der B-Zellen und eine Induktion von Serumzytokinen beobachtet.

Innerhalb eines Monats nach der Behandlung mit Teclistamab war bei der Mehrheit der Responder eine Verringerung des löslichen BCMA festzustellen. Bei Patienten, die stärker auf Teclistamab ansprachen, wurde eine stärkere Verringerung des löslichen BCMA beobachtet.

Immunogenität

Anti-Drug-Antikörper (ADA) wurden sehr selten nachgewiesen. Es gab keine Hinweise darauf, dass ADA Auswirkungen auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit hatten.

Klinische Wirksamkeit*Kombinationstherapie mit Daratumumab – MajesTEC-3*

Die Wirksamkeit von TECVAYLI in Kombination mit Daratumumab (Tec-Dara) gegenüber dem Kontrollarm, in dem die Patienten entweder Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (DPd) oder Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason (DvD) erhielten, wurde bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiple Myelom in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie (MajesTEC-3) untersucht. In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die zuvor eine bis drei Therapien erhalten hatten, darunter einen Proteasom-Inhibitor (PI) und Lenalidomid. Patienten, die nur eine vorherige Therapie erhalten hatten, mussten refraktär gegenüber Lenalidomid sein. Die Studie schloss Patienten aus, die gegenüber einer vorherigen Therapie mit einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär waren oder die zuvor eine BCMA-gerichtete Therapie erhalten hatten,

sowie Patienten mit Beteiligung des zentralen Nervensystems/der Meningen durch das multiple Myelom oder mit anderen schweren neurologischen Erkrankungen. Ebenfalls ausgeschlossen waren Patienten mit niedriger kardialer Ejektionsfraktion oder mit selteneren Formen von Plasmazellneoplasien wie Plasmazellleukämie, primärer systemischer Leichtketten-Amyloidose, Waldenström-Makroglobulinämie oder POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonale Plasmazellerkrankung, Hautveränderungen).

Die Patienten erhielten anfängliche Step-up Dosen von 0,06 mg/kg und 0,3 mg/kg TECVAYLI, die subkutan angewendet wurden, gefolgt von einem Dosierungsschema mit einer Behandlungsdosis von 1,5 mg/kg einmal wöchentlich bis Woche 8, danach 3 mg/kg einmal alle zwei Wochen bis Woche 24 und anschließend 3 mg/kg einmal alle vier Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität. Daratumumab wurde subkutan in einer Dosis von 1 800 mg einmal wöchentlich in Woche 1 bis Woche 8, danach 1 800 mg einmal alle zwei Wochen bis Woche 24 und anschließend einmal alle vier Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität angewendet (siehe Abschnitt 4.2).

Insgesamt wurden 587 Patienten randomisiert: 291 in den Tec-Dara-Arm und 296 in den Kontrollarm (269 zu DPd und 27 zu DVd). Die Randomisierung war stratifiziert nach der Wahl des Prüfarztes zwischen DPd oder DVd, dem Krankheitsstadium beim Screening nach dem *International Staging System* (ISS) (I vs. II vs. III), vorheriger Exposition gegenüber einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorheriger Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Die Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn waren zwischen dem Tec-Dara-Arm und dem Kontrollarm vergleichbar. Das mediane Alter betrug 64 Jahre (Spanne: 25 bis 88 Jahre), wobei 10 % der Patienten ≥ 75 Jahre alt waren; 55 % waren männlich, 65 % weißer Hautfarbe, 6 % schwarzer Hautfarbe oder afroamerikanisch und 22 % asiatischer Abstammung. Das ISS-Stadium war bei 62,5 % der Patienten Stadium I, bei 29,5 % Stadium II und bei 8,0 % Stadium III. Hochrisiko-Zytogenetik (Vorhandensein von del(17p), t(4;14) oder t(14;16)) lag bei 35,9 % der Patienten vor. Darüber hinaus hatten 14 % der Patienten Plasmozytome im Weichgewebe.

Die mediane Anzahl vorheriger Therapielinien betrug 2 (Spanne: 1 bis 3), wobei 37,8 % der Patienten eine vorherige Therapielinie erhalten hatten. Alle Patienten hatten zuvor Lenalidomid erhalten und 99,8 % zuvor einen Proteasom-Inhibitor; 83,6 % waren refraktär gegenüber Lenalidomid. Darüber hinaus hatten 5,3 % der Patienten zuvor einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper erhalten.

Die Studie MajesTEC-3 zeigte im Tec-Dara-Arm im Vergleich zum Kontrollarm eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (*Progression-Free Survival*, PFS) und des Gesamtüberlebens (*Overall Survival*, OS). Die Wirksamkeitsergebnisse wurden anhand der Bewertung durch das *Independent Review Committee* (IRC) unter Anwendung der Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) 2016 bestimmt (siehe Tabelle 8 sowie Abbildungen 1 und 2).

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse aus der Studie MajesTEC-3

	Tec-Dara-Arm (N = 291)	Kontrollarm (N = 296)
Progressionsfreies Überleben (PFS)^a		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	44 (15,1)	187 (63,2)
Median, Monate (95 %-KI)	NR (NA; NA)	18,10 (14,6; 22,8)
Hazard Ratio (95 %-KI) ^b ; p-Wert ^c	0,17 (0,12; 0,23); < 0,0001	
PFS-Rate nach 24 Monaten, % (95 %-KI)	85,2 (80,4; 88,9)	42,2 (36,3; 48,0)
PFS-Rate nach 36 Monaten, % (95 %-KI)	83,4 (78,2; 87,4)	29,7 (23,6; 36,0)
Vollständiges Ansprechen oder besser (sCR+CR)^a, n (%)	238 (81,8)	95 (32,1)
95 %-KI (%)	(76,9; 86,0)	(26,8; 37,7)
Odds Ratio (95 %-KI) ^d ; p-Wert ^c	9,56 (6,47; 14,14); < 0,0001	

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse aus der Studie MajesTEC-3

	Tec-Dara-Arm (N = 291)	Kontrollarm (N = 296)
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR)^a, n (%)	259 (89,0)	223 (75,3)
95 %-KI (%)	(84,8; 92,4)	(70,0; 80,1)
Odds Ratio (95 %-KI) ^d ; p-Wert ^e	2,65 (1,68; 4,18); < 0,0001	
MRD-Negativität^{f,g}, n/N (%)	153/262 (58,4)	46/269 (17,1)
95 %-KI (%)	(52,2; 64,4)	(12,8; 22,1)
Odds Ratio (95 %-KI) ^d ; p-Wert ^h	6,78 (4,53; 10,15); < 0,0001	
Gesamtüberleben (OS)^a		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	46 (15,8)	98 (33,1)
Median, Monate (95 %-KI)	NR (NA; NA)	NR (41,40; NA)
Hazard Ratio (95 %-KI) ^b ; p-Wert ^c	0,46 (0,32; 0,65); < 0,0001	
Überlebensrate nach 24 Monaten, % (95 %-KI)	86,5 (81,9; 90,0)	76,4 (71,1; 80,9)
Überlebensrate nach 36 Monaten, % (95 %-KI)	83,3 (78,3; 87,2)	65,0 (58,8; 70,5)

KI = Konfidenzintervall; NA = nicht abschätzbar; NR = nicht erreicht; sCR = Stringentes vollständiges Ansprechen (*stringent Complete Response*), CR = Vollständiges Ansprechen (*Complete Response*), VGPR = Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*), PR = Partielles Ansprechen (*Partial Response*), MRD = minimale Resterkrankung; Kontrollarm = DPd oder DVd; Mediane Nachbeobachtungszeit = 34,5 Monate

^a Basierend auf dem Intent-to-treat-Analysesatz

^b Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell. Für alle stratifizierten Analysen erfolgte die Stratifizierung entsprechend dem ISS-Stadium (I vs. II oder III) und der Anzahl vorheriger Therapielinien (1 vs. 2 oder 3) gemäß Randomisierung

^c Stratifizierter Log-Rank-Test

^d Verwendet wurde der Mantel-Haenszel-Schätzer der gemeinsamen Odds Ratio für stratifizierte Tabellen

^e Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test

^f Basierend auf dem primären MRD-NGS-Analysesatz, definiert als alle randomisierten Patienten der Studie mit Ausnahme der in China rekrutierten Patienten

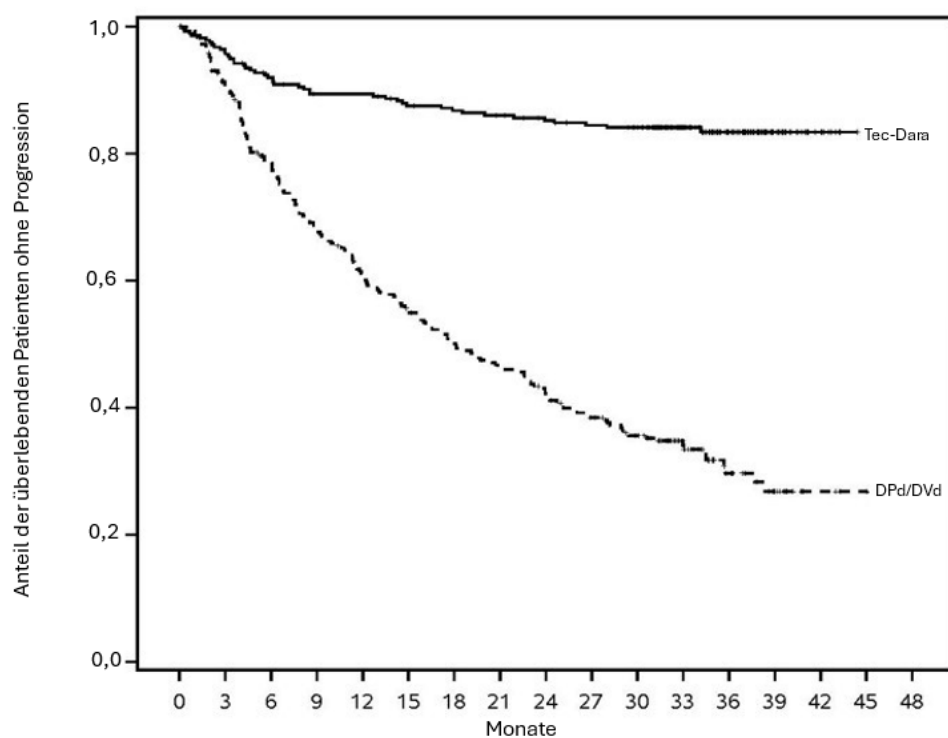
^g Basierend auf einem Schwellenwert von 10^{-5} unter Verwendung eines *Next-Generation-Sequencing-Assays* (clonoSEQ)

^h Exakter Test nach Fisher

In der Studie MajesTEC-3 betrug die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) bei Patienten, die zuvor einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper erhalten hatten (n = 15), 93,3 % (95 %-KI: 68,1; 99,8).

Bei den Respondern betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen im Tec-Dara-Arm 1,2 Monate (Spanne: 0,9 bis 25,0 Monate) und im Kontrollarm 1,2 Monate (Spanne: 0,7 bis 6,3 Monate).

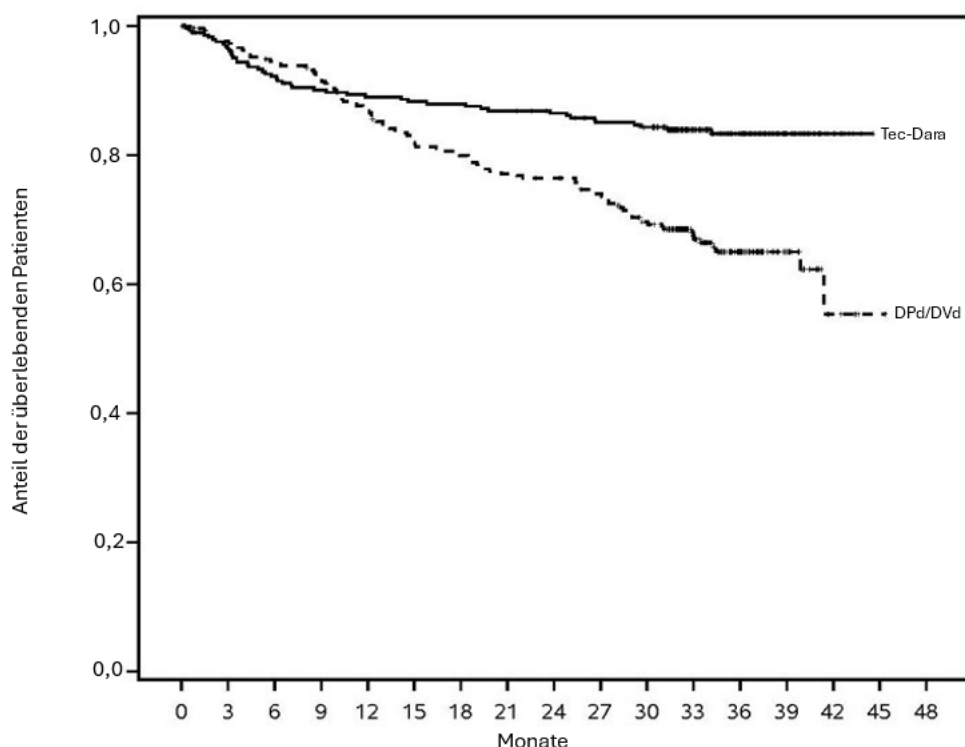
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) in der Studie MajesTEC-3



Patienten unter Risiko

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

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) in der Studie MajesTEC-3



Monotherapie – MajesTEC-1

Die Wirksamkeit der Monotherapie mit TECVAYLI wurde bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom in einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-I/II-Studie (MajesTEC-1) untersucht. In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die zuvor mindestens drei Therapien erhalten hatten, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD-38-Antikörper. Die Studie schloss Patienten aus, die innerhalb der vorangegangenen 6 Monate einen Schlaganfall oder einen Krampfanfall erlitten hatten, sowie Patienten mit einem *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score* (ECOG PS) ≥ 2 , Plasmazellleukämie, bekannter aktiver ZNS-Beteiligung oder klinischen Anzeichen einer meningealen Beteiligung des multiplen Myeloms oder aktiven oder dokumentierten Autoimmunerkrankungen in der Anamnese, mit Ausnahme von Vitiligo, Typ-1-Diabetes und früherer Autoimmunthyreoiditis.

Die Patienten erhielten anfängliche Step-up Dosen von 0,06 mg/kg und 0,3 mg/kg TECVAYLI, die subkutan angewendet wurden, gefolgt von einer Behandlungsdosis von 1,5 mg/kg TECVAYLI, die danach einmal wöchentlich subkutan angewendet wurde, bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität. Bei Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten ein vollständiges Ansprechen (*Complete Response*, CR) oder besser zeigten, konnten die Dosierungshäufigkeit auf 1,5 mg/kg subkutan alle zwei Wochen reduzieren, bis es zu einer Krankheitsprogression oder zu einer inakzeptablen Toxizität kam (siehe Abschnitt 4.2). Die mediane Dauer zwischen Step-up Dosis 1 und Step-up Dosis 2 betrug 2,9 (Spanne: 2 bis 7) Tage. Die mediane Dauer zwischen Step-up Dosis 2 und der ersten Behandlungsdosis betrug 3,1 (Spanne: 2 bis 9) Tage. Die Patienten wurden nach Anwendung jeder Dosis des TECVAYLI Step-up Dosierungsschemas zur Überwachung für mindestens 48 Stunden ins Krankenhaus eingewiesen.

Die Population, in der die Wirksamkeit untersucht wurde, umfasste 165 Patienten. Das mediane Alter betrug 64 (Spanne: 33 bis 84) Jahre, wobei 15 % der Patienten ≥ 75 Jahre alt waren; 58 % waren männlich; 81 % waren kaukasischer, 13 % afrikanischer, 2 % asiatischer Abstammung. Nach dem *International Staging System* (ISS) befanden sich bei Studienbeginn 52 % in Stadium I, 35 % in Stadium II und 12 % in Stadium III. Hochrisiko-Zytogenetik (Vorhandensein von del(17p), t(4;14) oder t(14;16)) lag bei 26 % der Patienten vor. Siebzehn Prozent der Patienten hatten ein extramedulläres Plasmozytom.

Der mediane Zeitraum seit der Erstdiagnose des multiplen Myeloms bis zur Aufnahme in die Studie betrug 6 (Spanne: 0,8 bis 22,7) Jahre. Die mediane Anzahl der vorangegangenen Therapien betrug 5 (Spanne: 2 bis 14), wobei 23 % der Patienten 3 vorangegangene Therapien erhalten hatten. Zweiundachtzig Prozent der Patienten hatten zuvor eine autologe Stammzelltransplantation, 4,8 % der Patienten hatten zuvor eine allogene Transplantation erhalten. Achtundsiebzig Prozent der Patienten waren dreifach refraktär (refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Wirkstoff und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper).

Die Wirksamkeitsergebnisse basierten auf der Gesamtansprechrate, die durch die Bewertung des unabhängigen Prüfungsausschusses (*Independent Review Committee*, IRC) anhand der Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) 2016 bestimmt wurde (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse aus der Studie MajesTEC-1

	Alle Behandelten (N = 165)
Gesamtansprechrate (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n (%)	104 (63,0 %)
95 % KI (%)	(55,2 %, 70,4 %)
Stringentes vollständiges Ansprechen (sCR)	54 (32,7 %)
Vollständiges Ansprechen (CR)	11 (6,7 %)
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)	32 (19,4 %)
Partielles Ansprechen (PR)	7 (4,2 %)
Dauer des Ansprechens (DOR) (Monate)	
Anzahl der Responder	104
DOR (Monate): Median (95 %-KI)	18,4 (14,9; NA) ¹
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate)	
Anzahl der Responder	104
Median	1,2
Bereich	(0,2; 5,5)
MRD-Negativitätsrate² bei allen behandelten Patienten, n (%)	44 (26,7 %)
[N = 165]	
95 %-KI (%)	(20,1 %; 34,1 %)
MRD-Negativitätsrate^{2,3} bei Patienten mit CR oder sCR, n (%)	30 (46,2 %)
[N = 65]	
95 %-KI (%)	(33,7 %; 59,0 %)

ORR = Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*), sCR = Stringentes vollständiges Ansprechen (*stringent Complete Response*), CR = Vollständiges Ansprechen (*Complete Response*), VGPR = Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*), PR = Partielles Ansprechen (*Partial Response*), DOR = Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*), KI = Konfidenzintervall; MRD = Minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*).

¹ NA: nicht abschätzbar

² Die MRD-Negativitätsrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der initialen Dosis und vor Krankheitsprogression (*Progressive Disease*, PD) oder einer anschließenden Anti-Myelomtherapie einen MRD-Negativitätsstatus (bei 10^{-5}) erreichten.

³ Es wurden nur MRD-Bewertungen (Testschwellenwert 10^{-5}) innerhalb von 3 Monaten nach Erreichen einer CR/sCR bis zu Tod/Progression/Anschlusstherapie (exklusiv) berücksichtigt.

Die Ergebnisse einer aktualisierten Wirksamkeitsanalyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30,6 Monaten unter den Respondern (n = 104) zeigten einen höheren Anteil von Patienten mit einem CR (7,3 %) und sCR (38,8 %) im Vergleich zur primären Analyse. Auch die MRD-

Negativitätsrate stieg bei allen behandelten Patienten (29,1 %) und bei Patienten, die ein CR oder sCR erreichten (51,3 %). Die mediane DOR lag bei 24,0 (17,0, NA) Monaten.

Die mediane Nachbeobachtungszeit nach einer Änderung des Behandlungsschemas betrug 12,6 (Spanne: 1,0 bis 24,7) Monate bei den Patienten, die auf 1,5 mg/kg subkutan alle zwei Wochen umgestellt wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für TECVAYLI eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei multiplem Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Teclistamab zeigte nach subkutaner Anwendung eine annähernd dosisproportionale Pharmakokinetik über einen Dosisbereich von 0,08 mg/kg bis 3 mg/kg in der Monotherapie. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosis von Teclistamab als Monotherapie wurden 90 % der Steady-State-Exposition nach 12 wöchentlichen Behandlungsdosen erreicht. Das mittlere Akkumulationsverhältnis zwischen der ersten und 13. wöchentlichen Behandlungsdosis von Teclistamab 1,5 mg/kg betrug das 4,2-Fache für C_{max} , das 4,1-Fache für C_{trough} und das 5,3-Fache für C_{avg} .

Die pharmakokinetischen Merkmale von Teclistamab waren unabhängig davon, ob es als Monotherapie oder in Kombination mit Daratumumab angewendet wurde, konsistent.

C_{max} , C_{trough} und C_{avg} von Teclistamab sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Pharmakokinetische Parameter von Teclistamab bei der empfohlenen Dosis bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom

	C_{max} (µg/ml)	C_{trough} (µg/ml)	C_{avg} (µg/ml)
Teclistamab-Monotherapie			
Steady-State bei wöchentlicher Dosierung von 1,5 mg/kg ^a	23,8 (55 %)	21,1 (63 %)	22,8 (57 %)
Teclistamab in Kombination mit Daratumumab			
Erste Dosis von 1,5 mg/kg	6,36 (54 %)	5,79 (59 %)	4,96 (55 %)
Ende der wöchentlichen Dosierung von 1,5 mg/kg ^b	19,6 (54 %)	17,3 (62 %)	18,6 (56 %)
Ende der zweiwöchentlichen Dosierung von 3,0 mg/kg ^c	29,9 (55 %)	19,8 (85 %)	26,2 (62 %)
Steady-State bei Dosierung von 3,0 mg/kg alle 4 Wochen ^d	20,2 (52 %)	5,82 (152 %)	13,7 (67 %)

C_{avg} = durchschnittliche Serumkonzentration von Teclistamab über ein Dosierungsintervall; C_{max} = maximale Serumkonzentration von Teclistamab; C_{trough} = Serumkonzentration von Teclistamab vor der nächsten Dosis.

^a Steady-State-Exposition bei der 13. wöchentlichen Dosis.

^b Exposition bei der 7. wöchentlichen Dosis.

^c Exposition bei der 8. zweiwöchentlichen (alle zwei Wochen) Dosis.

^d Steady-State-Exposition bei der 5. vierwöchentlichen (alle vier Wochen) Dosis.

Hinweis: Die Daten sind als geometrischer Mittelwert (CV %) dargestellt.

Resorption

Die mittlere Bioverfügbarkeit von Teclistamab betrug bei subkutaner Anwendung 72 %. Der Median (Spanne) der T_{max} von Teclistamab nach der ersten und 13. wöchentlichen Behandlungsdosis in der Monotherapie betrug 139 (19 bis 168) Stunden bzw. 72 (24 bis 168) Stunden.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen betrug 5,63 l (29 % Variationskoeffizient (*Coefficient of Variation*, CV)).

Elimination

Die Clearance von Teclistamab nimmt im Laufe der Zeit mit einer mittleren maximalen Reduktion (CV %) von 40,8 % (56 %) vom Ausgangswert bis zur 13. wöchentlichen Behandlungsdosis in der Monotherapie ab. Der geometrische Mittelwert (CV %) der Clearance beträgt 0,472 l/Tag (64 %) bei der 13. wöchentlichen Behandlungsdosis in der Monotherapie. Bei Patienten, die Teclistamab nach der 13. wöchentlichen Behandlungsdosis in der Monotherapie absetzen, wird erwartet, dass sich die Konzentration von Teclistamab im Median (5. bis 95. Perzentil) 15 (7 bis 33) Tage nach der T_{max} um 50 % und im Median 69 (32 bis 163) Tage nach der T_{max} um 97 % von der C_{max} verringert.

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass lösliches BCMA keinen Einfluss auf die Teclistamab-Serumkonzentrationen hatte.

Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von TECVAYLI wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 17 Jahren und jünger nicht untersucht.

Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen zeigen, dass Alter (24 bis 84 Jahre) und Geschlecht keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Teclistamab hatten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine formellen Studien zu TECVAYLI bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen deuten darauf hin, dass eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion (60 ml/Min. $\leq$ geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR) <90 ml/Min.) oder eine mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (30 ml/Min. $\leq$ eGFR <60 ml/Min.) die Pharmakokinetik von Teclistamab nicht signifikant beeinflusst. Es liegen nur begrenzte Daten von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine formellen Studien zu TECVAYLI bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen deuten darauf hin, dass eine leicht eingeschränkte Leberfunktion (Gesamtbilirubin > 1 bis 1,5 $\times$ obere Normgrenze (ULN) und beliebige Werte der Aspartataminotransferase (AST) oder Gesamtbilirubin $\leq$ ULN und AST > ULN) die Pharmakokinetik von Teclistamab nicht signifikant beeinflussen. Es liegen nur begrenzte Daten von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion vor und es liegen keine Daten von Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität und Mutagenität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Beurteilung des kanzerogenen oder genotoxischen Potenzials von Teclistamab durchgeführt.

Reproduktionstoxizität und Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen von Teclistamab auf die Reproduktion und die fetale Entwicklung durchgeführt. In der 5-wöchigen Toxizitätsstudie mit wiederholter Anwendung bei Cynomolgus-Affen traten bei Dosen von bis zu 30 mg/kg/Woche (etwa dem 22-Fachen der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen, basierend auf der AUC-Exposition), die fünf Wochen lang intravenös angewendet wurden, keine nennenswerten Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph.Eur.)
Essigsäure 99 %
Polysorbat 20 (E 432)
Natriumacetat-Trihydrat
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Nach dem Öffnen

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität nach dem Öffnen der Durchstechflasche, einschließlich der Lagerung in vorbereiteten Spritzen, wurde für 8 Tage bei 2 °C bis 8 °C und 24 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischen Gründen soll das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen in der Regel 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Injektionslösung in einer Typ-1-Durchstechflasche aus Glas mit Elastomerverschluss und Aluminiumdichtung mit Flip-off-Kappe, die 30 mg Teclistamab (10 mg/ml) enthält.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

1,7 ml Injektionslösung in einer Typ-1-Durchstechflasche aus Glas mit Elastomerverschluss und Aluminiumdichtung mit Flip-off-Kappe, die 153 mg Teclistamab (90 mg/ml) enthält.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es ist sehr wichtig, dass die Vorbereitungs- und Anwendungsanweisungen in diesem Abschnitt genau befolgt werden, um mögliche Dosierungsfehler der Durchstechflaschen mit TECVAYLI 10 mg/ml und TECVAYLI 90 mg/ml zu minimieren.

TECVAYLI darf nur durch subkutane Injektion angewendet werden. TECVAYLI darf nicht intravenös angewendet werden.

TECVAYLI soll von Ärzten mit entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal und mit geeigneter medizinischer Ausrüstung angewendet werden, um schwere Reaktionen, einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4).

Die Durchstechflaschen mit TECVAYLI 10 mg/ml und TECVAYLI 90 mg/ml sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Durchstechflaschen mit unterschiedlichen Konzentrationen von TECVAYLI sollen nicht kombiniert werden, um die Behandlungsdosis zu erreichen.

Bei der Vorbereitung und Anwendung von TECVAYLI ist eine aseptische Technik anzuwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Vorbereitung von TECVAYLI

- Überprüfen Sie bei jeder Injektion von TECVAYLI die verordnete Dosis. Um Fehler zu minimieren, verwenden Sie die folgenden Tabellen zur Vorbereitung der TECVAYLI Injektion.
 - Bestimmen Sie anhand von Tabelle 11 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Step-up Dosis 1 unter Verwendung der Durchstechflasche TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabelle 11: Injektionsvolumen von TECVAYLI (10 mg/ml) für die Step-up Dosis 1 (0,06 mg/kg)

	Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Anzahl der Durchstechflaschen (1 Durchstechflasche = 3 ml)
Step-up Dosis 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

- Bestimmen Sie anhand von Tabelle 12 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Step-up Dosis 2 unter Verwendung der Durchstechflasche TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabelle 12: Injektionsvolumen von TECVAYLI (10 mg/ml) für die Step-up Dosis 2 (0,3 mg/kg)

	Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Anzahl der Durchstechflaschen (1 Durchstechflasche = 3 ml)
Step-up Dosis 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

- Bestimmen Sie anhand von Tabelle 13 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Behandlungsdosis von 1,5 mg/kg unter Verwendung der Durchstechflasche TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabelle 13: Injektionsvolumen von TECVAYLI (90 mg/ml) für die Behandlungsdosis (1,5 mg/kg)

	Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Anzahl der Durchstechflaschen (1 Durchstechflasche = 1,7 ml)
Behandlungsdosis (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

- Bestimmen Sie anhand von Tabelle 14 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Behandlungsdosis von 3 mg/kg unter Verwendung der Durchstechflasche TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabelle 14: Injektionsvolumen von TECVAYLI (90 mg/ml) für die Behandlungsdosis (3 mg/kg)

	Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Anzahl der Durchstechflaschen (1 Durchstechflasche = 1,7 ml)
Behandlungsdosis (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

- Die entsprechende Durchstechflasche mit TECVAYLI aus der Kühlung (2 °C - 8 °C) nehmen und bei Bedarf mindestens 15 Minuten lang Raumtemperatur (15 °C - 30 °C) annehmen lassen. Erwärmen Sie TECVAYLI nicht auf andere Art und Weise.
- Sobald Temperaturgleichheit erreicht ist, schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig für etwa 10 Sekunden, um den Inhalt zu mischen. Nicht schütteln.

- Ziehen Sie das erforderliche Injektionsvolumen von TECVAYLI mit einer Transferkanüle aus der/den Durchstechflasche(n) in eine entsprechend große Spritze auf.
 - Das einzelne Injektionsvolumen darf 2,0 ml nicht überschreiten. Teilen Sie Dosen, bei denen mehr als 2,0 ml benötigt werden, gleichmäßig auf mehrere Spritzen auf.
- TECVAYLI ist mit Injektionskanülen aus Edelstahl und Spritzenmaterial aus Polypropylen und Polycarbonat kompatibel.
- Ersetzen Sie die Transferkanüle durch eine Injektionskanüle der entsprechenden Größe.
- Überprüfen Sie TECVAYLI vor der Anwendung visuell auf Partikel oder Verfärbung. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind.
 - Die TECVAYLI Injektionslösung ist farblos bis hellgelb.

Anwendung von TECVAYLI

- Injizieren Sie die erforderliche Menge TECVAYLI in das Subkutangewebe am Bauch (bevorzugte Injektionsstelle). Alternativ kann TECVAYLI auch an anderen Stellen (z. B. am Oberschenkel) in das Subkutangewebe injiziert werden. Wenn mehrere Injektionen erforderlich sind (entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie), sollen die TECVAYLI Injektionen in einem Abstand von mindestens 2 cm zueinander erfolgen.
- Injizieren Sie nicht in Tätowierungen oder Narben oder in Bereiche, in denen die Haut gerötet, gequetscht, empfindlich, verhärtet oder nicht intakt ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. August 2022
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Juni 2026

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

FACHINFORMATION

Johnson&Johnson

TECVAYLI® 10 mg/ml Injektionslösung

TECVAYLI® 90 mg/ml Injektionslösung

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig