

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TECVAYLI 10 mg/ml solución inyectable

TECVAYLI 90 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TECVAYLI 10 mg/ml solución inyectable

Un vial de 3 ml contiene 30 mg de teclistamab (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml solución inyectable

Un vial de 1,7 ml contiene 153 mg de teclistamab (90 mg/ml).

Teclistamab es un anticuerpo biespecífico humanizado de inmunoglobulina G4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA) dirigido contra los receptores del antígeno de maduración de los linfocitos B (BCMA) y CD3, producido en una línea celular de mamífero (ovario de hámster chino [OHC]) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

La solución es de incolora a amarilla clara, con un pH de 5,2 y una osmolaridad de aproximadamente 296 mOsm/l (solución inyectable de 10 mg/ml), y de aproximadamente 357 mOsm/l (solución inyectable de 90 mg/ml).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TECVAYLI está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con TECVAYLI debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

TECVAYLI debe ser administrado por un profesional sanitario con personal médico adecuadamente formado y con el equipamiento médico apropiado para manejar reacciones graves, incluido el síndrome de liberación de citocinas (SLC) (ver sección 4.4).

Posología

Los medicamentos previos al tratamiento se deben administrar antes de cada dosis de TECVAYLI en la pauta de escalada de dosis (ver a continuación).

La pauta de escalada de dosis de TECVAYLI no se debe administrar a pacientes con infección activa (ver Tabla 3 y sección 4.4).

Pauta posológica recomendada

La pauta posológica recomendada de TECVAYLI se indica en la Tabla 1. Las dosis recomendadas de TECVAYLI son de 1,5 mg/kg semanales administradas mediante inyección subcutánea (SC), precedidas de escalada de dosis de 0,06 mg/kg y 0,3 mg/kg. En pacientes que presentan una respuesta completa o mejor durante un mínimo de 6 meses, se puede considerar una reducción en la frecuencia de dosis a 1,5 mg/kg SC cada dos semanas (ver sección 5.1).

El tratamiento con TECVAYLI se debe iniciar conforme a la pauta de escalada de dosis que figura en la Tabla 1 para reducir la incidencia y la gravedad del síndrome de liberación de citocinas. Debido al riesgo de síndrome de liberación de citocinas, se debe indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario y se deben monitorizar diariamente signos y síntomas durante las 48 horas posteriores a la administración de todas las dosis de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI (ver sección 4.4).

El incumplimiento de las dosis o de la pauta posológica recomendadas para el inicio del tratamiento o para el reinicio del tratamiento después de retrasos en la administración, podría dar lugar a un aumento de la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el mecanismo de acción, en particular con el síndrome de liberación de citocinas (ver sección 4.4).

Tabla 1: Pauta posológica de TECVAYLI

Pauta posológica	Día	Dosis^a	
Todos los pacientes			
Pauta de escalada de dosis^b	Día 1	Escalada de dosis 1	Dosis única de 0,06 mg/kg SC
	Día 3 ^c	Escalada de dosis 2	Dosis única de 0,3 mg/kg SC
	Día 5 ^d	Primera dosis de mantenimiento	Dosis única de 1,5 mg/kg SC
Pauta posológica semanal^b	Una semana después de la primera dosis de mantenimiento y semanalmente en lo sucesivo ^e	Siguientes dosis de mantenimiento	1,5 mg/kg SC una vez a la semana
Pacientes que tienen una respuesta completa o mejor durante un mínimo de 6 meses			
Pauta posológica quincenal (cada dos semanas)^b	Considerar reducir la frecuencia de dosis a 1,5 mg/kg SC cada dos semanas		

^a La dosis se basa en el peso corporal actual y se debe administrar por vía subcutánea.

^b Consulte en la Tabla 2 las recomendaciones para el reinicio del tratamiento con TECVAYLI después de retrasos en la administración.

^c La escalada de dosis 2 se puede administrar entre dos y siete días después de la escalada de dosis 1.

^d La primera dosis de mantenimiento se puede administrar entre dos y siete días después de la escalada de dosis 2. Esta es la primera dosis de tratamiento completa (1,5 mg/kg).

^e Dejar transcurrir un mínimo de cinco días entre las dosis de mantenimiento semanales.

Duración del tratamiento

Los pacientes deben ser tratados con TECVAYLI hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Medicamentos previos al tratamiento

Los siguientes medicamentos previos al tratamiento se deben administrar de 1 a 3 horas antes de cada dosis de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI (ver Tabla 1) para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citocinas (ver secciones 4.4 y 4.8).

- Corticosteroides (dexametasona 16 mg por vía oral o intravenosa)
- Antihistamínicos (difenhidramina 50 mg o equivalente por vía oral o intravenosa)
- Antipiréticos (paracetamol 650 a 1 000 mg o equivalente por vía oral o intravenosa)

También puede ser necesaria la administración de medicamentos previos al tratamiento antes de la administración de dosis posteriores de TECVAYLI en los siguientes pacientes:

- Pacientes que repiten dosis dentro de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI debido a retrasos en la administración (Tabla 2), o
- Pacientes que experimentaron SLC después de recibir la dosis anterior (Tabla 3).

Prevención de la reactivación del herpes zóster

Antes de iniciar el tratamiento con TECVAYLI, se debe considerar la posibilidad de administrar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus del herpes zóster conforme a las guías locales del centro.

Reinicio de la administración de TECVAYLI tras el retraso en la administración de dosis

En caso de retraso en la administración de una dosis de TECVAYLI, se debe reiniciar el tratamiento según las recomendaciones listadas en la Tabla 2 y reanudar TECVAYLI de acuerdo a la pauta posológica (ver Tabla 1). Los medicamentos previos al tratamiento se deben administrar tal y como se indica en la Tabla 2. Los pacientes se deben monitorizar en consecuencia (ver sección 4.2).

Tabla 2: Recomendaciones para el reinicio del tratamiento con TECVAYLI después de un retraso en la administración de dosis

Última dosis administrada	Duración del retraso desde la última dosis administrada	Acción
Escalada de dosis 1	Más de 7 días	Reiniciar la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI en la escalada de dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Escalada de dosis 2	Entre 8 y 28 días	Repetir la escalada de dosis 2 (0,3 mg/kg) ^a y continuar con la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI.
	Más de 28 días	Reiniciar la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI en la escalada de dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Cualquier dosis de mantenimiento	Entre 8 y 28 días	Continuar con TECVAYLI a la última dosis de mantenimiento y pauta posológica.
	Más de 28 días	Reiniciar la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI en la escalada de dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .

^a Los medicamentos previos al tratamiento se deben administrar antes de la dosis de TECVAYLI y los pacientes deben ser monitorizados en consecuencia.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento con TECVAYLI se debe iniciar con la pauta de escalada de dosis de la Tabla 1.

No se recomienda reducir las dosis de TECVAYLI.

Puede que sea necesario retrasar la dosis para manejar las toxicidades relacionadas con TECVAYLI (ver sección 4.4). Las recomendaciones sobre el reinicio del tratamiento con TECVAYLI después de un retraso en la administración figuran en la Tabla 2.

Las acciones recomendadas si se producen reacciones adversas tras la administración de TECVAYLI se indican en la Tabla 3.

Tabla 3: Acciones recomendadas si se producen reacciones adversas tras la administración de TECVAYLI

Reacciones adversas	Grado	Acciones
Síndrome de liberación de citocinas ^a (ver sección 4.4)	Grado 1 <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ≥ 38 °C^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de TECVAYLI hasta la resolución de la reacción adversa. • Ver Tabla 4 para el manejo del síndrome de liberación de citocinas. • Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TECVAYLI.
	Grado 2 <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ≥ 38 °C^b con: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión que responde a los líquidos y no requiere vasopresores, o • Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de bajo flujo^c o soplado Grado 3 (duración: menos de 48 horas) <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ≥ 38 °C^b con: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, o • Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo^c, mascarilla, mascarilla con reservorio o mascarilla de Venturi 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de TECVAYLI hasta la resolución de la reacción adversa. • Ver Tabla 4 para el manejo del síndrome de liberación de citocinas. • Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TECVAYLI. • Monitorizar diariamente al paciente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de TECVAYLI. Indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario durante la monitorización diaria.

	<p>Grado 3 (recurrente o duración: superior a 48 horas)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ con: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, o • Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo^c, mascarilla, mascarilla con reservorio o mascarilla de Venturi <p>Grado 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ con: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión que requiere múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina), o • Necesidad de oxígeno de presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], bipresión positiva en las vías respiratorias [BiPAP], intubación y ventilación mecánica) 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir definitivamente el tratamiento con TECVAYLI. • Ver Tabla 4 para el manejo del síndrome de liberación de citocinas.
--	--	---

Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés) ^d (ver sección 4.4)	Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de TECVAYLI hasta la resolución de la reacción adversa. • Ver Tabla 5 para el manejo del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras.
	Grado 2 Grado 3 (primera aparición)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de TECVAYLI hasta la resolución de la reacción adversa. • Ver Tabla 5 para el manejo del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras. • Monitorizar diariamente al paciente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de TECVAYLI. Indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario durante la monitorización diaria.
	Grado 3 (recurrente) Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir definitivamente el tratamiento con TECVAYLI. • Ver Tabla 5 para el manejo del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras.
Infecciones (ver sección 4.4)	Todos los grados	<ul style="list-style-type: none"> • No administrar la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI en pacientes con infección activa. La pauta de escalada de dosis de TECVAYLI se puede reanudar una vez resuelta la infección activa.
	Grado 3 Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender las dosis de mantenimiento siguientes con TECVAYLI (es decir, las dosis administradas después de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI) hasta que la infección mejore a grado 2 o inferior.
Toxicidades hematológicas (ver secciones 4.4 y 4.8)	Cifra absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de TECVAYLI hasta que la cifra absoluta de neutrófilos sea de $0,5 \times 10^9/l$ o superior.
	Neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de TECVAYLI hasta que la cifra absoluta de neutrófilos sea de $1,0 \times 10^9/l$ o superior y la fiebre se haya resuelto.

	Hemoglobina inferior a 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la administración de TECVAYLI hasta que el valor de hemoglobina sea de 8 g/dl o superior.
	Cifra de trombocitos inferior a 25 000/ μ l Cifra de trombocitos entre 25 000/ μ l y 50 000/ μ l con hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la administración de TECVAYLI hasta que la cifra de trombocitos sea de 25 000/μl o superior y no haya evidencia de hemorragia.
Otras reacciones adversas (ver sección 4.8) ^e	Grado 3 Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la administración de TECVAYLI hasta que la reacción adversa mejore a grado 2 o inferior.

^a Basado en la clasificación de la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) para el SLC (Lee et al 2019).

^b Atribuido al SLC. Puede que la fiebre no siempre esté presente de forma concomitante con la hipotensión o la hipoxia dado que ésta puede estar enmascarada por intervenciones tales como los antipiréticos o la terapia anticitocina (por ejemplo, tocilizumab o corticosteroides).

^c La cánula nasal de bajo flujo es ≤ 6 l/min y la cánula nasal de alto flujo es > 6 l/min.

^d Basado en la clasificación de la ASTCT para el ICANS.

^e Basado en los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI-CTCAE), versión 4.03.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No hay uso relevante de TECVAYLI en la población pediátrica para el tratamiento del mieloma múltiple.

Pacientes de edad avanzada (65 años de edad o más)

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Se recomienda no ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Se recomienda no ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2).

Forma de administración

TECVAYLI es solo para inyección subcutánea.

Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Los pacientes que reciben TECVAYLI pueden experimentar síndrome de liberación de citocinas, incluyendo reacciones potencialmente mortales o mortales.

Los signos y síntomas clínicos del SLC pueden incluir, entre otros, fiebre, hipoxia, escalofríos, hipotensión, taquicardia, cefalea y enzimas hepáticas aumentadas. Las complicaciones potencialmente mortales del SLC pueden incluir disfunción cardíaca, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, toxicidad neurológica, fallo renal y/o hepático y coagulación intravascular diseminada (CID).

El tratamiento con TECVAYLI se debe iniciar conforme a la pauta de escalada de dosis para reducir el riesgo de SLC. Los medicamentos previos al tratamiento (corticosteroides, antihistamínicos y antipiréticos) se deben administrar antes de cada dosis de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI para reducir el riesgo de SLC (ver sección 4.2).

A los siguientes pacientes se les debe indicar que permanezcan próximos a un centro sanitario y deben ser monitorizados a diario durante 48 horas:

- Si el paciente ha recibido cualquier dosis de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI (por SLC).
- Si el paciente ha recibido TECVAYLI después de un acontecimiento de SLC de grado 2 o superior.

A los pacientes que experimenten SLC después de su dosis anterior, se les debe administrar medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TECVAYLI.

Se debe aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica si se presentan signos o síntomas de aparición de SLC. Ante el primer signo de SLC, los pacientes deben ser inmediatamente evaluados por si necesitaran hospitalización. Se debe establecer tratamiento de soporte, tocilizumab y/o corticosteroides, en función de la gravedad como se indica en la Tabla 4 a continuación. El uso de factores de crecimiento mieloide, en particular el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) tiene el potencial de empeorar los síntomas de SLC y se deben evitar en presencia de SLC. El tratamiento con TECVAYLI se debe suspender hasta que el SLC se resuelva como se indica en la Tabla 3 (ver sección 4.2).

Manejo del síndrome de liberación de citocinas

El SLC se debe identificar en función del cuadro clínico. Los pacientes deben ser evaluados y tratados para otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión.

Si se sospecha de la presencia de SLC, el tratamiento con TECVAYLI se debe suspender hasta que la reacción adversa se resuelva (ver Tabla 3). El SLC se debe manejar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 4. Se debe administrar tratamiento de soporte para el SLC (incluyendo, entre otros, agentes antipiréticos, soporte con líquidos por vía intravenosa, vasopresores, oxigenoterapia, etc.) según corresponda. Se deben considerar pruebas analíticas para monitorizar la coagulación intravascular diseminada (CID), los parámetros hematológicos, así como la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática.

Tabla 4: Recomendaciones para el manejo del síndrome de liberación de citocinas con tocilizumab y corticosteroides

Grado^c	Síntomas presentes	Tocilizumab^a	Corticosteroides^b
Grado 1	Temperatura ≥ 38 °C ^c	Se puede considerar	No aplica
Grado 2	Temperatura ≥ 38 °C ^c con: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión que responde a los líquidos y no requiere vasopresores, o • Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de bajo flujo^d o soplado 	<p>Administrar tocilizumab^b 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg).</p> <p>Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa o al aumento de la oxigenoterapia.</p> <p>Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; máximo total de 4 dosis.</p>	<p>Si no se observa mejoría durante las 24 horas tras comenzar tocilizumab, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día, o 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas.</p> <p>Seguir administrando corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente durante 3 días.</p>

Grado 3	Temperatura ≥ 38 °C ^c con: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, o • Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo^d, mascarilla, mascarilla con reservorio o mascarilla de Venturi 	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg). Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa o al aumento de la oxigenoterapia. Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Si no se observa mejoría, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día, o 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente durante 3 días.
Grado 4	Temperatura ≥ 38 °C ^c con: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión que requiere múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina), o • Necesidad de oxígeno de presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], bipresión positiva en las vías respiratorias [BiPAP], intubación y ventilación mecánica) 	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg). Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa o al aumento de la oxigenoterapia. Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Según lo indicado anteriormente, o administrar 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 3 días, según el criterio del médico. Si el paciente no mejora o empeora, considerar la posibilidad de administrar inmunosupresores alternativos ^b .

^a Consulte la ficha técnica de tocilizumab para mayor información.

^b Trate el SLC que no responde al tratamiento conforme a las guías locales.

^c Atribuido al SLC. Puede que la fiebre no siempre esté presente de forma concomitante con la hipotensión o la hipoxia dado que ésta puede estar enmascarada por intervenciones tales como los antipiréticos o la terapia anticitocina (por ejemplo, tocilizumab o corticosteroides).

^d La cánula nasal de bajo flujo es ≤ 6 l/min y la cánula nasal de alto flujo es > 6 l/min.

^e Basado en la clasificación de la ASTCT para el SLC (Lee et al 2019).

Toxicidades neurológicas, incluyendo ICANS (por sus siglas en inglés)

Tras el tratamiento con TECVAYLI se produjeron toxicidades neurológicas graves o potencialmente mortales, incluyendo el síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS).

Los pacientes se deben monitorizar por signos o síntomas de toxicidades neurológicas durante el tratamiento y deben recibir tratamiento inmediatamente.

Se debe aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica si se presentan signos o síntomas de toxicidad neurológica. Ante el primer signo de toxicidad neurológica, incluido el ICANS, los pacientes deben ser evaluados de inmediato y tratados en función de su gravedad. A los pacientes que experimenten ICANS de grado 2 o superior o una primera aparición de ICANS de grado 3 con la dosis

anterior de TECVAYLI, se les debe indicar que permanezcan próximos a un centro sanitario y se deben monitorizar diariamente signos y síntomas durante 48 horas.

En el caso de ICANS y otras toxicidades neurológicas, el tratamiento con TECVAYLI se debe interrumpir como se indica en la Tabla 3 (ver sección 4.2).

Debido a la posibilidad de ICANS, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria pesada durante la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI y durante las 48 horas después de completar la pauta de escalada de dosis, así como en caso de aparición de síntomas neurológicos nuevos (ver sección 4.7).

Manejo de las toxicidades neurológicas

Al primer signo de toxicidad neurológica, incluido el ICANS, se debe considerar la evaluación neurológica. Se deben descartar otras causas de los síntomas neurológicos. El tratamiento con TECVAYLI se debe suspender hasta que la reacción adversa se resuelva (ver Tabla 3). Se deben administrar cuidados intensivos y tratamiento de soporte en caso de toxicidades neurológicas graves o potencialmente mortales. El manejo general de la toxicidad neurológica (por ejemplo, ICANS con o sin SLC concomitante) se resume en la Tabla 5.

Tabla 5: Guías para el manejo del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS)

Grado	Síntomas presentes^a	SLC concomitante	Sin SLC concomitante
Grado 1	Puntuación ICE 7-9 ^b O, nivel de consciencia deprimido ^c : despierta espontáneamente.	Manejo del SLC según la Tabla 4.	Supervisar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, a criterio del médico.
		Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.	
Grado 2	Puntuación ICE 3-6 ^b O, nivel de consciencia deprimido ^c : despierta al sonido de la voz.	Administrar tocilizumab según la Tabla 4 para el manejo del SLC. Si el paciente no mejora después de iniciar el tratamiento con tocilizumab, administrar 10 mg de dexametasona ^d por vía intravenosa cada 6 horas, si no está recibiendo ya otros corticosteroides. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.	Administrar 10 mg de dexametasona ^d por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.
		Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para evaluación más a fondo si es necesario.	

Grado 3	<p>Puntuación ICE 0-2^b</p> <p>O, nivel de consciencia deprimido^c: despierta solo al estímulo táctil, o</p> <p>convulsiones^c, sean:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cualquier convulsión clínica, focal o generalizada que se resuelva rápidamente, o • episodios no convulsivos en el electroencefalograma (EEG) que se resuelven con intervención, o <p>elevación de la presión intracraneal: edema focal/local en la neuroimagen^c.</p>	<p>Administrar tocilizumab según la Tabla 4 para el manejo del SLC.</p> <p>Además, administrar 10 mg de dexametasona^d por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la dosis cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.</p>	<p>Administrar 10 mg de dexametasona^d por vía intravenosa cada 6 horas.</p> <p>Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.</p>
		<p>Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para una evaluación más a fondo si es necesario.</p>	

Grado 4	<p>Puntuación ICE 0^b</p> <p>O, nivel de consciencia deprimido:</p> <ul style="list-style-type: none"> que el paciente no se puede despertar o necesita estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertar, o estupor o coma, o <p>convulsiones^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> convulsión prolongada potencialmente mortal (> 5 minutos), o convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin retorno entremedias al valor inicial, o <p>manifestaciones motoras^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia, o <p>elevación de la presión intracraneal/edema cerebral^c con signos/síntomas tales como:</p> <ul style="list-style-type: none"> edema cerebral difuso en la neuroimagen, o postura de descerebración o decorticación, o parálisis del nervio craneal VI, o papiledema, o triada de Cushing. 	<p>Administrar tocilizumab según la Tabla 4 para el manejo del SLC.</p> <p>Según lo indicado anteriormente, o considerar la administración de 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día con la primera dosis de tocilizumab, y continuar con 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 2 o más días.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para una evaluación más a fondo si es necesario. En caso de elevación de la presión intracraneal/edema cerebral, consultar las directrices de la institución para manejo.</p>	<p>Según lo indicado anteriormente, o considerar la administración de 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 3 días; si el paciente mejora, manejar según lo indicado anteriormente.</p>
---------	---	--	--

^a El manejo viene determinado por el acontecimiento más grave, no atribuible a ninguna otra causa.

^b Si el paciente se puede despertar y se le puede realizar una evaluación de la encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE), evaluar: **Orientación** (conoce el año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos); **Denominación** (nombra 3 objetos, p. ej., señalar el reloj, un bolígrafo, un botón = 3 puntos); **Seguimiento de órdenes** (por ejemplo, «muéstrame 2 dedos» o «cierre los ojos y saque la lengua» = 1 punto); **Escritura** (capacidad para redactar una oración normal) = 1 punto; y **Atención** (contar hacia atrás desde 100 de diez en diez = 1 punto). Si el paciente no se puede despertar y no se le puede realizar la evaluación ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos.

^c No atribuible a ninguna otra causa.

^d Todas las referencias a la administración de dexametasona son dexametasona o equivalente.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con TECVAYLI (ver sección 4.8). Durante el tratamiento con TECVAYLI se produjeron infecciones víricas nuevas o reactivadas. También se ha producido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con TECVAYLI.

Los pacientes se deben monitorizar por signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con TECVAYLI y deben recibir el tratamiento adecuado. Los antibióticos profilácticos se deben administrar conforme a las guías locales del centro.

La pauta de escalada de dosis de TECVAYLI no se debe administrar a pacientes con infección activa. Para las dosis posteriores, se debe interrumpir el uso de TECVAYLI como se indica en la Tabla 3 (ver sección 4.2).

Reactivación del virus de la hepatitis B

Los pacientes tratados con medicamentos dirigidos contra los linfocitos B pueden experimentar una reactivación del virus de la hepatitis B, y en algunos casos, puede derivar en hepatitis fulminante, fallo hepático y muerte.

Los pacientes con evidencia de serología positiva para el VHB deben ser monitorizados para detectar signos clínicos y de laboratorio de la reactivación del VHB mientras reciben tratamiento con TECVAYLI y, al menos, durante los seis meses posteriores a la finalización del tratamiento con TECVAYLI.

En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB mientras reciben tratamiento con TECVAYLI, se debe interrumpir el tratamiento con TECVAYLI como se indica en la Tabla 3 y manejar conforme a las guías locales del centro (ver sección 4.2).

Hipogammaglobulinemia

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes tratados con TECVAYLI (ver sección 4.8).

Es necesario monitorizar los niveles de inmunoglobulina durante el tratamiento con TECVAYLI. Se administró tratamiento con inmunoglobulina por vía intravenosa o subcutánea para tratar la hipogammaglobulinemia en el 39 % de los pacientes. Los pacientes deben recibir tratamiento de acuerdo con las guías locales del centro, incluyendo las precauciones contra infecciones, la profilaxis antibiótica o antiviral, y la administración de terapia de reemplazo de inmunoglobulinas.

Vacunas

La respuesta inmunitaria a las vacunas se puede ver reducida debido al tratamiento con TECVAYLI.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos durante o después del tratamiento con TECVAYLI. No se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos durante al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento y al menos 4 semanas después del tratamiento.

Neutropenia

Se ha notificado neutropenia y neutropenia febril en pacientes tratados con TECVAYLI (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar el hemograma completo al inicio y periódicamente durante el tratamiento. Se debe proporcionar tratamiento de soporte conforme a las guías locales del centro.

Los pacientes con neutropenia deben ser monitorizados para detectar signos de infección.

El tratamiento con TECVAYLI se debe interrumpir según se indica en la Tabla 3 (ver sección 4.2).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con TECVAYLI.

La liberación inicial de citocinas asociada con el inicio del tratamiento con TECVAYLI podría suprimir las enzimas CYP450. Se espera que el mayor riesgo de interacción se produzca a partir del inicio de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI y hasta 7 días después de la administración de la primera dosis de mantenimiento o durante un acontecimiento de SLC. Durante este periodo de tiempo, se debe monitorizar la toxicidad o las concentraciones de medicamentos (por ejemplo, ciclosporina) en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho. La dosis del medicamento concomitante se debe ajustar según sea necesario.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en varones y mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con TECVAYLI se debe preguntar a las mujeres en edad fértil si están embarazadas.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y los cinco meses posteriores a la administración de la última dosis de TECVAYLI. En los ensayos clínicos, los pacientes varones con una pareja femenina en edad fértil utilizaron métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los tres meses posteriores a la administración de la última dosis de teclistamab.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de teclistamab en mujeres embarazadas ni datos de estudios realizados en animales para evaluar el riesgo de teclistamab en el embarazo. Se sabe que la IgG humana atraviesa la placenta después del primer trimestre de embarazo. Por lo tanto, teclistamab, un anticuerpo humanizado basado en IgG4, tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda utilizar TECVAYLI en mujeres embarazadas. TECVAYLI está asociado a hipogammaglobulinemia, por lo que se debe considerar la posibilidad de evaluar los niveles de inmunoglobulina en los recién nacidos de madres tratadas con TECVAYLI.

Lactancia

Se desconoce si teclistamab se excreta en la leche humana o animal, si afecta a los lactantes o si afecta a la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves de TECVAYLI en los lactantes, se debe aconsejar a las pacientes que no den el pecho durante el tratamiento con TECVAYLI ni durante al menos cinco meses después de recibir la última dosis.

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de teclistamab sobre la fertilidad. No se han evaluado los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en estudios realizados en animales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TECVAYLI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Debido a la posibilidad de ICANS, los pacientes tratados con TECVAYLI corren el riesgo de sufrir una depresión del nivel de consciencia (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser instruidos en evitar conducir y utilizar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante la administración de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI y durante las 48 horas posteriores a completar la pauta de escalada de dosis, así como en caso de aparición de síntomas neurológicos nuevos (Tabla 1) (ver sección 4.2 y sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas de cualquier grado más frecuentes en los pacientes fueron hipogammaglobulinemia (75 %), síndrome de liberación de citocinas (72 %), neutropenia (71 %), anemia (55 %), dolor musculoesquelético (52 %), fatiga (41 %), trombocitopenia (40 %), reacción en la zona de inyección (38 %), infección de las vías respiratorias altas (37 %), linfopenia (35 %), diarrea (28 %), neumonía (28 %), náuseas (27 %), fiebre (27 %), cefalea (24 %), tos (24 %), estreñimiento (21 %) y dolor (21 %).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 65 % de los pacientes tratados con TECVAYLI, incluyendo neumonía (16 %), COVID-19 (15 %), síndrome de liberación de citocinas (8 %), sepsis (7 %), fiebre (5 %), dolor musculoesquelético (5 %), lesión renal aguda (4,8 %), diarrea (3,0 %), celulitis (2,4 %), hipoxia (2,4 %), neutropenia febril (2,4 %) y encefalopatía (2,4 %).

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad de TECVAYLI se evaluaron en el ensayo MajesTEC-1, el cual incluía a 165 pacientes adultos con mieloma múltiple que recibieron la pauta posológica recomendada de TECVAYLI en monoterapia. La mediana de la duración del tratamiento con TECVAYLI fue de 8,5 (rango: 0,2 a 24,4) meses.

La Tabla 6 resume las reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con TECVAYLI. Los datos de seguridad de TECVAYLI fueron también evaluados en toda la población tratada (N=302) sin identificar ninguna reacción adversa adicional.

A continuación se citan las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con TECVAYLI en el MajesTEC-1 a la dosis recomendada para su uso en monoterapia

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia (Todos los grados)	N = 165	
			n (%)	
			Cualquier grado	Grado 3 o 4
Infecciones e infestaciones	Neumonía ¹	Muy frecuente	46 (28 %)	32 (19 %)
	Sepsis ²	Frecuente	13 (7,9 %)	11 (6,7 %)
	COVID-19 ³	Muy frecuente	30 (18 %)	20 (12 %)
	Infección de las vías respiratorias altas ⁴	Muy frecuente	61 (37 %)	4 (2,4 %)
	Celulitis	Frecuente	7 (4,2 %)	5 (3,0 %)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Muy frecuente	117 (71 %)	106 (64 %)
	Neutropenia febril	Frecuente	6 (3,6 %)	5 (3,0 %)
	Trombocitopenia	Muy frecuente	66 (40 %)	35 (21 %)
	Linfopenia	Muy frecuente	57 (35 %)	54 (33 %)
	Anemia ⁵	Muy frecuente	90 (55 %)	61 (37 %)
	Leucopenia	Muy frecuente	29 (18 %)	12 (7,3 %)
	Hipofibrinogenemia	Frecuente	16 (9,7 %)	2 (1,2 %)
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de liberación de citocinas	Muy frecuente	119 (72 %)	1 (0,6 %)
	Hipogammaglobulinemia ⁶	Muy frecuente	123 (75 %)	3 (1,8 %)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperamilasemia	Frecuente	6 (3,6 %)	4 (2,4 %)
	Hiperpotasemia	Frecuente	8 (4,8 %)	2 (1,2 %)
	Hipercalcemia	Muy frecuente	19 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hiponatremia	Frecuente	13 (7,9 %)	8 (4,8 %)
	Hipopotasemia	Muy frecuente	23 (14 %)	8 (4,8 %)
	Hipocalcemia	Frecuente	12 (7,3 %)	0
	Hipofosfatemia	Muy frecuente	20 (12 %)	10 (6,1 %)
	Hipoalbuminemia	Frecuente	4 (2,4 %)	1 (0,6 %)
	Hipomagnesemia	Muy frecuente	22 (13 %)	0
	Apetito disminuido	Muy frecuente	20 (12 %)	1 (0,6 %)
Trastornos del sistema nervioso	Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras	Frecuente	5 (3,0 %)	0
	Encefalopatía ⁷	Frecuente	16 (9,7 %)	0
	Neuropatía periférica ⁸	Muy frecuente	26 (16 %)	1 (0,6 %)
	Cefalea	Muy frecuente	39 (24 %)	1 (0,6 %)
Trastornos vasculares	Hemorragia ⁹	Muy frecuente	20 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hipertensión ¹⁰	Muy frecuente	21 (13 %)	9 (5,5 %)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipoxia	Frecuente	16 (9,7 %)	6 (3,6 %)
	Disnea ¹¹	Muy frecuente	22 (13 %)	3 (1,8 %)
	Tos ¹²	Muy frecuente	39 (24 %)	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	47 (28 %)	6 (3,6 %)
	Vómitos	Muy frecuente	21 (13 %)	1 (0,6 %)
	Náuseas	Muy frecuente	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Estreñimiento	Muy frecuente	34 (21 %)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ¹³	Muy frecuente	85 (52 %)	14 (8,5 %)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Muy frecuente	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Reacción en la zona de inyección ¹⁴	Muy frecuente	62 (38 %)	1 (0,6 %)
	Dolor ¹⁵	Muy frecuente	34 (21 %)	3 (1,8 %)
	Edema ¹⁶	Muy frecuente	23 (14 %)	0
	Fatiga ¹⁷	Muy frecuente	67 (41 %)	5 (3,0 %)

Exploraciones complementarias	Elevación de la creatinina en sangre	Frecuente	9 (5,5 %)	0
	Elevación de las transaminasas ¹⁸	Frecuente	16 (9,7 %)	4 (2,4 %)
	Elevación de la lipasa	Frecuente	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)
	Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre	Muy frecuente	18 (11 %)	3 (1,8 %)
	Elevación de la gamma-glutamyl transferasa	Frecuente	16 (9,7 %)	5 (3,0 %)
	Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado	Frecuente	13 (7,9 %)	2 (1,2 %)
	Razón normalizada internacional aumentada	Frecuente	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)

Los acontecimientos adversos se codifican utilizando la versión 24.0 de MedDRA.

Nota: los datos obtenidos incluyen el diagnóstico de SLC e ICANS; se excluyen los síntomas de SLC o ICANS.

- ¹ Neumonía incluye neumonía por enterobacterias, infección de las vías respiratorias bajas, infección vírica de las vías respiratorias bajas, neumonía por metaneumovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii, neumonía, neumonía adenovírica, neumonía bacteriana, neumonía por klebsiella, neumonía por moraxella, neumonía neumocócica, neumonía por pseudomonas, neumonía por virus sincitial respiratorio, neumonía estafilocócica y neumonía vírica.
- ² Sepsis incluye bacteriemia, sepsis meningocócica, sepsis neutropénica, bacteriemia por Pseudomonas, sepsis por Pseudomonas, sepsis y bacteriemia por estafilococos.
- ³ COVID-19 incluye COVID-19 asintomático y COVID-19.
- ⁴ Infección de las vías respiratoria altas incluye bronquitis, nasofaringitis, faringitis, infección de las vías respiratorias, infección bacteriana de las vías respiratorias, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, traqueitis, infección de las vías respiratorias altas e infección vírica de las vías respiratorias altas.
- ⁵ Anemia incluye anemia, ferropenia y anemia ferropénica.
- ⁶ Hipogammaglobulinemia incluye a los pacientes con acontecimientos adversos de hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, disminución de las inmunoglobulinas y/o pacientes con niveles analíticos de IgG por debajo de 500 mg/dl tras el tratamiento con teclistamab.
- ⁷ Encefalopatía incluye estado de confusión, nivel de consciencia deprimido, letargo, deterioro de la memoria y somnolencia.
- ⁸ Neuropatía periférica incluye disestesia, hipoestesia, hipoestesia oral, neuralgia, parestesia, parestesia oral, neuropatía sensitiva periférica y ciática.
- ⁹ Hemorragia incluye hemorragia conjuntival, epistaxis, hematoma, hematuria, hemoperitoneo, hemorragia hemorroidal, hemorragia digestiva baja, melena, hemorragia de la boca y hematoma subdural.
- ¹⁰ Hipertensión incluye hipertensión esencial e hipertensión.
- ¹¹ Disnea incluye fallo respiratorio agudo, disnea y disnea de esfuerzo.
- ¹² Tos incluye tos alérgica, tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias altas.
- ¹³ Dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor en las extremidades.
- ¹⁴ Reacción en la zona de inyección incluye cardenales en la zona de inyección, celulitis en la zona de inyección, molestias en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, hematoma en la zona de inyección, induración de la zona de inyección, inflamación en la zona de inyección, edema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección e hinchazón en la zona de inyección.
- ¹⁵ Dolor incluye dolor de oído, dolor en el costado, dolor en la ingle, dolor torácico no cardíaco, dolor orofaríngeo, dolor, dolor de mandíbula, dolor de dientes y dolor tumoral.
- ¹⁶ Edema incluye edema facial, hipervolemia, edema periférico e hinchazón periférica.
- ¹⁷ Fatiga incluye astenia, fatiga y malestar general.
- ¹⁸ Elevación de las transaminasas incluye elevación de la alanina aminotransferasa y elevación de la aspartato aminotransferasa.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Síndrome de liberación de citocinas

En el MajesTEC-1 (N = 165), se notificó SLC en el 72 % de los pacientes tras el tratamiento con TECVAYLI. Un tercio (33 %) de los pacientes experimentaron más de un acontecimiento de SLC. La mayoría de los pacientes experimentaron SLC después de recibir la escalada de dosis 1 (44 %), la escalada de dosis 2 (35 %) o la dosis inicial de mantenimiento (24 %). En menos del 3 % de los

pacientes el SLC se presentó por primera vez tras recibir las siguientes dosis de TECVAYLI. Los acontecimientos de SLC fueron de grado 1 (50 %), de grado 2 (21 %) o de grado 3 (0,6 %). La mediana de tiempo hasta la aparición del SLC fue de 2 (rango: 1 a 6) días después de la dosis más reciente, con una mediana de duración de 2 (rango: 1 a 9) días.

Los signos y síntomas más frecuentes asociados al SLC fueron fiebre (72 %), hipoxia (13 %), escalofríos (12 %), hipotensión (12 %), taquicardia sinusal (7 %), cefalea (7 %) y elevación de las enzimas hepáticas (elevación de la aspartato aminotransferasa y de la alanina aminotransferasa) (3,6 % cada una).

En el MajesTEC-1, se utilizaron tocilizumab, corticosteroides y tocilizumab en combinación con corticosteroides para tratar el SLC en el 32 %, el 11 % y el 3 % de los casos de SLC, respectivamente.

Toxicidades neurológicas, incluyendo ICANS

En el MajesTEC-1 (N = 165), se notificaron acontecimientos de toxicidad neurológica en el 15 % de los pacientes tratados con TECVAYLI. Los acontecimientos de toxicidad neurológica fueron de grado 1 (8,5 %), de grado 2 (5,5 %) o de grado 4 (< 1 %). El acontecimiento de toxicidad neurológica notificado con mayor frecuencia fue la cefalea (8 %).

Se notificaron ICANS, incluyendo de grado 3 y superior, en los ensayos clínicos y con la experiencia postcomercialización. Las manifestaciones clínicas más frecuentes del ICANS fueron estado de confusión, nivel de consciencia disminuido, desorientación, disgrafía, afasia, apraxia y somnolencia. La aparición de toxicidad neurológica puede ser concomitante con el SLC, después de su resolución o en ausencia de SLC. El tiempo observado hasta la aparición del ICANS osciló de 0 a 21 días después de la administración de la dosis más reciente.

Inmunogenicidad

Los pacientes tratados con teclistamab en monoterapia por vía subcutánea (N = 238) en el MajesTEC-1 fueron evaluados para detectar anticuerpos frente a teclistamab mediante técnicas de inmunoensayo basadas en electroquimioluminiscencia. Un sujeto (0,4 %) desarrolló anticuerpos neutralizantes frente a teclistamab de bajo valor cuantitativo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de teclistamab. En estudios clínicos, se han administrado dosis de hasta 6 mg/kg.

Tratamiento

En caso de sobredosis, se debe monitorizar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros anticuerpos monoclonales y conjugados de fármacos de anticuerpos, código ATC: L01FX24

Mecanismo de acción

Teclistamab es un anticuerpo biespecífico IgG4-PAA de tamaño completo que se dirige al receptor de CD3 expresado en la superficie de los linfocitos T y al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), que se expresa en la superficie de las células malignas de mieloma múltiple del linaje B, así como en los linfocitos B en fase avanzada y en las células plasmáticas. Gracias a sus puntos de unión dobles, teclistamab es capaz de atraer a los linfocitos T CD3⁺ a la proximidad de las células BCMA⁺, lo que provoca la activación de los linfocitos T y la subsiguiente lisis y muerte de las células BCMA⁺, que está mediada por la perforina secretada y varias granzimas almacenadas en las vesículas secretoras de los linfocitos T citotóxicos. Este efecto se produce sin tener en cuenta la especificidad de los receptores de los linfocitos T o sin dependencia de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase I en la superficie de las células que presentan el antígeno.

Efectos farmacodinámicos

Durante el primer mes de tratamiento, se observó la activación de los linfocitos T, la redistribución de los linfocitos T, la reducción de los linfocitos B y la inducción de las citocinas séricas.

Durante un mes de tratamiento con teclistamab, la mayoría de los pacientes que respondieron experimentaron una reducción del BCMA soluble y se observó una mayor reducción del BCMA soluble en los sujetos con respuestas más profundas a teclistamab.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de TECVAYLI en monoterapia se evaluó en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario en un ensayo de fase 1/2, de un solo grupo, abierto y multicéntrico (MajesTEC-1). El ensayo incluía a pacientes que habían recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38. Se excluyeron del estudio pacientes que habían sufrido un ictus o convulsiones durante los últimos 6 meses y a los pacientes con una puntuación del estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (EF ECOG) ≥ 2 , leucemia de células plasmáticas, afectación activa conocida del SNC o signos clínicos de afectación meníngea de mieloma múltiple, o antecedentes activos o documentados de enfermedad autoinmune con excepción de vitíligo, diabetes tipo 1 y tiroiditis autoinmune previa.

Los pacientes recibieron escaladas de dosis iniciales de 0,06 mg/kg y 0,3 mg/kg de TECVAYLI administradas por vía subcutánea, seguidas de la dosis de mantenimiento de TECVAYLI de 1,5 mg/kg administrada por vía subcutánea una vez por semana, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que presentaron una respuesta completa (RC) o mejor durante un mínimo de 6 meses fueron candidatos a reducir la frecuencia de dosis a 1,5 mg/kg por vía subcutánea cada dos semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver sección 4.2). La mediana de la duración entre la escalada de dosis 1 y la escalada de dosis 2 fue de 2,9 (rango: 2-7) días. La mediana de la duración entre la escalada de dosis 2 y la dosis de mantenimiento inicial fue de 3,1 (rango: 2-9) días. Los pacientes fueron hospitalizados para su monitorización durante al menos 48 horas después de la administración de cada dosis de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI.

La población de eficacia constaba de 165 pacientes. La mediana de la edad era de 64 (rango: 33-84) años con un 15 % de sujetos de ≥ 75 años de edad; el 58 % eran varones; el 81 % eran blancos, el 13 % eran negros, el 2 % eran asiáticos. A la inclusión en el estudio, el 52 % de los pacientes presentaban estadio I, el 35 % estadio II y el 12 % estadio III, conforme al Sistema Internacional de

Estadificación (ISS). El 26 % de los pacientes presentaban citogenética de alto riesgo (presencia de del(17p), t(4;14) o t(14;16)). El 17 % de los pacientes presentaban plasmocitomas extramedulares.

La mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico inicial del mieloma múltiple y la inclusión fue de 6 (rango: 0,8-22,7) años. La mediana del número de tratamientos previos era 5 (rango: 2-14), con un 23 % de pacientes que habían recibido 3 tratamientos anteriores. El 82 % de los pacientes habían recibido un trasplante autólogo de células madre, y el 4,8 % de los pacientes habían recibido un trasplante alogénico previo. El 78 % de los pacientes eran triple refractarios (refractarios a inhibidor de proteasoma, a agente inmunomodulador y a anticuerpo monoclonal anti-CD38).

Los resultados de la eficacia se basaron en la tasa de respuesta global, según lo determinado por la evaluación del Comité de Revisión Independiente utilizando los criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG) de 2016 (ver Tabla 7).

Tabla 7: Resultados de eficacia del MajesTEC-1

	Todos los pacientes tratados (N = 165)
Tasa de respuesta global (TRG: RCe, RC, MBRP, RP) n (%)	104 (63,0 %)
IC del 95 % (%)	(55,2 %; 70,4 %)
Respuesta completa estricta (RCe)	54 (32,7 %)
Respuesta completa (RC)	11 (6,7 %)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	32 (19,4 %)
Respuesta parcial (RP)	7 (4,2 %)
Duración de la respuesta (DR) (meses)	
Número de pacientes que respondieron al tratamiento DR (meses): Mediana (IC del 95 %)	104 18,4 (14,9; NE) ¹
Tiempo hasta la primera respuesta (meses)	
Número de pacientes que respondieron al tratamiento Mediana Rango	104 1,2 (0,2; 5,5)
Tasa de negatividad de la EMR² en todos los pacientes tratados, n (%) [N = 165]	44 (26,7 %)
IC del 95 % (%)	(20,1 %; 34,1 %)
Tasa de negatividad de la EMR^{2,3} en pacientes que logran RC o RCe, n (%) [N = 65]	30 (46,2 %)
IC del 95 % (%)	(33,7 %; 59,0 %)

¹ NE= No estimable

² Tasa de negatividad de la EMR se define como la proporción de participantes que alcanzaron EMR negativa (a 10^{-5}) en cualquier momento después de la dosis inicial y antes de la progresión de la enfermedad (PE) o del tratamiento posterior contra el mieloma.

³ Solo se tienen en cuenta las evaluaciones de la EMR (umbral de prueba de 10^{-5}) durante los 3 meses de la consecución de la RC/RCe hasta la muerte/progresión/tratamiento posterior (exclusivo).

La mediana de seguimiento después del cambio de pauta posológica fue de 12,6 meses (rango: 1,0 a 24,7) en pacientes que cambiaron a 1,5 mg/kg por vía subcutánea cada dos semanas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos con TECVAYLI en todos los grupos de la población pediátrica en mieloma múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Teclistamab mostró una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis tras la administración subcutánea en un rango de dosis de 0,08 mg/kg a 3 mg/kg (0,05 a 2,0 veces la dosis recomendada). El noventa por ciento de la exposición en el estado estacionario se logró después de 12 dosis semanales de mantenimiento. El índice de acumulación medio entre la primera y la 13ª dosis semanal de mantenimiento de teclistamab de 1,5 mg/kg fue de 4,2 veces para la $C_{m\acute{a}x}$, 4,1 veces para la $C_{v\grave{a}l\grave{a}e}$ y 5,3 veces para AUC_{τ} .

La $C_{m\acute{a}x}$, $C_{v\grave{a}l\grave{a}e}$ y AUC_{τ} de teclistamab se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Parámetros farmacocinéticos de teclistamab para la 13ª dosis semanal de mantenimiento recomendada (1,5 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario en MajesTEC-1

Parámetros farmacocinéticos	Teclistamab Media Geométrica (%CV)
$C_{m\acute{a}x}$ (µg/ml)	23,8 (55%)
$C_{v\grave{a}l\grave{a}e}$ (µg/mL)	21,1 (63%)
AUC_{τ} (µg·h/ml)	3.838 (57%)
$C_{m\acute{a}x}$ =Concentración sérica máxima observada de teclistamab; $C_{v\grave{a}l\grave{a}e}$ = Concentración sérica observada de teclistamab antes de la siguiente dosis; CV= coeficiente de variación geométrico; AUC_{τ} = Área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo durante el intervalo de administración semanal.	

Absorción

La biodisponibilidad media de teclisitamab fue del 72% cuando se administró por vía subcutánea. La mediana (rango) de $T_{m\acute{a}x}$ de teclistamab después de la primera y 13ª dosis de mantenimiento semanal fue de 139 (19 a 168) horas y 72 (24 a 168) horas, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución medio fue de 5,63 l (coeficiente de variación (CV) 29%).

Excreción

El aclaramiento de teclistamab disminuye con el tiempo, con una reducción máxima media (%CV) desde el inicio hasta la 13ª dosis de mantenimiento semanal del 40,8% (56%). La media geométrica (%CV) del aclaramiento es de 0,472 l/día (64%) en la 13ª dosis de mantenimiento semanal. En los pacientes que interrumpen el tratamiento con teclistamab después de la 13ª dosis de mantenimiento semanal se espera observar una reducción de la concentración de teclistamab con respecto a la $C_{m\acute{a}x}$ del 50% con una mediana (percentil 5 a 95) de tiempo de 15 (7 a 33) días después del $T_{m\acute{a}x}$, y una reducción de la concentración de teclistamab con respecto a la $C_{m\acute{a}x}$ del 97% con una mediana de tiempo de 69 (32 a 163) días después del $T_{m\acute{a}x}$.

El análisis de la farmacocinética poblacional (basado en el MajesTEC-1) demostró que el BCMA soluble no afectaba a las concentraciones séricas de teclistamab.

Poblaciones especiales

No se ha investigado la farmacocinética de TECVAYLI en pacientes pediátricos de 17 años de edad y menos.

Los resultados de los análisis de la farmacocinética poblacional indican que la edad (24 a 84 años de edad) y el sexo no influyeron en la farmacocinética de teclistamab.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de TECVAYLI en pacientes con insuficiencia renal.

Los resultados de los análisis de la farmacocinética poblacional indican que la insuficiencia renal leve ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o la insuficiencia renal moderada ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ TFGe $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) no influyeron significativamente en la farmacocinética de teclistamab. Se dispone de datos limitados de pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de TECVAYLI en pacientes con insuficiencia hepática.

Los resultados de los análisis de farmacocinética poblacional indican que la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > 1 a $1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) o bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN) no influyó significativamente en la farmacocinética de teclistamab. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico o genotóxico de teclistamab.

Toxicología reproductiva y fertilidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos de teclistamab en la reproducción y el desarrollo fetal. En el estudio de toxicidad a dosis repetidas durante 5 semanas en monos cynomolgus, no se observaron efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos con dosis de hasta 30 mg/kg/semana (aproximadamente 22 veces la dosis máxima recomendada en humanos, basada en la exposición del AUC) por vía intravenosa durante cinco semanas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sal disódica dihidratada EDTA
Ácido acético glacial
Polisorbato 20 (E432)
Acetato de sodio trihidrato
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

18 meses

Jeringa preparada

Las jeringas preparadas se deben administrar inmediatamente. Si no fuera posible una administración inmediata, el tiempo de conservación en uso de la jeringa preparada no debe ser superior a 20 horas a 2 °C – 8 °C o temperatura ambiente (15 °C – 30 °C). Desechar después de 20 horas si no se ha utilizado.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución inyectable de 3 ml en un vial de vidrio de tipo 1 con cierre elastomérico y precinto de aluminio con tapón desprendible que contiene 30 mg de teclistamab (10 mg/ml).

Envase de 1 vial.

Solución inyectable de 1,7 ml en un vial de vidrio de tipo 1 con cierre elastomérico y precinto de aluminio con tapón desprendible que contiene 153 mg de teclistamab (90 mg/ml).

Envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Es muy importante seguir estrictamente las instrucciones de preparación y administración proporcionadas en esta sección para reducir al mínimo posibles errores de dosificación con los viales de TECVAYLI 10 mg/ml y TECVAYLI 90 mg/ml.

TECVAYLI se debe administrar únicamente mediante inyección subcutánea. No administrar TECVAYLI por vía intravenosa.

TECVAYLI debe ser administrado por un profesional sanitario con personal médico adecuadamente formado y con el equipamiento médico apropiado para el manejo de reacciones graves, incluyendo el síndrome de liberación de citocinas (ver sección 4.4).

Los viales de TECVAYLI 10 mg/ml y TECVAYLI 90 mg/ml son de un solo uso.

No se deben combinar viales de TECVAYLI de diferentes concentraciones para obtener la dosis de mantenimiento.

Para preparar y administrar TECVAYLI se debe utilizar una técnica aséptica.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Preparación de TECVAYLI

- Verifique la dosis prescrita de cada inyección de TECVAYLI. Para reducir al mínimo los errores, utilice las siguientes tablas para preparar la inyección de TECVAYLI.

- Utilice la Tabla 9 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la escalada de dosis 1 utilizando el vial de TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabla 9: Volúmenes de inyección de TECVAYLI (10 mg/ml) para la escalada de dosis 1 (0,06 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de viales (1 vial = 3 ml)
	Escalada de dosis 1 (0,06 mg/kg)	35-39	2,2	0,22
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

- Utilice la Tabla 10 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la escalada de dosis 2 utilizando el vial de TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabla 10: Volúmenes de inyección de TECVAYLI (10 mg/ml) para la escalada de dosis 2 (0,3 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de viales (1 vial = 3 ml)
	Escalada de dosis 2 (0,3 mg/kg)	35-39	11	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

- Utilice la Tabla 11 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la dosis de mantenimiento utilizando el vial de TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabla 11: Volúmenes de inyección de TECVAYLI (90 mg/ml) para la dosis de mantenimiento (1,5 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de viales (1 vial = 1,7 ml)
Dosis de mantenimiento (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

- Saque el vial de TECVAYLI correspondiente del almacenamiento refrigerado (2 °C – 8 °C) y equilíbrelo a temperatura ambiente (15 °C – 30 °C), si es necesario, durante al menos 15 minutos. No caliente TECVAYLI de ninguna otra forma.
- Una vez equilibrado, dé vueltas suavemente al vial durante aproximadamente 10 segundos para mezclarlo. No agitar.
- Extraiga el volumen de inyección requerido de TECVAYLI del (de los) vial(es) en una jeringa de tamaño adecuado usando una aguja de transferencia.
 - Cada volumen de inyección no debe superar los 2,0 ml. Divida las dosis que requieran más de 2,0 ml de forma equitativa en varias jeringas.
- TECVAYLI es compatible con agujas de inyección de acero inoxidable y material de jeringas de polipropileno y policarbonato.
- Sustituya la aguja de transferencia por otra de tamaño adecuado para la inyección.
- Inspeccione TECVAYLI visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. No lo utilice si la solución está descolorida, o turbia, o si hay partículas extrañas.
 - La solución inyectable de TECVAYLI es de incolora a amarillo claro.

Administración de TECVAYLI

- Inyectar el volumen requerido de TECVAYLI en el tejido subcutáneo del abdomen (lugar de inyección preferido). Alternativamente, TECVAYLI se puede inyectar en el tejido subcutáneo en otros sitios (por ejemplo, en el muslo). Si se requieren varias inyecciones, los sitios de inyección de TECVAYLI deben estar separados por lo menos 2 cm.
- No inyectar en tatuajes o cicatrices o en zonas en las que la piel esté enrojecida, magullada, sensible, dura o no intacta.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23 de agosto 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) nº 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) deberá presentar el IPS cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC se debe asegurar que en cada Estado Miembro en donde se comercialice TECVAYLI, todos los pacientes/cuidadores que se espere usen teclistamab tengan acceso a/se les proporcione la Tarjeta de Información para el Paciente la cuál informará y explicará a los pacientes el riesgo de SLC y de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS. La Tarjeta de Información para el Paciente también incluirá un mensaje de advertencia destinado a los profesionales sanitarios que traten a los pacientes que estén recibiendo teclistamab.

La Tarjeta de Información para el Paciente contendrá los siguientes mensajes clave:

- Una descripción de los signos y síntomas clave del SLC y de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS
- Una descripción de cuándo se debe buscar atención urgente por parte del profesional médico o buscar ayuda de emergencia, si los signos y síntomas de SLC o de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS se presentan por sí mismos.
- Los datos de contacto del médico prescriptor

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con la finalidad de confirmar la eficacia y seguridad de Teclistamab indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento, el TAC debe presentar los resultados del estudio 64007957MMY3001, un estudio Fase 3 aleatorizado comparando Teclistamab en combinación con Daratumumab SC versus Daratumumab SC, Pomalidomida, y Dexametasona (DPd) o Daratumumab SC, Bortezomib, y Dexametasona (DVd) en participantes con Mieloma Múltiple en Recaída o Refractario	Marzo 2028
Con la finalidad de continuar caracterizando la duración de la respuesta y la seguridad a largo plazo en sujetos con mieloma múltiple que han sido tratados previamente con ≥ 3 líneas de tratamiento previas, incluyendo un agente inmunomodulador, un IP y un anticuerpo anti-CD38, el TAC debe presentar el informe final del estudio 64007957MMY1001, un estudio Fase 1/2, Primer estudio en humanos, Abierto, de Escalada de Dosis de Teclistamab, un Anticuerpo biespecífico humanizado BCMA x CD3, en sujetos con Mieloma Múltiple en Recaída o Refractario	Diciembre 2028

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TECVAYLI 10 mg/ml solución inyectable
teclistamab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 3 ml contiene 30 mg de teclistamab (10 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Sal disódica dihidratada EDTA, ácido acético glacial, polisorbato 20, acetato de sodio trihidrato, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial, 30 mg/3 ml
Dosis de escalado

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Solo para vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1675/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

TECVAYLI 10 mg/ml inyectable
teclistamab
teclistamab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 mg/3 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TECVAYLI 90 mg/ml solución inyectable
teclistamab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 1,7 ml contiene 153 mg de teclistamab (90 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Sal disódica dihidratada EDTA, ácido acético glacial, polisorbato 20, acetato de sodio trihidrato, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial, 153 mg/1,7 ml
Dosis de mantenimiento

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Solo para vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1675/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

TECVAYLI 90 mg/ml inyectable
teclistamab
teclistamab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

153 mg/1,7 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

TECVAYLI 10 mg/ml solución inyectable

TECVAYLI 90 mg/ml solución inyectable

teclistamab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es TECVAYLI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TECVAYLI
3. Cómo usar TECVAYLI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TECVAYLI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es TECVAYLI y para qué se utiliza

TECVAYLI es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo «teclistamab» y se utiliza para tratar a pacientes adultos con un tipo de cáncer de médula ósea denominado mieloma múltiple.

Se utiliza en pacientes que han recibido al menos otras tres clases de tratamiento que o bien no han funcionado o han dejado de funcionar.

Cómo actúa TECVAYLI

TECVAYLI es un anticuerpo, un tipo de proteína que ha sido diseñado para reconocer dianas específicas de su organismo y unirse a ellas. TECVAYLI se dirige al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), el cual se encuentra en las células cancerosas del mieloma múltiple, y al grupo de diferenciación 3 (CD3), el cual se encuentra en las llamadas células T de su sistema inmunológico. Este medicamento actúa uniéndose a estas células y agrupándolas, para que su sistema inmunitario pueda destruir las células cancerosas del mieloma múltiple.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TECVAYLI

No use TECVAYLI si es alérgico a teclistamab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si no está seguro de si usted es alérgico, hable con su médico o enfermero antes de usar TECVAYLI.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar TECVAYLI si ha tenido un accidente cerebrovascular o convulsiones en los últimos 6 meses.

TECVAYLI y las vacunas

Si se ha vacunado recientemente o se va a vacunar, consulte a su médico o enfermero antes de usar TECVAYLI.

No se le deben administrar vacunas elaboradas con organismos vivos desde cuatro semanas antes y hasta cuatro semanas después de ser tratado con TECVAYLI.

Pruebas y chequeos

Antes de empezar a usar TECVAYLI, su médico revisará sus hemogramas en busca de signos de infección. Si usted tiene cualquier infección, se le tratará antes de empezar TECVAYLI. Su médico también comprobará si está embarazada o en periodo de lactancia.

Durante el tratamiento con TECVAYLI, su médico supervisará sus efectos adversos. Su médico comprobará periódicamente sus hemogramas, ya que la cifra de células sanguíneas y otros componentes sanguíneos puede disminuir.

Esté atento a posibles efectos adversos graves.

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si experimenta cualquiera de los siguientes:

- Signos de una afección conocida como «síndrome de liberación de citocinas» (SLC). El síndrome de liberación de citocinas es una reacción inmunitaria grave con síntomas tales como fiebre, escalofríos, náuseas, cefalea, taquicardia, sensación de mareo y dificultad para respirar.
- Efectos sobre el sistema nervioso. Los síntomas incluyen sensación de confusión, sensación de estar menos alerta, somnoliento o tener dificultad para escribir y/o hablar. Algunos de éstos pueden ser signos de una reacción inmunitaria grave denominada «síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras» (ICANS, por sus siglas en inglés).
- Signos y síntomas de una infección.

Si observa alguno de los signos anteriores informe a su médico o enfermero.

Niños y adolescentes

No administrar TECVAYLI a niños o adolescentes menores de 18 años de edad, dado que se desconoce cómo este medicamento les puede afectar.

Otros medicamentos y TECVAYLI

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos que se pueden obtener sin receta y las plantas medicinales.

Embarazo y lactancia

Se desconoce si TECVAYLI afecta al futuro bebé o si pasa a la leche materna.

Embarazo - información para las mujeres

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de utilizar TECVAYLI.

Si se queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento, informe inmediatamente a su médico o enfermero.

Embarazo - información para los varones

Si su pareja se queda embarazada mientras usted está en tratamiento con este medicamento, informe inmediatamente a su médico.

Anticonceptivos - información para las mujeres que puedan quedarse embarazadas

Si usted se puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 5 meses siguientes tras la interrupción del tratamiento con TECVAYLI.

Anticonceptivos - información para los varones

Si su pareja se puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 3 meses siguientes tras la interrupción del tratamiento con TECVAYLI.

Lactancia

Usted y su médico decidirán si el beneficio de la lactancia es mayor que el riesgo para su bebé. Si usted y su médico deciden que deje de utilizar este medicamento, no debe dar el pecho durante los 5 meses siguientes a la interrupción del tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Algunas personas se pueden sentir cansadas, mareadas o confusas cuando usan TECVAYLI. No conduzca, utilice herramientas ni maneje maquinaria pesada ni realice actividades que puedan suponer un peligro para usted hasta al menos 48 horas después de recibir su tercera dosis de TECVAYLI, o según le indique su médico.

TECVAYLI contiene sodio

TECVAYLI contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo usar TECVAYLI

Cantidad administrada

Su médico determinará su dosis de TECVAYLI. La dosis dependerá de su peso corporal. Las dos primeras dosis serán más bajas.

TECVAYLI se administra de la siguiente manera:

- Se le administrarán 0,06 mg por cada kilo de peso corporal para su primera dosis.
- Se le administrarán 0,3 mg por cada kilo de peso corporal como su segunda dosis 2-7 días después.
- A continuación, recibirá una «dosis de mantenimiento» de 1,5 mg por cada kilo de peso corporal 2-7 días después de la segunda dosis.
- Posteriormente seguirá recibiendo una «dosis de mantenimiento» una vez a la semana mientras se beneficie del uso de TECVAYLI.

Si continúa beneficiándose de TECVAYLI después de 6 meses, su médico puede decidir administrarle una “dosis de mantenimiento” cada dos semanas.

Su médico supervisará sus efectos adversos después de cada una de las tres primeras dosis. Harán esto durante 2 días después de cada dosis.

Debe permanecer cerca de un centro sanitario después de las tres primeras dosis por si experimentara efectos adversos.

Cómo se administra el medicamento

TECVAYLI le será administrado por un médico o un enfermero en forma de inyección bajo su piel (inyección «subcutánea»). Se administra en la zona del estómago (abdomen) o en el muslo.

Otros medicamentos administrados durante el tratamiento con TECVAYLI

Se le administrarán medicamentos 1-3 horas antes de cada una de las tres primeras dosis de TECVAYLI, que ayudan a reducir la posibilidad de que se produzcan efectos adversos, tales como el síndrome de liberación de citocinas. Éstos pueden incluir:

- medicamentos para reducir el riesgo de una reacción alérgica (antihistamínicos)
- medicamentos para reducir el riesgo de inflamación (corticosteroides)
- medicamentos para reducir el riesgo de fiebre (como paracetamol)

Es posible que también se le administren estos medicamentos para dosis posteriores de TECVAYLI en función de los síntomas que presente.

También es posible que le administren medicamentos adicionales en función de los síntomas que presente o de su historia clínica.

Si se le administra más TECVAYLI del que debe

Este medicamento se lo administrará su médico o enfermero y es poco probable que se le administre una cantidad excesiva. En caso de que se le administre una cantidad excesiva (una sobredosis), su médico le examinará para ver si presenta efectos adversos.

Si olvidó su cita para la administración de TECVAYLI

Es muy importante acudir a todas sus citas. Si no acude a una cita, concierte otra lo antes posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Solicite atención médica de inmediato si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, que podrían ser graves e incluso mortales.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- reacción inmunitaria grave («síndrome de liberación de citocinas») que puede provocar fiebre, escalofríos, náuseas, cefalea, taquicardia, sensación de mareo y dificultad para respirar
- bajo nivel de anticuerpos llamados «inmunoglobulinas» en la sangre (hipogammaglobulinemia), lo que puede hacer más probable las infecciones
- niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos (neutropenia)
- infección, que puede incluir fiebre, escalofríos, tiritona, tos, dificultad para respirar, respiración rápida y pulso rápido

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Efectos sobre el sistema nervioso. Éstos pueden ser signos de una reacción inmunitaria grave denominada «síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras» (ICANS). Algunos de los síntomas son:
 - sensación de confusión
 - sensación de estar menos alerta
 - dificultades para escribir
 - dificultades para hablar
 - somnolencia
 - pérdida de la habilidad para llevar a cabo movimientos habilidosos y gestos (a pesar de tener la habilidad física y el deseo de realizarlos)

Informe inmediatamente a su médico si experimenta cualquiera de los arriba mencionados efectos adversos graves.

Otros efectos adversos

A continuación se enumeran otros efectos adversos. Si experimenta alguno de estos efectos adversos, informe a su médico o enfermero.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infección pulmonar (neumonía)
- infección por COVID-19 causada por un virus llamado coronavirus (SARS-CoV-2)
- infección de nariz, senos o garganta (infección de las vías respiratorias altas)
- niveles bajos de glóbulos rojos en sangre (anemia)
- niveles bajos de «plaquetas» en sangre (células que ayudan a la coagulación de la sangre; trombocitopenia)

- bajo número de glóbulos blancos en sangre (leucopenia)
- niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos en sangre (linfopenia)
- nivel bajo de «fosfato», «magnesio» o «potasio» en la sangre (hipofosfatemia, hipomagnesemia o hipopotasemia)
- aumento del nivel de «calcio» (hipercalcemia)
- aumento de «fosfatasa alcalina» en sangre
- pérdida de apetito
- sentirse enfermo (náuseas), diarrea, estreñimiento, vómitos
- dolor de cabeza
- daño en los nervios que puede causar hormigueo, entumecimiento, dolor o pérdida de la sensación de dolor
- presión arterial elevada (hipertensión)
- sangrado que puede ser grave (hemorragia)
- tos
- falta de aire (disnea)
- fiebre
- sensación de cansancio intenso
- dolor o molestias musculares
- hinchazón de manos, tobillos o pies (edema)
- reacciones cutáneas en el lugar de la inyección o cerca de él, incluyendo enrojecimiento de la piel, picazón, hinchazón, dolor, hematomas, erupción, sangrado

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- infección grave en todo el organismo (sepsis)
- infección de la piel que provoca enrojecimiento (celulitis)
- cifra baja de un tipo de glóbulos blancos en sangre con fiebre (neutropenia febril)
- niveles bajos de «fibrinógeno», un tipo de proteína en la sangre, haciendo más difícil la formación de coágulos
- alteración de la función cerebral (encefalopatía)
- nivel bajo de «calcio» o «sodio» en la sangre (hipocalcemia o hiponatremia)
- nivel alto de «potasio» en la sangre (hiperpotasemia)
- nivel bajo de «albúmina» en la sangre (hipoalbuminemia)
- nivel bajo de oxígeno en la sangre (hipoxia)
- nivel alto de «gamma-glutamilttransferasa» en la sangre
- nivel alto de enzimas hepáticas «transaminasas» en la sangre
- nivel alto de «creatinina» en la sangre
- nivel alto de «amilasa» en la sangre (hiperamilasemia)
- nivel alto de «lipasa» en la sangre (hiperlipasemia)
- las pruebas sanguíneas pueden mostrar que lleva más tiempo la coagulación de la sangre (RIN aumentado y TTP prolongado)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de TECVAYLI

TECVAYLI se conservará por su médico en el hospital o en el centro médico.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Su profesional sanitario desechará los medicamentos que ya no se utilicen. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TECVAYLI

- El principio activo es teclistamab. TECVAYLI se presenta en dos concentraciones diferentes:
 - 10 mg/ml – un vial de 3 ml contiene 30 mg de teclistamab
 - 90 mg/ml – un vial de 1,7 ml contiene 153 mg de teclistamab
- Los demás componentes son sal disódica dihidratada EDTA, ácido acético glacial, polisorbato 20, acetato de sodio trihidrato, sacarosa, agua para preparaciones inyectables (ver «TECVAYLI contiene sodio» en la sección 2).

Aspecto de TECVAYLI y contenido del envase

TECVAYLI es una solución inyectable (inyectable) líquida de incolora a amarillo claro. TECVAYLI se presenta en un envase de cartón que contiene 1 vial de vidrio.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Es muy importante seguir estrictamente las instrucciones de preparación y administración proporcionadas en esta sección para reducir al mínimo posibles errores de dosificación con los viales de TECVAYLI 10 mg/ml y TECVAYLI 90 mg/ml.

TECVAYLI se debe administrar únicamente mediante inyección subcutánea. No administrar TECVAYLI por vía intravenosa.

TECVAYLI debe ser administrado por un profesional sanitario con personal médico adecuadamente formado y con el equipamiento médico apropiado para el manejo de las reacciones graves, incluyendo el síndrome de liberación de citocinas.

Los viales de TECVAYLI 10 mg/ml y TECVAYLI 90 mg/ml son de un solo uso.

No se deben combinar viales de TECVAYLI de diferentes concentraciones para obtener la dosis de mantenimiento.

Para preparar y administrar TECVAYLI se debe utilizar una técnica aséptica.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Preparación de TECVAYLI

- Verifique la dosis prescrita de cada inyección de TECVAYLI. Para reducir al mínimo los errores, utilice las siguientes tablas para preparar la inyección de TECVAYLI.
 - Utilice la Tabla 1 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la escalada de dosis 1 utilizando el vial de TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabla 1: Volúmenes de inyección de TECVAYLI (10 mg/ml) para la escalada de dosis 1 (0,06 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de viales (1 vial = 3 ml)
Escalada de 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

- Utilice la Tabla 2 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la escalada de dosis 2 utilizando el vial de TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabla 2: Volúmenes de inyección de TECVAYLI (10 mg/ml) para la escalada de dosis 2 (0,3 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de viales (1 vial = 3 ml)
Escalada de 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

- Utilice la Tabla 3 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la dosis de mantenimiento utilizando el vial de TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabla 3: Volúmenes de inyección de TECVAYLI (90 mg/ml) para la dosis de mantenimiento (1,5 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de viales (1 vial = 1,7 ml)
Dosis de mantenimiento (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

- Saque el vial de TECVAYLI de la concentración correspondiente del almacenamiento refrigerado (2 °C - 8 °C) y equilibrelo a temperatura ambiente (15 °C - 30 °C), si es necesario, durante al menos 15 minutos. No caliente TECVAYLI de ninguna otra forma.
- Una vez equilibrado, dé vueltas suavemente al vial durante aproximadamente 10 segundos para mezclarlo. No agitar.
- Extraiga el volumen de inyección requerido de TECVAYLI del (de los) vial(es) en una jeringa de tamaño adecuado usando una aguja de transferencia.
 - Cada volumen de inyección no debe superar los 2,0 ml. Divida las dosis que requieran más de 2,0 ml de forma equitativa en varias jeringas.
- TECVAYLI es compatible con agujas de acero inoxidable y material de jeringas de polipropileno y policarbonato.
- Sustituya la aguja de transferencia por otra de tamaño adecuado para la inyección.
- Inspeccione TECVAYLI visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. No lo utilice si la solución está descolorida, o turbia, o si hay partículas extrañas.
 - La solución inyectable de TECVAYLI es de incolora a amarillo claro.

Administración de TECVAYLI

- Inyectar el volumen requerido de TECVAYLI en el tejido subcutáneo del abdomen (lugar de inyección preferido). Alternativamente, TECVAYLI se puede inyectar en el tejido subcutáneo del muslo. Si se requieren varias inyecciones, los sitios de inyección de TECVAYLI deben estar separados por lo menos 2 cm.
- No inyectar en tatuajes o cicatrices o en zonas en las que la piel esté enrojecida, magullada, sensible, dura o no intacta.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para teclistamab, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles de síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés) de los ensayos clínicos y de notificaciones espontáneas incluyendo nuevos síntomas de ICANS y en 6 casos de ICANS Grado 3 y superior con una relación temporal cercana, y en vista del hecho de que ICANS ya es un efecto adverso conocido de teclistamab, el Rapporteur del PRAC considera que una relación causal entre teclistamab y los nuevos síntomas de ICANS e ICANS de grado 3 y superior es al menos una posibilidad razonable.

El Rapporteur del PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen teclistamab debe modificarse acordemente.

Tras revisar la recomendación por parte del PRAC, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) está de acuerdo con las conclusiones globales del PRAC y los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para teclistamab, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) teclistamab no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.