▼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 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 3 und Abschnitt 4.4).

Empfohlenes Dosierungsschema

Das empfohlene Dosierungsschema für TECVAYLI ist in Tabelle 1 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).

Die Behandlung mit TECVAYLI soll gemäß dem Step-up Dosierungsschema in Tabelle 1 eingeleitet werden, um das Risiko für das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und dessen Schweregrad 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 in einem Zeitraum von 48 Stunden nach Anwendung einer jeden Dosis auf Anzeichen und Symptome täglich überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Tabelle 1: TECVAYLI Dosierungsschema

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 Erhaltungsdosis	1,5 mg/kg s.c. Einzeldosis
Wöchentliches Dosierungsschema[b]	Eine Woche nach der ersten Erhaltungsdosis und danach wöchentlich[e]	Nachfolgende Erhaltungsdosen	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 2 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 Erhaltungsdosis kann zwischen zwei und sieben Tagen nach der Step-up Dosis 2 angewendet werden. Dies ist die erste vollständige Erhaltungsdosis (1,5 mg/kg).
[e] Halten Sie einen Mindestabstand von fünf Tagen zwischen den wöchentlichen Erhaltungsdosen ein.

Siehe Tabellen 9, 10 und 11 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 Tabelle 1) 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 2) die Dosis wiederholen, oder
- Patienten, bei denen nach der vorangegangenen Dosis ein CRS aufgetreten ist (Tabelle 3).

Prävention einer Herpes-zoster-Virusreaktivierung

Vor Beginn der Behandlung mit TECVAYLI soll eine antivirale Prophylaxe zur Prävention einer Herpes-zoster-Virusreaktivierung gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien in Betracht gezogen werden.

Wiederaufnahme der TECVAYLI Therapie nach Dosisverzögerung

Wenn eine Dosis von TECVAYLI verspätet angewendet wird, soll die Therapie gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 wieder aufgenommen werden und die Anwendung von TECVAYLI soll dem Dosierungsschema entsprechend fortgesetzt werden (siehe Tabelle 1). Arzneimittel zur Vorbehandlung sollen gemäß den Angaben in Tabelle 2 angewendet werden. Die Patienten sollen entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 2: 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].
Alle Erhaltungsdosen	Mehr als 1 Woche bis weniger als oder gleich 9 Wochen (8 Tage bis ≤ 63 Tage)	Fortsetzung der TECVAYLI Anwendung mit der letzten Erhaltungsdosis und gemäß Dosierungsschema (1,5 mg/kg einmal wöchentlich oder 1,5 mg/kg alle zwei Wochen).
	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 und die Patienten entsprechend überwacht werden.

Änderungen der Dosis

Die Behandlung mit TECVAYLI soll gemäß dem Step-up Dosierungsschema in Tabelle 1 eingeleitet werden.

Eine Verringerung der Dosis von TECVAYLI wird nicht empfohlen.

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 2 aufgeführt.

Empfohlene Maßnahmen bei Nebenwirkungen nach der Anwendung von TECVAYLI sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Empfohlene Maßnahmen bei Nebenwirkungen nach der Anwendung von TECVAYLI

Nebenwirkungen	Grad	Maßnahmen
Zytokin-Freisetzungssyndrom[a] (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1 • Temperatur ≥ 38 °C[b]	• Aussetzen von TECVAYLI bis zum Abklingen der Nebenwirkung. • Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms siehe Tabelle 4. • Anwendung von Arzneimitteln zur Vorbehandlung vor der nächsten Anwendung von TECVAYLI.

	Grad 2
	• Temperatur ≥ 38 °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 ≥ 38 °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 4.
		• 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.

Tabelle 3: Empfohlene Maßnahmen bei Nebenwirkungen nach der Anwendung von TECVAYLI

Nebenwirkungen	Grad	Maßnahmen

	Grad 3 (Wiederkehrend oder Dauer von mehr als 48 Stunden)
	• Temperatur ≥ 38 °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 ≥ 38 °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 4.

Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitäts-syndrom (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS)[d] (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1	• Aussetzen von TECVAYLI bis zum Abklingen der Nebenwirkung. • Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms siehe Tabelle 5.
	Grad 2 Grad 3 (Erstes Auftreten)	• Aussetzen von TECVAYLI bis zum Abklingen der Nebenwirkung. • Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms siehe Tabelle 5. • 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.

Tabelle 3: Empfohlene Maßnahmen bei Nebenwirkungen nach der Anwendung von TECVAYLI

Nebenwirkungen	Grad	Maßnahmen
	Grad 3 (wiederkehrend) Grad 4	• Dauerhaftes Absetzen der Therapie mit TECVAYLI. • Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms siehe Tabelle 5.
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 Erhaltungsdosen von TECVAYLI (d. h. Dosen, die nach dem TECVAYLI Step-up Dosierungsschema angewendet werden) bis die Infektion auf Grad 2 oder weniger zurückgeht.
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.
	Thrombozytenzahl unter 25 000/µl Thrombozytenzahl zwischen 25 000/µl und 50 000/µl mit Blutungen	• Aussetzen von TECVAYLI bis die Thrombozytenzahl 25 000/µl 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 ≤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 4 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 3 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 3). Ein CRS soll gemäß den Empfehlungen in Tabelle 4 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 4: Empfehlungen zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms mit Tocilizumab und Kortikosteroiden

Grad[e]	Vorliegende Symptome	Tocilizumab[a]	Kortikosteroide[b]
Grad 1	Temperatur ≥ 38 °C[c]	Kann in Betracht gezogen werden	Nicht zutreffend

Tabelle 4: Empfehlungen zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms mit Tocilizumab und Kortikosteroiden

Grad[e]	Vorliegende Symptome	Tocilizumab[a]	Kortikosteroide[b]
Grad 2	Temperatur ≥ 38 °C[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.
Grad 3	Temperatur ≥ 38 °C[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.

Tabelle 4: Empfehlungen zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms mit Tocilizumab und Kortikosteroiden

Grad[e]	Vorliegende Symptome	Tocilizumab[a]	Kortikosteroide[b]
Grad 4	Temperatur ≥ 38 °C[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 verfahren.
[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).

Neurologische Toxizitäten, einschließlich ICANS

Nach der Behandlung mit TECVAYLI traten schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche neurologische Toxizitäten, einschließlich des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS), auf.

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

Die Patienten sind anzuweisen, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer neurologischen Toxizität einen Arzt aufzusuchen. Bei den ersten Anzeichen einer neurologischen Toxizität, einschließlich 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 und anderen neurologischen Toxizitäten soll die Behandlung mit TECVAYLI, wie in Tabelle 3 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 neurologischer Toxizitäten

Bei den ersten Anzeichen einer neurologischen Toxizität, einschließlich 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 3). Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten müssen eine intensivmedizinische Versorgung und unterstützende Maßnahmen bereitgestellt werden. Die allgemeine Behandlung bei neurologischer Toxizität (z. B. ICANS mit oder ohne gleichzeitigem CRS) ist in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: 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 getrübter Bewusstseinszustand[c]: wacht spontan auf	Behandlung des CRS gemäß Tabelle 4. 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.	
Grad 2	ICE-Score 3-6[b] oder getrübter Bewusstseinszustand[c]: wacht auf Ansprache auf	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 4 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.

Tabelle 5: Leitlinien für die Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS)

Grad	Vorliegende Symptome[a]	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
		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 getrübter Bewusstseinszustand[c]: erwacht nur bei taktiler Reizung Krampfanfälle[c], entweder: • jeglicher klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder • nicht-konvulsive Anfälle auf dem Elektroenzephalogramm (EEG), die bei Intervention abklingen, oder erhöhter Hirndruck: fokale/lokale Ödeme in der Neurobildgebung[c].	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 4 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.	
Grad 4	ICE-Score 0[b] oder getrübter Bewusstseinszustand, entweder: • der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 4 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.	Wie oben oder ggf. Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös für 3 oder mehr Tage; bei Besserung Behandlung wie oben.

Tabelle 5: Leitlinien für die Behandlung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS)

Grad	Vorliegende Symptome[a]	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
	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	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.	

[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. Prophylaktische Antibiotika sollen entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien gegeben werden.

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 3 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 3 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. Bei 39 % der Patienten wurde zur Behandlung der Hypogammaglobulinämie eine intravenöse oder subkutane Immunglobulintherapie eingesetzt. Die Patienten sollen gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien behandelt werden, dazu gehören u. a. Infektionsschutzmaßnahmen, antibiotische oder antivirale Prophylaxe und Anwendung einer Immunglobulinersatztherapie.

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 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 unterstützenden 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 3 angegeben, ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Erhaltungsdosis 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 Bewusstseinstrübung (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 (Tabelle 1) kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade bei den Patienten waren Hypogammaglobulinämie (75 %), Zytokin-Freisetzungssyndrom (72 %), Neutropenie (71 %), Anämie (55 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (52 %), Fatigue (41 %), Thrombozytopenie (40 %), Reaktion an der Injektionsstelle (38 %), Infektion der oberen Atemwege (37 %), Lymphopenie (35 %), Diarrhoe (28 %), Pneumonie (28 %), Übelkeit (27 %), Fieber (27 %), Kopfschmerzen (24 %), Husten (24 %), Obstipation (21 %) und Schmerzen (21 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 65 % der Patienten, die TECVAYLI erhielten, gemeldet, darunter Pneumonie (16 %), COVID-19 (15 %), Zytokin-Freisetzungssyndrom (8 %), Sepsis (7 %), Fieber (5 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (5 %), akute Nierenschädigung (4,8 %), Diarrhoe (3,0 %), Zellulitis (2,4 %), Hypoxie (2,4 %), febrile Neutropenie (2,4 %) und Enzephalopathie (2,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheitsdaten von TECVAYLI wurden in der Studie MajesTEC-1 untersucht, an der 165 erwachsene Patienten mit multiplem Myelom teilnahmen, die das empfohlene Dosierungsschema von TECVAYLI als Monotherapie erhielten. Die mediane Dauer der Behandlung mit TECVAYLI betrug 8,5 (Spanne: 0,2 bis 24,4) Monate.

Tabelle 6 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die bei Patienten, die TECVAYLI erhielten, gemeldet wurden. Die Sicherheitsdaten von TECVAYLI wurden auch in der Gesamtpopulation der Behandelten (N = 302) ausgewertet, wobei keine zusätzlichen Nebenwirkungen identifiziert wurden.

Die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen werden im Folgenden geordnet nach ihrer Häufigkeitskategorie aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 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 6: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die in der MajesTEC-1 Studie mit TECVAYLI in der für die Monotherapie empfohlenen Dosis behandelt wurden

			N = 165	
			n (%)	
Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit (alle Grade)**	**Beliebiger Grad**	**Grad 3 oder 4**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie[1]	Sehr häufig	46 (28 %)	32 (19 %)
	Sepsis[2]	Häufig	13 (7,9 %)	11 (6,7 %)
	COVID-19[3]	Sehr häufig	30 (18 %)	20 (12 %)
	Infektion der oberen Atemwege[4]	Sehr häufig	61 (37 %)	4 (2,4 %)
	Zellulitis	Häufig	7 (4,2 %)	5 (3,0 %)
	Harnwegsinfektion[5, 21]	Sehr häufig	23 (14 %)	10 (6,1 %)
	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie[21]	Gelegentlich	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig	117 (71 %)	106 (64 %)
	Febrile Neutropenie	Häufig	6 (3,6 %)	5 (3,0 %)
	Thrombozytopenie	Sehr häufig	66 (40 %)	35 (21 %)
	Lymphopenie	Sehr häufig	57 (35 %)	54 (33 %)
	Anämie[6]	Sehr häufig	90 (55 %)	61 (37 %)
	Leukopenie	Sehr häufig	29 (18 %)	12 (7,3 %)
	Hypofibrinogenämie	Häufig	16 (9,7 %)	2 (1,2 %)
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Sehr häufig	119 (72 %)	1 (0,6 %)
	Hypogammaglobulinämie[7]	Sehr häufig	123 (75 %)	3 (1,8 %)
	Hyperamylasämie	Häufig	6 (3,6 %)	4 (2,4 %)

Tabelle 6: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die in der MajesTEC-1 Studie mit TECVAYLI in der für die Monotherapie empfohlenen Dosis behandelt wurden

			N = 165	
			n (%)	
Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit (alle Grade)**	**Beliebiger Grad**	**Grad 3 oder 4**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkaliämie	Häufig	8 (4,8 %)	2 (1,2 %)
	Hyperkalzämie	Sehr häufig	19 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hyponatriämie	Häufig	13 (7,9 %)	8 (4,8 %)
	Hypokaliämie	Sehr häufig	23 (14 %)	8 (4,8 %)
	Hypokalzämie	Häufig	12 (7,3 %)	0
	Hypophosphatämie	Sehr häufig	20 (12 %)	10 (6,1 %)
	Hypoalbuminämie	Häufig	4 (2,4 %)	1 (0,6 %)
	Hypomagnesiämie	Sehr häufig	22 (13 %)	0
	Verminderter Appetit	Sehr häufig	20 (12 %)	1 (0,6 %)
	Hypoglykämie[21]	Häufig	4 (2,4 %)	0
Erkrankungen des Nervensystems	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom	Häufig	5 (3,0 %)	0
	Enzephalopathie[8]	Häufig	16 (9,7 %)	0
	Periphere Neuropathie[9]	Sehr häufig	26 (16 %)	1 (0,6 %)
	Kopfschmerzen	Sehr häufig	39 (24 %)	1 (0,6 %)
Gefäßerkrankungen	Blutung[10]	Sehr häufig	20 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hypertonie[11]	Sehr häufig	21 (13 %)	9 (5,5 %)
	Hypotonie[21]	Sehr häufig	18 (11 %)	4 (2,4 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Hypoxie	Häufig	16 (9,7 %)	6 (3,6 %)
	Dyspnoe[12]	Sehr häufig	22 (13 %)	3 (1,8 %)
	Husten[13]	Sehr häufig	39 (24 %)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig	47 (28 %)	6 (3,6 %)
	Abdominalschmerz[14, 21]	Sehr häufig	20 (12 %)	2 (1,2 %)
	Erbrechen	Sehr häufig	21 (13 %)	1 (0,6 %)
	Übelkeit	Sehr häufig	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Obstipation	Sehr häufig	34 (21 %)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems[15]	Sehr häufig	85 (52 %)	14 (8,5 %)
	Muskelkrämpfe[21]	Sehr häufig	17 (10 %)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Reaktion an der Injektionsstelle[16]	Sehr häufig	62 (38 %)	1 (0,6 %)
	Schmerz[17]	Sehr häufig	34 (21 %)	3 (1,8 %)
	Ödem[18]	Sehr häufig	23 (14 %)	0
	Fatigue[19]	Sehr häufig	67 (41 %)	5 (3,0 %)
Untersuchungen	Kreatinin im Blut erhöht	Häufig	9 (5,5 %)	0
	Transaminasen erhöht[20]	Häufig	16 (9,7 %)	4 (2,4 %)
	Lipase erhöht	Häufig	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)
	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Sehr häufig	18 (11 %)	3 (1,8 %)
	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Häufig	16 (9,7 %)	5 (3,0 %)

Tabelle 6: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die in der MajesTEC-1 Studie mit TECVAYLI in der für die Monotherapie empfohlenen Dosis behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit (alle Grade)	N = 165 n (%)	
			Beliebiger Grad	Grad 3 oder 4
	Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit	Häufig	13 (7,9 %)	2 (1,2 %)
	INR-Wert (International Normalized Ratio) erhöht	Häufig	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)

Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA Version 24.0 kodiert.
Hinweis: Die Ergebnisse beinhalten die Diagnosen CRS und ICANS; die Symptome eines CRS oder ICANS wurden nicht erfasst.

[1] Pneumonie beinhaltet Enterobacter-Pneumonie, Infektion der unteren Atemwege, Virusinfektion der unteren Atemwege, Metapneumovirus-Pneumonie, Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, Pneumonie, adenovirale Pneumonie, bakterielle Pneumonie, Klebsiella-Pneumonie, Moraxella-Pneumonie, Pneumokokken-Pneumonie, Pseudomonas-Pneumonie, respiratorische Synzytialvirus-Pneumonie, Staphylokokken-Pneumonie und Viruspneumonie.

[2] Sepsis beinhaltet Bakteriämie, Meningokokken-Sepsis, neutropenische Sepsis, Pseudomonas-Bakteriämie, Pseudomonas-Sepsis, Sepsis und Staphylokokken-Bakteriämie.

[3] COVID-19 beinhaltet asymptomatisches COVID-19 und COVID-19.

[4] Infektion der oberen Atemwege beinhaltet Bronchitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Atemwegsinfektion, bakterielle Atemwegsinfektion, Rhinitis, Rhinovirusinfektion, Sinusitis, Tracheitis, Infektion der oberen Atemwege und Virusinfektion der oberen Atemwege.

[5] Harnwegsinfektion beinhaltet Zystitis, Escherichia-Zystitis, Klebsiella-Zystitis, Escherichia-Harnwegsinfektion, Harnwegsinfektion und bakterielle Harnwegsinfektion.

[6] Anämie beinhaltet Anämie, Eisenmangel und Eisenmangelanämie.

[7] Hypogammaglobulinämie beinhaltet unerwünschte Ereignisse wie Hypogammaglobulinämie, Hypoglobulinämie, verminderte Immunglobulin-Werte und/oder IgG-Werte unter 500 mg/dl nach der Behandlung mit Teclistamab.

[8] Enzephalopathie beinhaltet Verwirrtheitszustand, Bewusstseinstrübung, Lethargie, Gedächtnisstörungen und Somnolenz.

[9] Periphere Neuropathie beinhaltet Dysästhesie, Hypoästhesie, Hypoästhesie oral, Neuralgie, Parästhesie, Parästhesie oral, periphere sensorische Neuropathie und Ischialgie.

[10] Blutung beinhaltet Bindehautblutung, Epistaxis, Hämatom, Hämaturie, Hämoperitoneum, Hämorrhoidalblutung, untere gastrointestinale Blutung, Meläna, Mundblutung und subdurales Hämatom.

[11] Hypertonie beinhaltet essenzielle Hypertonie und Hypertonie.

[12] Dyspnoe beinhaltet akute respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe und Belastungsdyspnoe.

[13] Husten beinhaltet allergischen Husten, Husten, Husten mit Auswurf und Hustensyndrom der oberen Atemwege.

[14] Abdominalschmerz beinhaltet abdominale Beschwerden, Abdominalschmerzen und Schmerzen im Oberbauch.

[15] Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems beinhaltet Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen und Schmerz in einer Extremität.

[16] Reaktion an der Injektionsstelle beinhaltet Blutergüsse an der Injektionsstelle, Zellulitis an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Verhärtung der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle.

[17] Schmerz beinhaltet Ohrenschmerzen, Flankenschmerzen, Leistenschmerzen, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, oropharyngeale Schmerzen, Schmerzen, Kieferschmerzen, Zahnschmerzen und Tumorschmerzen.

[18] Ödem beinhaltet Gesichtsödem, Überwässerung, peripheres Ödem und periphere Schwellung.

[19] Fatigue beinhaltet Asthenie, Ermüdung und Unwohlsein.

[20] Transaminasen erhöht beinhaltet Alaninaminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase erhöht.

[21] Neue Begriffe für Nebenwirkungen wurden durch Langzeitbeobachtung in Studie MajesTEC-1 identifiziert.

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

In der Studie MajesTEC-1 (N = 165) wurde bei 72 % der Patienten nach der Behandlung mit TECVAYLI ein CRS festgestellt. Bei einem Drittel (33 %) der Patienten trat mehr als ein CRS-Ereignis auf. Bei den meisten Patienten trat ein CRS nach Step-up Dosis 1 (44 %), Step-up Dosis 2 (35 %) oder der ersten Erhaltungsdosis (24 %) auf. Bei weniger als 3 % der Patienten trat nach den nachfolgenden Dosen von TECVAYLI erstmals ein CRS auf. Die CRS-Ereignisse waren vom Grad 1 (50 %) und Grad 2 (21 %) oder Grad 3 (0,6 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS betrug 2 (Spanne: 1 bis 6) Tage nach der vorangegangenen Dosis, mit einer medianen Dauer von 2 (Spanne: 1 bis 9) Tagen.

Die häufigsten Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit einem CRS waren Fieber (72 %), Hypoxie (13 %), Schüttelfrost (12 %), Hypotonie (12 %), Sinustachykardie (7 %), Kopfschmerzen (7 %) und erhöhte Leberenzyme (Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase erhöht) (jeweils 3,6 %).

In der Studie MajesTEC-1 wurden zur Behandlung des CRS Tocilizumab, Kortikosteroide und Tocilizumab in Kombination mit Kortikosteroiden bei 32 %, 11 % bzw. 3 % der CRS-Ereignisse eingesetzt.

Neurologische Toxizitäten, einschließlich ICANS

In der Studie MajesTEC-1 (N = 165) wurden bei 15 % der Patienten, die TECVAYLI erhielten, neurologische Toxizitätsereignisse gemeldet. Die neurologischen Toxizitätsereignisse waren vom Grad 1 (8,5 %), Grad 2 (5,5 %) oder Grad 4 (< 1 %). Das am häufigsten berichtete neurologische Toxizitätsereignis waren Kopfschmerzen (8 %).

ICANS, einschließlich Grad 3 und höher, wurden in klinischen Studien und mit Erfahrung nach der Markteinführung berichtet. Die häufigsten klinischen Manifestationen der ICANS waren Verwirrtheitszustand, getrübter Bewusstseinszustand, Desorientierung, Dysgraphie, Aphasie, Apraxie und Schläfrigkeit. Der Beginn der neurologischen Toxizität kann gleichzeitig mit dem CRS, nach Abklingen des CRS oder ohne CRS auftreten. Die beobachtete Zeit bis zum Auftreten des ICANS lag zwischen 0 und 21 Tagen nach der letzten Dosis.

Immunogenität

Patienten, die im Rahmen der MajesTEC-1 Studie mit einer subkutanen Teclistamab-Monotherapie behandelt wurden (N = 238), wurden mit einem Immunoassay auf Elektrochemilumineszenzbasis auf Antikörper gegen Teclistamab untersucht. Ein Patient (0,4 %) entwickelte neutralisierende Antikörper gegen Teclistamab mit niedrigem Titer.

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 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 Überdosierung

Anzeichen 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 Erhaltungsdosis 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 Erhaltungsdosis 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 7).

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse aus der Studie MajesTEC-1

	Alle Behandelten (N = 165)
Gesamtansprechrate (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n (%) 95 % KI (%)	104 (63,0 %) (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 DOR (Monate): Median (95 %-KI)	104 18,4 (14,9; NA)[1]
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate)	
Anzahl der Responder Median Bereich	104 1,2 (0,2; 5,5)
MRD-Negativitätsrate[2] bei allen behandelten Patienten, n (%) [N = 165]	44 (26,7 %)
95 %-KI (%)	(20,1 %; 34,1 %)

MRD-Negativitätsrate[2,3] bei Patienten mit CR oder sCR, n (%) [N = 65]	30 (46,2 %)
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 (*Proggressive 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).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

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 (das 0,05- bis 2,0-Fache der empfohlenen Dosis). Neunzig Prozent der Steady-State-Exposition wurde nach 12 wöchentlichen Erhaltungsdosen erreicht. Das mittlere Akkumulationsverhältnis zwischen der ersten und 13. wöchentlichen Erhaltungsdosis 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 AUC_{tau}.

C_{max}, C_{trough} und AUC_{tau} von Teclistamab sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Pharmakokinetische Parameter von Teclistamab für die 13. empfohlene wöchentliche Erhaltungsdosis (1,5 mg/kg) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom in MajesTEC-1

Pharmakokinetischer Parameter	Teclistamab Geometrischer Mittelwert (CV %)
C_{max} (µg/ml)	23,8 (55 %)
C_{trough} (µg/ml)	21,1 (63 %)
AUC_{tau} (µg·h/ml)	3 838 (57 %)

C_{max} = maximale Serumkonzentration von Teclistamab; C_{trough} = Serumkonzentration von Teclistamab vor der nächsten Dosis; CV = geometrischer Variationskoeffizient, AUC_{tau} = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über das wöchentliche Dosierungsintervall.

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 Erhaltungsdosis 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 Erhaltungsdosis ab. Der geometrische Mittelwert (CV %) der Clearance beträgt 0,472 l/Tag (64 %) bei der 13. wöchentlichen Erhaltungsdosis. Bei Patienten, die Teclistamab nach der 13. wöchentlichen Erhaltungsdosis 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 (basierend auf MajesTEC-1) 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./1,73 m^2 ≤ geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR) <90 ml/Min./1,73 m^2) oder eine mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (30 ml/Min./1,73 m^2 ≤ eGFR <60 ml/Min./1,73 m^2) 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 × obere Normgrenze (ULN) und beliebige Werte der Aspartataminotransferase (AST) oder Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN) die Pharmakokinetik von Teclistamab nicht signifikant beeinflussen. Es liegen keine Daten von Patienten mit mäßig und 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

Vorbereitete Spritze

Die vorbereiteten Spritzen sollen sofort angewendet werden. Wenn eine sofortige Anwendung nicht möglich ist, soll die vorbereitete Spritze nicht länger als 20 Stunden bei 2 °C - 8 °C oder Raumtemperatur (15 °C - 30 °C) gelagert werden. Bei Nichtgebrauch nach 20 Stunden entsorgen.

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 Erhaltungsdosis 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 9 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 9: 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	2,2	0,22	1
	40-44	2,5	0,25	1
	45-49	2,8	0,28	1
	50-59	3,3	0,33	1
	60-69	3,9	0,39	1
	70-79	4,5	0,45	1
	80-89	5,1	0,51	1
	90-99	5,7	0,57	1
	100-109	6,3	0,63	1
	110-119	6,9	0,69	1
	120-129	7,5	0,75	1
	130-139	8,1	0,81	1
	140-149	8,7	0,87	1
	150-160	9,3	0,93	1

- Bestimmen Sie anhand von Tabelle 10 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 10: 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	11	1,1	1
	40-44	13	1,3	1
	45-49	14	1,4	1
	50-59	16	1,6	1
	60-69	19	1,9	1
	70-79	22	2,2	1
	80-89	25	2,5	1
	90-99	28	2,8	1
	100-109	31	3,1	2
	110-119	34	3,4	2
	120-129	37	3,7	2
	130-139	40	4,0	2
	140-149	43	4,3	2
	150-160	47	4,7	2

- 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 Erhaltungsdosis unter Verwendung der Durchstechflasche TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabelle 11: Injektionsvolumen von TECVAYLI (90 mg/ml) für die Erhaltungsdosis (1,5 mg/kg)

	Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Anzahl der Durchstechflaschen (1 Durchstechflasche = 1,7 ml)
Erhaltungsdosis (1,5 mg/kg)	35-39	56	0,62	1
	40-44	63	0,70	1
	45-49	70	0,78	1
	50-59	82	0,91	1
	60-69	99	1,1	1
	70-79	108	1,2	1
	80-89	126	1,4	1
	90-99	144	1,6	1
	100-109	153	1,7	1
	110-119	171	1,9	2
	120-129	189	2,1	2
	130-139	198	2,2	2
	140-149	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

- 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, 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: 13. Juni 2024

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

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

---

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig