

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TECVAYLI 10 mg/mL solution injectable

TECVAYLI 90 mg/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

TECVAYLI 10 mg/mL solution injectable

Un flacon de 3 mL contient 30 mg de teclistamab (10 mg/mL).

TECVAYLI 90 mg/mL solution injectable

Un flacon de 1,7 mL contient 153 mg de teclistamab (90 mg/mL).

Le teclistamab est un anticorps bispécifique humanisé de type immunoglobuline G4-proline, alanine, alanine (IgG4-PAA) dirigé contre l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA) et le récepteur CD3, produit dans une lignée cellulaire de mammifère (ovaire de hamster chinois [CHO]) à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

La solution est incolore à jaune clair, avec un pH de 5,2 et une osmolarité d'environ 296 mOsm/L (10 mg/mL solution injectable), et d'environ 357 mOsm/L (90 mg/mL solution injectable).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

TECVAYLI est indiqué en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

TECVAYLI doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement du myélome multiple.

TECVAYLI doit être administré par un professionnel de santé disposant du personnel médical formé de manière adéquate et du matériel médical approprié pour gérer les réactions sévères, y compris le syndrome de relargage des cytokines (SRC) (voir rubrique 4.4).

Posologie

Une prémédication doit être administrée avant chaque dose de TECVAYLI durant le schéma d'escalade de dose (voir ci-dessous).

Le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI ne doit pas être initié chez les patients présentant une infection active (voir Tableau 3 et rubrique 4.4).

Schéma posologique recommandé

Le schéma posologique recommandé de TECVAYLI est présenté dans le Tableau 1. Les doses recommandées de TECVAYLI sont de 1,5 mg/kg par injection sous-cutanée (SC) une fois par semaine, précédées par une escalade de doses de 0,06 mg/kg et 0,3 mg/kg. Chez les patients qui présentent une réponse complète ou mieux pendant au moins 6 mois, une fréquence d'administration réduite à 1,5 mg/kg en SC toutes les deux semaines peut être envisagée (voir rubrique 5.1).

Le traitement par TECVAYLI doit être initié selon le schéma d'escalade de dose du Tableau 1 afin de réduire l'incidence et la sévérité du syndrome de relargage des cytokines. En raison du risque de syndrome de relargage des cytokines, il convient de demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé et de faire l'objet d'une surveillance quotidienne des signes et symptômes de SRC pendant 48 heures après l'administration de chaque dose du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI (voir rubrique 4.4).

Le non-respect des doses ou du schéma posologique recommandés pour l'initiation du traitement ou la ré-initiation du traitement après un report de dose peut entraîner une augmentation de la fréquence et de la sévérité des effets indésirables liées au mécanisme d'action, en particulier le syndrome de relargage des cytokines (voir rubrique 4.4).

Tableau 1 : Schéma posologique de TECVAYLI

Schéma posologique	Jour	Dose^a	
Tous les patients			
Schéma d'escalade de dose^b	Jour 1	Palier 1 de l'escalade de dose	0,06 mg/kg en SC, dose unique
	Jour 3 ^c	Palier 2 de l'escalade de dose	0,3 mg/kg en SC, dose unique
	Jour 5 ^d	Première dose d'entretien	1,5 mg/kg en SC, dose unique
Schéma posologique hebdomadaire^b	Une semaine après la première dose d'entretien et une fois par semaine par la suite ^e	Doses d'entretien ultérieures	1,5 mg/kg en SC une fois par semaine
Patients qui présentent une réponse complète ou mieux pendant au moins 6 mois			
Schéma posologique toutes les deux semaines^b	Envisager une réduction de la fréquence d'administration à 1,5 mg/kg en SC toutes les 2 semaines		

^a La dose est basée sur le poids corporel réel et doit être administrée par voie sous-cutanée.

^b Voir le tableau 2 pour les recommandations de réintroduction de TECVAYLI après des reports de dose.

^c Le palier 2 de l'escalade de dose peut être administré entre deux et sept jours après le palier 1 de l'escalade de dose.

^d La première dose d'entretien peut être administrée entre deux et sept jours après le palier 2 de l'escalade de dose. C'est la première dose complète de traitement (1,5 mg/kg)

^e Maintenir un minimum de cinq jours entre les doses d'entretien hebdomadaires.

Durée du traitement

Les patients doivent être traités par TECVAYLI jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Prémédication

La prémédication suivante doit être administrée 1 à 3 heures avant chaque dose du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI (voir Tableau 1) afin de réduire le risque de syndrome de relargage des cytokines (voir rubriques 4.4 et 4.8).

- Corticoïde (dexaméthasone 16 mg par voie orale ou intraveineuse)
- Antihistaminique (diphénhydramine 50 mg ou équivalent par voie orale ou intraveineuse)
- Antipyrétiques (paracétamol 650 à 1 000 mg ou équivalent par voie orale ou intraveineuse)

L'administration d'une prémédication peut également être nécessaire avant l'administration des doses ultérieures de TECVAYLI chez les patients suivants :

- Patients dont les doses sont répétées durant le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI en raison de reports de dose (Tableau 2), ou
- Patients qui ont présenté un SRC suite à la dose précédente (Tableau 3).

Prévention de la réactivation du virus du zona

Avant de commencer le traitement par TECVAYLI, une prophylaxie antivirale doit être envisagée pour prévenir la réactivation du virus du zona conformément aux recommandations locales en vigueur.

Réintroduction de TECVAYLI après un report de dose

Si une dose de TECVAYLI est reportée, le traitement doit être réintroduit en suivant les recommandations listées dans le Tableau 2 et repris selon le schéma posologique de TECVAYLI (voir Tableau 1). Les prémédications doivent être administrées comme indiqué dans le Tableau 2. Les patients doivent être surveillés en conséquence (voir rubrique 4.2).

Tableau 2 : Recommandations de réintroduction du traitement par TECVAYLI après un report de dose

Dernière dose administrée	Durée du délai depuis la dernière dose administrée	Action
Palier 1 de l'escalade de dose	Plus de 7 jours	Réinitier le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI au palier 1 de l'escalade de dose (0,06 mg/kg) ^a .
Palier 2 de l'escalade de dose	8 à 28 jours	Répéter le palier 2 de l'escalade de dose (0,3 mg/kg) ^a et poursuivre le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI.
	Plus de 28 jours	Réinitier le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI au palier 1 de l'escalade de dose (0,06 mg/kg) ^a .
Toutes doses d'entretien	8 à 28 jours	Poursuivre TECVAYLI à la dernière dose d'entretien selon le dernier schéma posologique.
	Plus de 28 jours	Réinitier le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI au palier 1 de l'escalade de dose (0,06 mg/kg) ^a .

^a Les prémédications doivent être administrées avant la dose de TECVAYLI et les patients doivent être surveillés en conséquence.

Modifications de dose

TECVAYLI doit être initié selon le schéma d'escalade de dose du Tableau 1.

Les diminutions de dose de TECVAYLI ne sont pas recommandées.

Des reports de dose peuvent être nécessaires pour gérer les toxicités liées à TECVAYLI (voir rubrique 4.4). Les recommandations sur la réintroduction de TECVAYLI après un report de dose sont listées dans le Tableau 2.

Les recommandations après la survenue des effets indésirables après l'administration de TECVAYLI sont listées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Recommandations de prise en charge des effets indésirables survenues après l'administration de TECVAYLI

Effets indésirables	Grade	Actions
Syndrome de relargage des cytokines ^a (voir rubrique 4.4)	Grade 1 <ul style="list-style-type: none"> • Température ≥ 38 °C^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que l'effet indésirable soit résolu. • Consulter le Tableau 4 pour la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines. • Administrer la prémédication recommandée avant la dose suivante de TECVAYLI.
	Grade 2 <ul style="list-style-type: none"> • Température ≥ 38 °C^b avec soit : • Hypotension répondant aux solutés de remplissage et ne nécessitant pas de vasopresseurs, ou • Besoin en oxygène par canule nasale à faible débit^c ou insufflateur. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que l'effet indésirable soit résolu. • Consulter le Tableau 4 pour la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines. • Administrer la prémédication recommandée avant la dose suivante de TECVAYLI. • Surveiller le patient quotidiennement pendant 48 heures après la dose suivante de TECVAYLI. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé pendant la surveillance quotidienne.
	Grade 3 (Durée : moins de 48 heures) <ul style="list-style-type: none"> • Température ≥ 38 °C^b avec soit : • Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine, ou • Besoin en oxygène par canule nasale à haut débit^c, masque facial simple, masque sans réinhalation ou masque Venturi. 	

	<p>Grade 3 (Récurent ou durée : plus de 48 heures)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Température $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ avec soit : • Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine, ou • Besoin en oxygène par canule nasale à haut débit^c, masque facial simple, masque sans réinhalation ou masque Venturi. <p>Grade 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Température $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ avec soit : • Hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine), ou • Besoin en oxygène par pression positive (par ex., ventilation par pression positive continue [CPAP: continuous positive airway pressure], pression positive à deux niveaux [BiPAP: bilevel positive airway pressure], intubation et ventilation mécanique). 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par TECVAYLI. • Consulter le Tableau 4 pour la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines.
<p>Syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS : Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)^d (voir rubrique 4.4)</p>	<p>Grade 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Suspandre l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que l'effet indésirable soit résolu. • Voir le Tableau 5 pour la prise en charge du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires.
	<p>Grade 2 Grade 3 (Première apparition)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Suspandre l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que l'effet indésirable soit résolu. • Voir le Tableau 5 pour la prise en charge du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires. • Surveiller le patient quotidiennement pendant 48 heures après la dose suivante de TECVAYLI. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé pendant la surveillance quotidienne.

	Grade 3 (Récurent) Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par TECVAYLI. • Voir le Tableau 5 pour la prise en charge du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires.
Infections (voir rubrique 4.4)	Tous les grades	<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas débiter le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI chez les patients présentant une infection active. Le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI peut se poursuivre après la résolution de l'infection active.
	Grade 3 Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender l'administration des doses d'entretien suivantes de TECVAYLI (c.-à-d., les doses administrées après le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI) jusqu'à ce que l'infection s'améliore jusqu'au grade 2 ou inférieur.
Toxicités hématologiques (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Nombre absolu de neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit de $0,5 \times 10^9/L$ ou plus.
	Neutropénie fébrile	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit de $1,0 \times 10^9/L$ ou plus et que la fièvre disparaisse.
	Hémoglobine inférieure à 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine soit de 8 g/dL ou plus.
	Numération plaquettaire inférieure à 25 000/ μL Numération plaquettaire entre 25 000/ μl et 50 000/ μL avec saignement	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit de 25 000/μL ou plus et qu'il n'y ait pas de signe de saignement.
Autres effets indésirables (voir rubrique 4.8) ^e	Grade 3 Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que l'effet indésirable s'améliore jusqu'au grade 2 ou inférieur.

^a D'après la classification de la société américaine de transplantation et de thérapie cellulaire (ASTCT : American Society for Transplantation and Cellular Therapy) pour le SRC (Lee et al. 2019).

^b Attribuée au SRC. La fièvre n'est pas toujours présente en même temps que l'hypotension ou l'hypoxie car elle peut être masquée par des interventions telles que des antipyrétiques ou un traitement anticytokines (par ex., le tocilizumab ou les corticoïdes).

^c Le débit de la canule nasale à faible débit est $\leq 6 L/min$; celui de la canule nasale à haut débit est $>6 L/min$.

^d D'après la classification de l'ASTCT pour l'ICANS.

^e D'après les critères communs de terminologie pour les événements indésirables de l'Institut national du cancer (NCI-CTACE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

Populations particulières

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de TECVAYLI dans la population pédiatrique dans l'indication du myélome multiple.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

TECVAYLI est administré par injection sous-cutanée uniquement.

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Un syndrome de relargage des cytokines, incluant des réactions d'issue fatale ou mettant en jeu le pronostic vital, peut survenir chez les patients recevant TECVAYLI.

Les signes et symptômes cliniques du SRC peuvent inclure, sans s'y limiter, une fièvre, une hypoxie, des frissons, une hypotension, une tachycardie, une céphalée et une élévation des enzymes hépatiques. Les complications du SRC pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital peuvent inclure un dysfonctionnement cardiaque, un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, une toxicité neurologique, une insuffisance rénale et/ou hépatique et une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Le traitement par TECVAYLI doit être initié selon le schéma d'escalade de dose afin de réduire le risque de SRC. Une prémédication (corticoïdes, antihistaminiques et antipyrétiques) doit être administrée avant chaque dose du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI afin de réduire le risque de SRC (voir rubrique 4.2).

Dans les cas suivants, il convient de demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé et d'être surveillés quotidiennement pendant 48 heures :

- Si le patient a reçu une dose du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI (pour un SRC).
- Si le patient a reçu TECVAYLI après avoir présenté un SRC de grade 2 ou plus.

Les patients qui présentent un SRC suite à la dose précédente doivent recevoir une prémédication avant la dose suivante de TECVAYLI.

Il est recommandé de conseiller aux patients de consulter un médecin en cas de signes ou de symptômes de SRC. Dès le premier signe de SRC, les patients doivent être immédiatement évalués en vue d'une hospitalisation. Un traitement par soins de support, tocilizumab et/ou corticoïdes, doit être instauré, en fonction de la sévérité comme indiqué dans le Tableau 4 ci-dessous. L'utilisation de facteurs de croissance myéloïdes, en particulier le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF : granulocyte macrophage-colony stimulating factor), est susceptible d'aggraver les symptômes du SRC et doit être évitée pendant le SRC. Le traitement par TECVAYLI doit être suspendu jusqu'à la résolution du SRC comme indiqué dans le Tableau 3 (voir rubrique 4.2).

Prise en charge du syndrome de relargage des cytokines

Le SRC doit être identifié à partir de manifestations cliniques. Les patients doivent être évalués et traités pour les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension.

Si un SRC est suspecté, TECVAYLI doit être suspendu jusqu'à la résolution de l'effet indésirable (voir Tableau 3). Le SRC doit être pris en charge conformément aux recommandations du Tableau 4. Les soins de support pour le SRC (y compris, mais sans s'y limiter, les traitements antipyrétiques, l'administration de solutés de remplissage par voie intraveineuse, les vasopresseurs, l'oxygène d'appoint, etc.) doivent être administrés comme il convient. Il faut envisager des analyses biologiques pour surveiller la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), les paramètres hématologiques, ainsi que les fonctions pulmonaire, cardiaque, rénale et hépatique.

Tableau 4 : Recommandations de prise en charge du syndrome de relargage des cytokines par le tocilizumab et les corticoïdes

Grade ^e	Symptômes initiaux	Tocilizumab ^a	Corticoïdes ^b
Grade 1	Température ≥ 38 °C ^c	Peut être envisagé	Sans objet
Grade 2	Température ≥ 38 °C ^c avec soit : <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension répondant aux solutés de remplissage et ne nécessitant pas de vasopresseurs, ou • Besoin en oxygène par canule nasale à faible débit^d ou insufflateur 	<p>Administrer le tocilizumab^b 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg).</p> <p>Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures, si nécessaire, si les symptômes ne répondent pas aux solutés de remplissage intraveineux ou à l'augmentation de l'oxygène d'appoint.</p> <p>Ne pas dépasser un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; total maximum de 4 doses.</p>	<p>Si aucune amélioration n'est constatée dans les 24 heures suivant l'initiation du tocilizumab, administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour ou 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures.</p> <p>Poursuivre le corticoïde jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement sur 3 jours.</p>

Grade 3	<p>Température ≥ 38 °C^c avec soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine, ou • Besoin en oxygène par canule nasale à haut débit^d, masque facial simple, masque sans réinhalation ou masque Venturi. 	<p>Administer le tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg).</p> <p>Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures, si nécessaire, si les symptômes ne répondent pas aux solutés de remplissage intraveineux ou à l'augmentation de l'oxygène d'appoint.</p> <p>Ne pas dépasser un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; total maximum de 4 doses.</p>	<p>En l'absence d'amélioration, administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour ou de la dexaméthasone 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures.</p> <p>Poursuivre le corticoïde jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement sur 3 jours.</p>
Grade 4	<p>Température ≥ 38 °C^c avec soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine), ou • Besoin en oxygène par pression positive (par ex., ventilation par pression positive continue [CPAP: continuous positive airway pressure], pression positive à deux niveaux [BiPAP : bilevel positive airway pressure], intubation et ventilation mécanique). 	<p>Administer le tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg).</p> <p>Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures, si nécessaire, si les symptômes ne répondent pas aux solutés de remplissage intraveineux ou à l'augmentation de l'oxygène d'appoint.</p> <p>Ne pas dépasser un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; total maximum de 4 doses.</p>	<p>Comme ci-dessus ou administrer 1 000 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours à la discrétion du médecin.</p> <p>En l'absence d'amélioration ou si l'état s'aggrave, envisager d'autres immunosuppresseurs^b.</p>

^a Se référer aux informations de prescription du tocilizumab pour plus de détails.

^b Traiter les SRC non répondeurs selon les recommandations en vigueur.

^c Attribuée au SRC. La fièvre n'est pas toujours présente en même temps que l'hypotension ou l'hypoxie car elle peut être masquée par des interventions telles que des antipyrétiques ou un traitement anticytokines (par ex., le tocilizumab ou les corticoïdes).

^d La canule nasale à faible débit est ≤ 6 L/min et la canule nasale à haut débit est > 6 L/min.

^e D'après la classification de l'ASTCT pour le SRC (Lee et al. 2019).

Toxicités neurologiques, dont l'ICANS

Des toxicités neurologiques graves ou engageant le pronostic vital, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), sont survenues après le traitement par TECVAYLI.

Les signes ou symptômes de toxicité neurologique doivent être surveillés chez les patients pendant le traitement et doivent être pris en charge rapidement.

Il convient de conseiller aux patients de consulter un médecin en cas de signes ou symptômes de toxicité neurologique. Dès le premier signe de toxicité neurologique, y compris l'ICANS, les patients doivent être immédiatement évalués et traités en fonction de la sévérité. Il convient de demander aux patients qui ont présenté lors de la dose précédente de TECVAYLI un ICANS de grade 2 ou plus, ou un ICANS de grade 3 pour la première fois, de rester à proximité d'un établissement de santé et de faire l'objet d'une surveillance quotidienne des signes et symptômes de SRC pendant 48 heures.

En cas d'ICANS ou d'autres toxicités neurologiques, le traitement par TECVAYLI doit être suspendu comme indiqué dans le Tableau 3 (voir rubrique 4.2).

En raison du risque d'ICANS, il convient de recommander aux patients de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser des machines lourdes pendant le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI et pendant 48 heures après la fin du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI et en cas de nouvelle apparition de symptômes neurologiques (voir rubrique 4.7).

Prise en charge des toxicités neurologiques

Dès le premier signe de toxicité neurologique, y compris l'ICANS, une évaluation neurologique doit être envisagée. Les autres causes de symptômes neurologiques doivent être écartées. L'administration de TECVAYLI doit être suspendue jusqu'à la résolution de l'effet indésirable (voir Tableau 3). Des soins intensifs et un traitement de support doivent être mis en place en cas de toxicité neurologique sévère ou engageant le pronostic vital. La prise en charge générale de la toxicité neurologique (par ex., ICANS avec ou sans SRC concomitant) est résumée dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Recommandations de prise en charge du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS)

Grade	Symptômes initiaux^a	SRC concomitant	Pas de SRC concomitant
Grade 1	Score ICE 7-9 ^b Ou niveau de conscience diminué : se réveille spontanément.	Prise en charge du SRC selon le Tableau 4. Surveiller les symptômes neurologiques et envisager une consultation et une évaluation en neurologie, à la discrétion du médecin.	Surveiller les symptômes neurologiques et envisager une consultation et une évaluation en neurologie, à la discrétion du médecin.
		Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives.	
Grade 2	Score ICE 3-6 ^b Ou niveau de conscience diminué : se réveille à la voix.	Administrer le tocilizumab conformément au Tableau 4 pour la prise en charge du SRC. En l'absence d'amélioration après l'initiation du tocilizumab, administrer 10 mg de dexaméthasone ^d par voie intraveineuse toutes les 6 heures si le patient ne prend pas déjà d'autres corticoïdes. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement.	Administrer de la dexaméthasone ^d 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade inférieur ou égal à 1, puis diminuer progressivement.
		Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) en prévention de crises convulsives. Envisager une consultation en neurologie et avec d'autres spécialistes pour une évaluation plus approfondie, si nécessaire.	

Grade 3	<p>Score ICE 0-2^b</p> <p>Ou niveau de conscience diminué^c : ne se réveille qu'au stimulus tactile,</p> <p>ou crises convulsives^c, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • toute crise clinique, focale ou généralisée, qui se résout rapidement, ou • crises non convulsives à l'électroencéphalogramme (EEG) qui disparaissent avec une intervention, ou <p>pression intracrânienne élevée : œdème focal/local sur la neuro-imagerie^c.</p>	<p>Administer le tocilizumab conformément au Tableau 4 pour la prise en charge du SRC.</p> <p>En outre, administrer de la dexaméthasone^d 10 mg par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et répéter la dose toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement.</p> <p>Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives. Envisager une consultation en neurologie et avec d'autres spécialistes pour une évaluation plus approfondie, si nécessaire.</p>	<p>Administer de la dexaméthasone^d 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures.</p> <p>Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade inférieur ou égal à 1, puis diminuer progressivement.</p>
Grade 4	<p>Score ICE 0^b</p> <p>Ou niveau de conscience diminué^c, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le patient ne peut pas être réveillé ou a besoin de stimuli tactiles vigoureux ou répétés pour s'éveiller, ou • stupeur ou coma, 	<p>Administer le tocilizumab conformément au Tableau 4 pour la prise en charge du SRC.</p> <p>Comme ci-dessus ou envisager l'administration de méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et continuer la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours ou plus.</p>	<p>Comme ci-dessus ou envisager l'administration de méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours ; en cas d'amélioration, traiter comme ci-dessus.</p>

<p>ou crises convulsives^c, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • crise prolongée (> 5 min) engageant le pronostic vital du patient, ou • crises cliniques ou électriques répétées sans retour à l'état initial dans l'intervalle, <p>ou troubles moteurs^c :</p> <ul style="list-style-type: none"> • faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie, <p>ou pression intracrânienne élevée/œdème cérébral^c, avec des signes/symptômes tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie, ou • postures de décérébration ou de décortication, ou • paralysie du nerf crânien VI, ou • œdème papillaire, ou • triade de Cushing. 	<p>Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives. Envisager une consultation en neurologie et avec d'autres spécialistes pour une évaluation plus approfondie, si nécessaire. En cas de pression intracrânienne élevée/œdème cérébral, se référer aux recommandations en vigueur pour la prise en charge.</p>
--	---

^a La prise en charge est déterminée par l'événement le plus grave, non attribuable à une autre cause.

^b Si le patient peut être éveillé et est capable de réaliser l'examen d'encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires (ICE : Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy), évaluer ce qui suit: **Orientation** (indiquer l'année, le mois, la ville, l'hôpital = 4 points) ; **Nommer** (nommer 3 objets, par ex. montrer une horloge, un stylo, un bouton = 3 points) ; **Suivre des ordres** (par ex. « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point) ; **Écriture** (capacité à rédiger une phrase standard = 1 point) ; et **Attention** (compter à rebours par dix à partir de 100 = 1 point). Si le patient ne peut pas être réveillé et n'est pas en mesure d'effectuer l'évaluation ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.

^c Attribuable à aucune autre cause.

^d Toutes les références relatives à l'administration de dexaméthasone sont la dexaméthasone ou équivalent.

Infections

Des infections sévères, engageant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été rapportées chez des patients recevant TECVAYLI (voir rubrique 4.8). Des infections virales nouvelles ou réactivées sont survenues pendant le traitement par TECVAYLI. Une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est également survenue pendant le traitement par TECVAYLI.

Les signes et symptômes d'infection doivent être surveillés chez les patients avant et pendant le traitement par TECVAYLI et doivent être pris en charge de manière appropriée. Les traitements antimicrobiens à visée prophylactique doivent être administrés conformément aux recommandations locales en vigueur.

Le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI ne doit pas être initié chez les patients présentant une infection active. Pour les doses ultérieures, TECVAYLI doit être suspendu comme indiqué dans le Tableau 3 (voir rubrique 4.2).

Réactivation du virus de l'hépatite B

Une réactivation du virus de l'hépatite B peut se produire chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les lymphocytes B et, dans certains cas, peut entraîner une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès.

Les patients présentant une sérologie VHB positive doivent être surveillés afin de détecter les signes cliniques et biologiques de réactivation du VHB pendant le traitement par TECVAYLI et pendant au moins six mois après la fin du traitement par TECVAYLI.

Chez les patients qui développent une réactivation du VHB pendant le traitement par TECVAYLI, le traitement par TECVAYLI doit être suspendu comme indiqué dans le Tableau 3 et le patient doit être pris en charge conformément aux recommandations locales en vigueur (voir rubrique 4.2).

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par TECVAYLI (voir rubrique 4.8).

Les taux d'immunoglobulines doivent être surveillés pendant le traitement par TECVAYLI. Un traitement d'immunoglobulines par voie intraveineuse ou sous-cutanée a été utilisé pour traiter l'hypogammaglobulinémie chez 39 % des patients. Les patients doivent être traités selon les recommandations locales en vigueur, y compris la prévention des infections, la prophylaxie antibiotique ou antivirale, et l'administration d'immunoglobulines de substitution.

Vaccinations

La réponse immunitaire aux vaccins peut être réduite lors de la prise de TECVAYLI.

La sécurité de l'immunisation par des vaccins à virus vivant pendant ou après le traitement par TECVAYLI n'a pas été étudiée. La vaccination avec des vaccins à virus vivant n'est pas recommandée pendant au moins 4 semaines avant le début du traitement, pendant le traitement et au moins 4 semaines après le traitement.

Neutropénie

Des neutropénies et des neutropénies fébriles ont été rapportées chez des patients ayant reçu TECVAYLI (voir rubrique 4.8).

La numération de la formule sanguine doit être contrôlée au début du traitement et périodiquement pendant celui-ci. Les soins de support doivent être fournis conformément aux recommandations locales en vigueur.

Les patients présentant une neutropénie doivent être surveillés pour détecter des signes d'infection.

Le traitement par TECVAYLI doit être suspendu comme indiqué dans le Tableau 3 (voir rubrique 4.2).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec TECVAYLI.

Le relargage initial des cytokines en début de traitement par TECVAYLI pourrait inhiber les enzymes du CYP450. Le risque le plus élevé d'interaction est attendu entre l'initiation du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI et 7 jours après la première dose d'entretien ou pendant un SRC. Pendant cette période, la toxicité ou les concentrations de médicaments (par exemple, la ciclosporine) doivent être surveillées chez les patients qui reçoivent de manière concomitante des substrats du CYP450 ayant un index thérapeutique étroit. La dose du médicament concomitant doit être ajustée si nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Il convient de vérifier le statut de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant de commencer le traitement par TECVAYLI.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant cinq mois après la dernière dose de TECVAYLI. Dans les études cliniques, les patients de sexe masculin ayant une partenaire en âge de procréer ont utilisé une contraception efficace pendant le traitement et pendant les trois mois suivant la dernière dose de teclistamab.

Grossesse

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du teclistamab chez la femme enceinte ni de données chez l'animal permettant d'évaluer le risque du teclistamab pendant la grossesse. Les IgG humaines traversent le placenta après le premier trimestre de la grossesse. Par conséquent, le teclistamab, un anticorps humanisé à base d'IgG4, peut potentiellement être transmis de la mère au fœtus en développement. TECVAYLI n'est pas recommandé chez la femme enceinte. TECVAYLI est associé à une hypogammaglobulinémie. Par conséquent, l'évaluation des taux d'immunoglobulines chez les nouveau-nés de mères traitées par TECVAYLI doit être envisagée.

Allaitement

On ne sait pas si le teclistamab est excrété dans le lait humain ou animal, s'il affecte les nourrissons allaités ou s'il affecte la production de lait. En raison du risque d'effets indésirables graves de TECVAYLI chez les nourrissons allaités, il est conseillé aux patientes de ne pas allaiter pendant le traitement par TECVAYLI et pendant au moins cinq mois après la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet du teclistamab sur la fertilité. Les effets du teclistamab sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été évalués dans des études menées chez l'animal.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

TECVAYLI a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En raison du risque d'ICANS, les patients recevant TECVAYLI sont exposés à un risque de diminution du niveau de conscience (voir rubrique 4.8). Il convient de demander aux patients d'éviter de conduire et d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant et 48 heures après la fin du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI et en cas de nouvelle apparition de symptôme neurologique (Tableau 1) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents de tous grades confondus observés chez les patients comprenaient : une hypogammaglobulinémie (75 %), un syndrome de relargage des cytokines (72 %), une neutropénie (71 %), une anémie (55 %), des douleurs musculosquelettiques (52 %), une fatigue (41 %), une thrombopénie (40 %), une réaction au site d'injection (38 %), une infection des voies aériennes supérieures (37 %), une lymphopénie (35 %), une diarrhée (28 %), une pneumonie (28 %), des nausées (27 %), une fièvre (27 %), des céphalées (24 %), une toux (24 %), une constipation (21 %) et une douleur (21 %).

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 65 % des patients ayant reçu TECVAYLI notamment : une pneumonie (16 %), une COVID-19 (15 %), un syndrome de relargage des cytokines (8 %), un sepsis (7 %), une fièvre (5 %), des douleurs musculosquelettiques (5 %), une insuffisance rénale aiguë (4,8 %), une diarrhée (3,0 %), une cellulite (2,4 %), une hypoxie (2,4 %), une neutropénie fébrile (2,4 %) et une encéphalopathie (2,4 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les données de sécurité d'emploi de TECVAYLI ont été évaluées dans l'étude MajesTEC-1, dans laquelle 165 patients adultes atteints de myélome multiple ont reçu le schéma posologique recommandé de TECVAYLI en monothérapie. La durée médiane du traitement par TECVAYLI était de 8,5 mois (intervalle de 0,2 à 24,4 mois).

Le Tableau 6 résume les effets indésirables survenus chez les patients ayant reçu TECVAYLI. Les données de sécurité de TECVAYLI ont également été évaluées sur l'ensemble de la population traitée (N=302) sans qu'aucun effet indésirable supplémentaire n'ait été identifié.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont énumérés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 6 : Effets indésirables chez les patients atteints de myélome multiple traités par TECVAYLI dans MajesTEC-1 à la dose recommandée en monothérapie

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence (tous grades confondus)	N = 165	
			n (%)	
			Tout grade	Grade 3 ou 4
Infections et infestations	Pneumonie ¹	Très fréquent	46 (28 %)	32 (19 %)
	Sepsis ²	Fréquent	13 (7,9 %)	11 (6,7 %)
	Covid-19 ³	Très fréquent	30 (18 %)	20 (12 %)
	Infections des voies aériennes supérieures ⁴	Très fréquent	61 (37 %)	4 (2,4 %)
	Cellulite	Fréquent	7 (4,2 %)	5 (3,0 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie	Très fréquent	117 (71 %)	106 (64 %)
	Neutropénie fébrile	Fréquent	6 (3,6 %)	5 (3,0 %)
	Thrombopénie	Très fréquent	66 (40 %)	35 (21 %)
	Lymphopénie	Très fréquent	57 (35 %)	54 (33 %)
	Anémie ⁵	Très fréquent	90 (55 %)	61 (37 %)
	Leucopénie	Très fréquent	29 (18 %)	12 (7,3 %)
	Hypofibrinogénémie	Fréquent	16 (9,7 %)	2 (1,2 %)

Affections du système immunitaire	Syndrome de relargage des cytokines	Très fréquent	119 (72 %)	1 (0,6 %)
	Hypogammaglobulinémie ⁶	Très fréquent	123 (75 %)	3 (1,8 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperamylasémie	Fréquent	6 (3,6 %)	4 (2,4 %)
	Hyperkaliémie	Fréquent	8 (4,8 %)	2 (1,2 %)
	Hypercalcémie	Très fréquent	19 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hyponatrémie	Fréquent	13 (7,9 %)	8 (4,8 %)
	Hypokaliémie	Très fréquent	23 (14 %)	8 (4,8 %)
	Hypocalcémie	Fréquent	12 (7,3 %)	0
	Hypophosphatémie	Très fréquent	20 (12 %)	10 (6,1 %)
	Hypoalbuminémie	Fréquent	4 (2,4 %)	1 (0,6 %)
	Hypomagnésémie	Très fréquent	22 (13 %)	0
	Appétit diminué	Très fréquent	20 (12 %)	1 (0,6 %)
	Affections du système nerveux	Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices de l'immunité	Fréquent	5 (3,0 %)
Encéphalopathie ⁷		Fréquent	16 (9,7 %)	0
Neuropathie périphérique ⁸		Très fréquent	26 (16 %)	1 (0,6 %)
Céphalée		Très fréquent	39 (24 %)	1 (0,6 %)
Affections vasculaires	Hémorragie ⁹	Très fréquent	20 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hypertension ¹⁰	Très fréquent	21 (13 %)	9 (5,5 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Hypoxie	Fréquent	16 (9,7 %)	6 (3,6 %)
	Dyspnée ¹¹	Très fréquent	22 (13 %)	3 (1,8 %)
	Toux ¹²	Très fréquent	39 (24 %)	0
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent	47 (28 %)	6 (3,6 %)
	Vomissement	Très fréquent	21 (13 %)	1 (0,6 %)
	Nausée	Très fréquent	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Constipation	Très fréquent	34 (21 %)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculosquelettique ¹³	Très fréquent	85 (52 %)	14 (8,5 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Très fréquent	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Réaction au site d'injection ¹⁴	Très fréquent	62 (38 %)	1 (0,6 %)
	Douleur ¹⁵	Très fréquent	34 (21 %)	3 (1,8 %)
	Œdème ¹⁶	Très fréquent	23 (14 %)	0
	Fatigue ¹⁷	Très fréquent	67 (41 %)	5 (3,0 %)
Investigations	Créatinine sanguine augmentée	Fréquent	9 (5,5 %)	0
	Élévation des transaminases ¹⁸	Fréquent	16 (9,7 %)	4 (2,4 %)
	Lipase augmentée	Fréquent	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)
	Phosphatase alcaline sanguine augmentée	Très fréquent	18 (11 %)	3 (1,8 %)
	Gamma glutamyltransférase augmentée	Fréquent	16 (9,7 %)	5 (3,0 %)
	Temps de céphaline activée allongé	Fréquent	13 (7,9 %)	2 (1,2 %)
	INR augmenté	Fréquent	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)

Les événements indésirables sont codés à l'aide de MedDRA Version 24.0.

Remarque : Le résultat comprend le diagnostic du SRC et de l'ICANS ; les symptômes du SRC ou de l'ICANS sont exclus.

- 1 La pneumonie comprend la pneumonie à Enterobacter, l'infection des voies aériennes inférieures, l'infection virale des voies aériennes inférieures, la pneumonie à métapneumovirus, la pneumonie à Pneumocystis jirovecii, la pneumonie, la pneumonie à adénovirus, la pneumonie bactérienne, la pneumonie à Klebsiella, la pneumonie à Moraxella, la pneumonie à pneumocoque, la pneumonie à Pseudomonas, la pneumonie à virus respiratoire syncytial, la pneumonie staphylococcique et la pneumonie virale.
- 2 Le sepsis comprend la bactériémie, le sepsis méningococcique, le sepsis neutropénique, la bactériémie à Pseudomonas, le sepsis à Pseudomonas, le sepsis et la bactériémie à staphylocoque.
- 3 La Covid-19 comprend la Covid-19 asymptomatique et la Covid-19.
- 4 L'infection des voies aériennes supérieures comprend la bronchite, la rhinopharyngite, la pharyngite, l'infection de l'appareil respiratoire, l'infection bactérienne de l'appareil respiratoire, la rhinite, l'infection à Rhinovirus, la sinusite, la trachéite, l'infection des voies aériennes supérieures et l'infection virale des voies aériennes supérieures.
- 5 L'anémie comprend l'anémie, la déficience en fer et l'anémie par déficience en fer.
- 6 L'hypogammaglobulinémie comprend les patients présentant des effets indésirables d'hypogammaglobulinémie, d'hypoglobulinémie, d'immunoglobulines diminuées ; et/ou les patients dont les taux d'IgG en laboratoire sont inférieurs à 500 mg/dL après le traitement par teclistamab.
- 7 L'encéphalopathie comprend un état confusionnel, une diminution du niveau de conscience, une léthargie, une atteinte de la mémoire et une somnolence.
- 8 La neuropathie périphérique comprend la dysesthésie, l'hypoesthésie, l'hypoesthésie buccale, la névralgie, la paresthésie, la paresthésie orale, la neuropathie périphérique sensitive et la sciatique.
- 9 L'hémorragie comprend l'hémorragie conjonctivale, l'épistaxis, l'hématome, l'hématurie, l'hémopéritoine, l'hémorragie hémorroïdale, l'hémorragie gastro-intestinale basse, le méléna, l'hémorragie buccale et l'hématome sous-dural.
- 10 L'hypertension comprend l'hypertension artérielle essentielle et l'hypertension.
- 11 La dyspnée comprend l'insuffisance respiratoire aiguë, la dyspnée et la dyspnée d'effort.
- 12 La toux comprend la toux d'origine allergique, la toux, la toux productive et le syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures.
- 13 Les douleurs musculosquelettiques comprennent l'arthralgie, les dorsalgies, les douleurs osseuses, les douleurs musculosquelettiques du thorax, les douleurs musculosquelettiques, les myalgies, les cervicalgies et les extrémités douloureuses.
- 14 La réaction au site d'injection comprend la contusion au site d'injection, la cellulite au site d'injection, la gêne au site d'injection, l'érythème au site d'injection, l'hématome au site d'injection, l'induration au site d'injection, l'inflammation au site d'injection, l'œdème au site d'injection, le prurit au site d'injection, le rash au site d'injection, la réaction au site d'injection et le gonflement au site d'injection.
- 15 La douleur comprend la douleur auriculaire, la douleur du flanc, la douleur inguinale, la douleur thoracique non cardiaque, la douleur oropharyngée, la douleur, la douleur de la mâchoire, les douleurs dentaires et la douleur tumorale.
- 16 L'œdème comprend l'œdème de la face, la surcharge liquidienne, les œdèmes périphériques et le gonflement périphérique.
- 17 La fatigue comprend l'asthénie, la fatigue et le malaise.
- 18 L'élévation des transaminases comprend l'alanine aminotransférase augmentée et l'aspartate aminotransférase augmentée.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Syndrome de relargage des cytokines

Dans l'étude MajesTEC-1 (N = 165), un SRC a été observé chez 72 % des patients après le traitement par TECVAYLI. Un tiers (33 %) des patients ont développé plus d'un SRC. La plupart des patients ont présenté un SRC après le palier 1 de l'escalade de dose (44 %), le palier 2 de l'escalade de dose (35 %) ou la dose initiale d'entretien (24 %). Moins de 3 % des patients ont développé une première apparition de SRC après les doses ultérieures de TECVAYLI. Les SRC étaient de grade 1 (50 %) et de grade 2 (21 %) ou de grade 3 (0,6 %). Le délai médian d'apparition du SRC était de 2 jours (intervalle de 1 à 6 jours) après la dose la plus récente, avec une durée médiane de 2 jours (intervalle de 1 à 9 jours).

Les signes et symptômes les plus fréquents associés au SRC étaient la fièvre (72 %), l'hypoxie (13 %), les frissons (12 %), l'hypotension (12 %), la tachycardie sinusale (7 %), les céphalées (7 %) et des enzymes hépatiques élevés (aspartate aminotransférase augmentée et alanine aminotransférase augmentée) (3,6 % chacune).

Dans l'étude MajesTEC-1, le tocilizumab, les corticoïdes et l'association de tocilizumab et de corticoïdes ont été utilisés pour traiter le SRC dans respectivement 32 %, 11 % et 3 % des cas de SRC.

Toxicités neurologiques, dont l'ICANS

Dans l'étude MajesTEC-1 (N = 165), des événements de toxicité neurologique ont été signalés chez 15 % des patients recevant TECVAYLI. Les événements de toxicité neurologique étaient de grade 1 (8,5 %), de grade 2 (5,5 %) ou de grade 4 (< 1 %). L'événement de toxicité neurologique le plus fréquemment rapporté était les céphalées (8 %).

Des cas d'ICANS, y compris de Grade 3 et plus, ont été rapportés dans les essais cliniques et après la mise sur le marché. Les manifestations cliniques les plus fréquentes d'un ICANS étaient un état confusionnel, une diminution du niveau de conscience, une désorientation, une dysgraphie, une aphasie, une apraxie et une somnolence. L'apparition d'une toxicité neurologique peut être concomitante au SRC, faire suite à la résolution du SRC ou se produire en l'absence de SRC. Le délai observé d'apparition d'un ICANS était compris entre 0 et 21 jours après la dose la plus récente.

Immunogénicité

Chez les patients traités par le teclistamab sous-cutané en monothérapie (N = 238) dans le cadre de l'étude MajesTEC-1, le développement d'anticorps anti-teclistamab a été évalué à l'aide d'un immunodosage par électrochimiluminescence. Un sujet (0,4 %) a développé des anticorps neutralisants à un faible titre.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

La dose maximale tolérée de teclistamab n'a pas été déterminée. Dans les études cliniques, des doses allant jusqu'à 6 mg/kg ont été administrées.

Traitement

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé pour détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres anticorps monoclonaux et anticorps-médicaments conjugués
Code ATC: L01FX24

Mécanisme d'action

Le teclistamab est un anticorps bispécifique de type IgG4-PAA complet, qui cible le récepteur CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T et l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), qui est exprimé à la surface des cellules malignes de la lignée B du myélome multiple, ainsi que des lymphocytes B à un stade de différenciation avancé et des plasmocytes. Avec ses deux sites de liaison,

le teclistamab est capable d'attirer les lymphocytes T CD3⁺ à proximité des cellules BCMA⁺, entraînant l'activation des lymphocytes T, puis la lyse et la mort des cellules BCMA⁺ médiée par la sécrétion de perforine et de diverses granzymes stockées dans les vésicules sécrétoires des lymphocytes T cytotoxiques. Cet effet se produit sans tenir compte de la spécificité des récepteurs des lymphocytes T ou de la présence de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1 à la surface des cellules présentant l'antigène.

Effets pharmacodynamiques

Au cours du premier mois de traitement, une activation des lymphocytes T, une redistribution des lymphocytes T, une réduction des lymphocytes B et une induction des cytokines sériques ont été observées.

Après un mois de traitement par teclistamab, la majorité des répondeurs présentait une réduction du BCMA soluble, et une plus grande réduction du BCMA soluble a été observée chez les sujets présentant des réponses plus profondes au teclistamab.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de TECVAYLI en monothérapie a été évaluée chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire, dans une étude de phase 1/2 (MajesTEC-1), en ouvert, multicentrique et à un seul bras. L'étude incluait des patients qui avaient déjà reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38. L'étude excluait les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral ou une crise d'épilepsie au cours des 6 derniers mois, et les patients avec un indice de performance (IP) du groupe coopératif des spécialistes en oncologie de l'Est des États-Unis (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 , les patients atteints d'une leucémie à plasmocytes, les patients présentant une atteinte active connue du SNC ou des signes cliniques d'atteinte méningée du myélome multiple ou présentant des antécédents actifs ou documentés de maladie auto-immune, à l'exception du vitiligo, du diabète de type 1 et d'une thyroïdite auto-immune antérieure.

Les patients ont reçu des escalades de doses initiales de 0,06 mg/kg et 0,3 mg/kg de TECVAYLI administrées par voie sous-cutanée, suivies de la dose d'entretien de 1,5 mg/kg de TECVAYLI administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine, jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients qui ont présenté une réponse complète (RC) ou mieux pendant au moins 6 mois étaient éligibles à une réduction de la fréquence d'administration à 1,5 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.2). La durée médiane entre le palier 1 de l'escalade de dose et le palier 2 de l'escalade de dose était de 2,9 jours (intervalle de 2-7 jours). La durée médiane entre le palier 2 de l'escalade de dose et la dose d'entretien initiale était de 3,1 jours (intervalle de 2-9 jours). Les patients ont été hospitalisés pour être surveillés pendant au moins 48 heures après l'administration de chaque dose du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI.

La population d'efficacité incluait 165 patients. L'âge médian était de 64 ans (intervalle de 33-84 ans) dont 15 % des patients étaient de 75 ans ou plus ; 58 % étaient des hommes ; 81 % étaient caucasiens, 13 % étaient afro-américains, 2 % étaient asiatiques. Le système international de stadification (ISS : International Staging System) au début de l'étude indiquait que 52% des patients étaient au stade I, 35 % au stade II et 12 % au stade III. Une cytogénétique à haut risque (présence de del(17p), t(4;14) ou t(14;16)) était présente chez 26 % des patients. Dix-sept pour cent des patients présentaient des plasmocytomes extramédullaires.

Le délai médian entre le diagnostic initial du myélome multiple et l'inclusion était de 6 ans (intervalle de 0,8-22,7 ans). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 5 (intervalle de 2-14), 23 % des patients ayant reçu 3 traitements antérieurs. Quatre-vingt-deux pour cent des patients avaient déjà reçu une greffe autologue de cellules souches et 4,8 % des patients avaient déjà reçu une greffe allogénique. Soixante-dix-huit pour cent des patients étaient réfractaires aux 3 classes

thérapeutiques (réfractaires à un inhibiteur du protéasome, à un agent immunomodulateur et à un anticorps monoclonal anti-CD38).

Les résultats d'efficacité étaient basés sur le taux de réponse globale déterminé par l'évaluation du comité de revue indépendant (IRC : Independent Review Committee) selon les critères 2016 du groupe de travail international sur le myélome (IMWG : International Myeloma Working Group) (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de MajesTEC-1

	Tous les patients traités (N = 165)
Taux de réponse globale (TRG : RCs, RC, TBRP, RP) n(%)	104 (63,0 %)
IC à 95 % (%)	(55,2 %, 70,4 %)
Réponse complète stringente (RCs)	54 (32,7 %)
Réponse complète (RC)	11 (6,7 %)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	32 (19,4 %)
Réponse partielle (RP)	7 (4,2 %)
Durée de la réponse (DR) (mois)	
Nombre de répondeurs	104
DR (Mois) : Médiane (IC à 95 %)	18,4 (14,9, NE) ¹
Délai avant la première réponse (mois)	
Nombre de répondeurs	104
Médiane	1,2
Intervalle	(0,2 ; 5,5)
Taux de MRD négative² chez tous les patients traités, n (%) [N = 165]	44 (26,7 %)
IC à 95 % (%)	(20,1 %, 34,1 %)
Taux de MRD négative^{2,3} chez les patients obtenant une RC ou une RCs, n (%) [N = 65]	30 (46,2 %)
IC à 95 % (%)	(33,7 %, 59,0 %)

¹ NE = non estimable

² Le taux de MRD négative est défini comme la proportion de participants ayant atteint un statut MRD négative (seuil de test à 10^{-5}) à tout moment après la dose initiale et avant la progression de la maladie (PM) ou un traitement anti-myélome ultérieur.

³ Seules les évaluations de la MRD (seuil de test à 10^{-5}) dans les 3 mois suivant l'obtention d'une RC/RCs jusqu'au décès/progression/traitement ultérieur (exclusif) sont prises en compte.

Le suivi médian après le changement de schéma posologique était de 12,6 mois (intervalle entre 1,0 et 24,7) chez les patients qui sont passés à 1,5 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec TECVAYLI dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le teclistamab a présenté une pharmacocinétique approximativement proportionnelle à la dose administrée par voie sous-cutanée dans une gamme de doses allant de 0,08 mg/kg à 3 mg/kg (0,05 à 2,0 fois la dose recommandée). Quatre-vingt-dix pour cent de l'exposition à l'état d'équilibre a été atteinte après 12 doses d'entretien hebdomadaires. Le rapport d'accumulation moyen entre la

première et la 13^{ème} dose d'entretien hebdomadaire de teclistamab 1,5 mg/kg était de 4,2 fois pour la C_{max} , de 4,1 fois pour la C_{min} et de 5,3 fois pour l' ASC_{tau} .

La C_{max} , la C_{min} et l' ASC_{tau} du teclistamab sont présentées dans le Tableau 8.

Tableau 8: Paramètres pharmacocinétiques du teclistamab pour la 13^{ème} dose d'entretien hebdomadaire recommandée (1,5 mg/kg) chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire dans MajesTEC-1

Paramètre pharmacocinétique	Moyenne géométrique du Teclistamab (CV%)
C_{max} (µg/mL)	23,8 (55%)
C_{min} (µg/mL)	21,1 (63%)
ASC_{tau} (µg·h/mL)	3 838 (57%)

C_{max} = Concentration sérique maximale de teclistamab; C_{min} = Concentration sérique de teclistamab avant la dose suivante; CV = coefficient de variation géométrique; ASC_{tau} = Aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps sur l'intervalle posologique hebdomadaire.

Absorption

La biodisponibilité moyenne de teclistamab était de 72% lors d'une administration sous-cutanée. Le T_{max} médian (intervalle) de teclistamab après la première et la 13^{ème} dose d'entretien hebdomadaire étaient de 139 heures (19 à 168) et de 72 heures (24 à 168) respectivement.

Distribution

Le volume moyen de distribution était de 5,63 L (CV [coefficient de variation] de 29%).

Elimination

La clairance du teclistamab diminue dans le temps, avec une réduction maximale moyenne (CV) de 40,8 % (56 %) entre la dose initiale et la 13^{ème} dose d'entretien hebdomadaire. La moyenne géométrique de la clairance (CV) est de 0,472 L/jour (64 %) à la 13^{ème} dose d'entretien hebdomadaire. Les patients qui arrêtent le teclistamab après la 13^{ème} dose d'entretien hebdomadaire doivent présenter une réduction de 50 % de la concentration de teclistamab depuis la C_{max} à un délai médian (5^{ème} au 95^{ème} percentile) de 15 jours (7 à 33) après le T_{max} et une réduction de 97 % de la concentration de teclistamab depuis la C_{max} à un délai médian de 69 jours (32 à 163) après le T_{max} .

L'analyse pharmacocinétique de population (basée sur MajesTEC-1) a montré que le BCMA soluble n'avait pas d'impact sur les concentrations sériques de teclistamab.

Populations particulières

La pharmacocinétique de TECVAYLI chez les patients pédiatriques âgés de 17 ans et moins n'a pas été étudiée.

Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent que l'âge (24 à 84 ans) et le sexe n'ont pas influencé la pharmacocinétique du teclistamab.

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle de TECVAYLI chez les patients souffrant d'insuffisance rénale n'a été réalisée.

Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent que l'insuffisance rénale légère ($60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)} < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou modérée ($30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{DFGe} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) n'a pas influencé de manière

significative la pharmacocinétique du teclistamab. Des données limitées sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle de TECVAYLI chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique n'a été réalisée.

Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent que l'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [ASAT] de toute valeur ou bilirubine totale \leq LSN et ASAT > LSN) n'a pas influencé de manière significative la pharmacocinétique du teclistamab. Aucune donnée n'est disponible chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité et mutagénicité

Aucune étude animale n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène ou génotoxique du teclistamab.

Toxicologie sur la reproduction et la fertilité

Aucune étude animale n'a été menée pour évaluer les effets du teclistamab sur la reproduction et le développement fœtal. Dans l'étude de toxicité à doses répétées de 5 semaines chez le singe cynomolgus, il n'y a pas eu d'effets notables sur les organes reproducteurs mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/semaine (environ 22 fois la dose maximale recommandée chez l'homme, sur la base de l'exposition de l'ASC) par voie intraveineuse pendant 5 semaines.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

EDTA sel disodique dihydraté
Acide acétique glacial
Polysorbate 20 (E432)
Acétate de sodium trihydraté
Saccharose
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

18 mois

Seringue préparée

Les seringues préparées doivent être administrées immédiatement. Si l'administration immédiate n'est pas possible, la durée de conservation en cours d'utilisation de la seringue préparée ne doit pas

dépasser 20 heures entre 2 °C et 8 °C ou à température ambiante (15 °C - 30 °C). Jeter la seringue au bout de 20 heures si elle n'a pas été utilisée.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 mL de solution injectable dans un flacon en verre de type 1 muni d'un bouchon en élastomère et d'un opercule en aluminium avec une capsule amovible contenant 30 mg de teclistamab (10 mg/mL). Conditionnement de 1 flacon.

1,7 mL de solution injectable dans un flacon en verre de type 1 muni d'un bouchon en élastomère et d'un opercule en aluminium avec une capsule amovible contenant 153 mg de teclistamab (90 mg/mL). Conditionnement de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il est très important que les instructions de préparation et d'administration fournies dans cette rubrique soient strictement respectées afin de minimiser les erreurs potentielles de dosage avec les flacons de TECVAYLI 10 mg/mL et TECVAYLI 90 mg/mL.

TECVAYLI doit être administré par injection sous-cutanée uniquement. Ne pas administrer TECVAYLI par voie intraveineuse.

TECVAYLI doit être administré par un professionnel de santé disposant du personnel médical formé de manière adéquate et du matériel médical approprié pour gérer les réactions sévères, y compris le syndrome de relargage des cytokines (voir rubrique 4.4).

Les flacons de TECVAYLI 10 mg/mL et TECVAYLI 90 mg/mL sont réservés à un usage unique.

Les flacons de TECVAYLI de concentrations différentes ne doivent pas être combinés pour obtenir la dose d'entretien.

Une technique aseptique doit être utilisée pour préparer et administrer TECVAYLI.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation de TECVAYLI

- Vérifiez la dose prescrite pour chaque injection de TECVAYLI. Pour minimiser les erreurs, utilisez les tableaux suivants pour préparer l'injection de TECVAYLI.
 - Utiliser le Tableau 9 pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel du patient pour le palier 1 de l'escalade de dose en utilisant le flacon de TECVAYLI 10 mg/mL.

Tableau 9 : Volumes d'injection de TECVAYLI (10 mg/mL) pour le palier 1 de l'escalade de dose (0,06 mg/kg)

Palier 1 de l'escalade de dose (0,06 mg/kg)	Poids corporel (kg)	Dose totale (mg)	Volume d'injection (mL)	Nombre de flacons (1 flacon= 3 mL)
	35-39	2,2	0,22	1
	40-44	2,5	0,25	1
	45-49	2,8	0,28	1
	50-59	3,3	0,33	1
	60-69	3,9	0,39	1
	70-79	4,5	0,45	1
	80-89	5,1	0,51	1
	90-99	5,7	0,57	1
	100-109	6,3	0,63	1
	110-119	6,9	0,69	1
	120-129	7,5	0,75	1
	130-139	8,1	0,81	1
	140-149	8,7	0,87	1
150-160	9,3	0,93	1	

- Utiliser le Tableau 10 pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel du patient pour le palier 2 de l'escalade de dose en utilisant le flacon de TECVAYLI 10 mg/mL.

Tableau 10 : Volumes d'injection de TECVAYLI (10 mg/mL) pour le palier 2 de l'escalade de dose (0,3 mg/kg)

Palier 2 de l'escalade de dose (0,3 mg/kg)	Poids corporel (kg)	Dose totale (mg)	Volume d'injection (mL)	Nombre de flacons (1 flacon= 3 mL)
	35-39	11	1,1	1
	40-44	13	1,3	1
	45-49	14	1,4	1
	50-59	16	1,6	1
	60-69	19	1,9	1
	70-79	22	2,2	1
	80-89	25	2,5	1
	90-99	28	2,8	1
	100-109	31	3,1	2
	110-119	34	3,4	2
	120-129	37	3,7	2
	130-139	40	4,0	2
	140-149	43	4,3	2
150-160	47	4,7	2	

- Utiliser le Tableau 11 pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel du patient pour la dose d'entretien en utilisant le flacon de TECVAYLI 90 mg/mL.

Tableau 11 : Volumes d'injection de TECVAYLI (90 mg/mL) pour la dose d'entretien (1,5 mg/kg)

Dose d'entretien (1,5 mg/kg)	Poids corporel (kg)	Dose totale (mg)	Volume d'injection (mL)	Nombre de flacons (1 flacon = 1,7 mL)
	35-39	56	0,62	1
	40-44	63	0,70	1
	45-49	70	0,78	1
	50-59	82	0,91	1
	60-69	99	1,1	1
	70-79	108	1,2	1
	80-89	126	1,4	1
	90-99	144	1,6	1
	100-109	153	1,7	1
	110-119	171	1,9	2
	120-129	189	2,1	2
	130-139	198	2,2	2
	140-149	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

- Sortir le flacon adéquat de TECVAYLI du réfrigérateur (2 °C-8 °C) et le laisser s'équilibrer à température ambiante (15 °C-30 °C) si nécessaire pendant au moins 15 minutes. Ne pas réchauffer TECVAYLI d'une autre manière.
- Une fois équilibré, agiter doucement le flacon pendant environ 10 secondes pour le mélanger. Ne pas secouer.
- Prélever le volume d'injection requis de TECVAYLI du ou des flacon(s) dans une seringue de taille appropriée en utilisant une aiguille de transfert.
 - Chaque volume d'injection ne doit pas dépasser 2,0 mL. Répartir les doses nécessitant plus de 2,0 mL de manière égale dans plusieurs seringues.
- TECVAYLI est compatible avec les aiguilles d'injection en acier inoxydable et les seringues en polypropylène et en polycarbonate.
- Remplacer l'aiguille de transfert par une aiguille de taille appropriée pour injection.
- Inspecter visuellement TECVAYLI pour détecter la présence de particules et d'un changement de couleur avant l'administration. Ne pas utiliser si la solution a changé de couleur, est trouble ou contient des particules étrangères.
 - TECVAYLI solution injectable est incolore à jaune clair.

Administration de TECVAYLI

- Injecter le volume requis de TECVAYLI dans le tissu sous-cutané de l'abdomen (site d'injection privilégié). Alternativement, TECVAYLI peut être injecté dans le tissu sous-cutané à d'autres endroits (par exemple, la cuisse). Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections de TECVAYLI doivent être espacées d'au moins 2 cm.
- Ne pas injecter dans les tatouages, les cicatrices ou les zones où la peau est rouge, meurtrie, sensible, dure ou non intacte.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 août 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leyden
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- A la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que dans chaque état membre où TECVAYLI est commercialisé, tous les patients/soignants susceptibles d'utiliser le teclistamab ont accès à/reçoivent la carte patient qui informera et expliquera aux patients les risques de SRC et de toxicités neurologiques, dont l'ICANS. La carte patient comprend également un message d'avertissement destiné aux professionnels de santé traitant le patient indiquant que le patient reçoit du teclistamab.

La carte patient contiendra les messages clés suivants :

- Une description des principaux signes et symptômes de SRC et de toxicités neurologiques, dont l'ICANS
- Une description du moment où il faut consulter immédiatement un professionnel de santé ou un service d'urgence médicale, en cas d'apparition de signes et de symptômes de SRC ou de toxicités neurologiques, dont l'ICANS
- Les coordonnées du médecin prescripteur

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du teclistamab indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'étude 64007957MMY3001, une étude randomisée de phase 3 comparant le teclistamab en association avec le daratumumab SC à l'association daratumumab SC, pomalidomide et dexaméthasone (DPd) ou à l'association daratumumab SC, bortézomib et dexaméthasone (DVd) chez les patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire	Mars 2028
Afin de caractériser davantage la durée de la réponse et la sécurité à long terme chez les patients atteints d'un myélome multiple précédemment traités avec ≥ 3 lignes antérieures de traitement, incluant un agent immunomodulateur, un IP et un anticorps anti-CD38, le titulaire de l'AMM soumettra le rapport final de l'étude 64007957MMY1001, une étude de phase 1/2, de première administration chez l'homme, en ouvert, avec une escalade de dose de Teclistamab, un anticorps bispécifique BCMA x CD3 humanisé, chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire	Décembre 2028

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TECVAYLI 10 mg/mL solution injectable
teclistamab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de 3 mL contient 30 mg de teclistamab (10 mg/mL)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : EDTA sel disodique dihydraté, acide acétique glacial, polysorbate 20, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon, 30 mg/3 mL
Escalade de dose

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée uniquement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas secouer.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1675/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

TECVAYLI 10 mg/mL injection
teclistamab
teclistamab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

30 mg/3 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TECVAYLI 90 mg/mL solution injectable
teclistamab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de 1,7 mL contient 153 mg de teclistamab (90 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : EDTA sel disodique dihydraté, acide acétique glacial, polysorbate 20, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon, 153 mg/1,7 mL
Dose d'entretien

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée uniquement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas secouer.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1675/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

TECVAYLI 90 mg/mL injection
teclistamab
teclistamab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

153 mg/1,7 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : information du patient

TECVAYLI 10 mg/mL solution injectable
TECVAYLI 90 mg/mL solution injectable

teclistamab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que TECVAYLI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir TECVAYLI
3. Comment TECVAYLI est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver TECVAYLI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que TECVAYLI et dans quels cas est-il utilisé

TECVAYLI est un médicament contre le cancer qui contient la substance active « teclistamab » et est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer de la moelle osseuse appelé myélome multiple.

Il est utilisé pour les patients qui ont reçu au préalable au moins trois autres types de traitement qui n'ont pas fonctionné ou ont cessé de fonctionner.

Comment agit TECVAYLI

TECVAYLI est un anticorps (un type de protéine), conçu pour reconnaître et se fixer sur des cibles spécifiques dans votre corps. TECVAYLI cible l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), présent sur les cellules cancéreuses du myélome multiple, et le cluster de différenciation 3 (CD3), présent sur les lymphocytes T de votre système immunitaire. Ce médicament agit en se fixant sur ces cellules et les rapprochant, afin que votre système immunitaire puisse détruire les cellules cancéreuses du myélome multiple.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir TECVAYLI

Vous ne devez pas recevoir TECVAYLI si vous êtes allergique au teclistamab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Si vous n'êtes pas sûr(e) d'être allergique, consultez votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir TECVAYLI.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir TECVAYLI si vous avez subi un accident vasculaire cérébral ou des convulsions au cours des 6 derniers mois.

TECVAYLI et vaccins

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir TECVAYLI si vous avez été vacciné(e) récemment ou si vous allez être vacciné(e).

Vous ne devez pas recevoir de vaccins vivants quatre semaines avant et jusqu'à quatre semaines après avoir reçu votre traitement par TECVAYLI.

Examens et contrôles

Avant de vous administrer TECVAYLI, votre médecin vérifiera votre numération sanguine pour détecter la présence de signes d'infection. Si vous avez une infection, elle sera traitée avant que vous receviez TECVAYLI. Votre médecin vérifiera également si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Pendant votre traitement par TECVAYLI, votre médecin vous surveillera pour détecter d'éventuels effets indésirables. Votre médecin vérifiera régulièrement votre numération sanguine, car le nombre de cellules sanguines et d'autres composants du sang peut diminuer.

Attention aux effets indésirables graves.

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Signes d'une maladie connue sous le nom de « syndrome de relargage des cytokines » (SRC). Le syndrome de relargage des cytokines est une réaction immunitaire grave entraînant des symptômes tels que fièvre, frissons, nausées, maux de tête, accélération du rythme cardiaque, sensation de vertige et difficulté à respirer.
- Effets sur votre système nerveux. Les symptômes comprennent une sensation de confusion, une sensation de baisse de la vigilance, une somnolence, ou des difficultés à écrire et/ou parler. Certains de ces symptômes peuvent être les signes d'une réaction immunitaire grave appelée « syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires » (ICANS).
- Signes et symptômes d'une infection.

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez des signes mentionnés ci-dessus.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas TECVAYLI à des enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans, car les effets de ce médicament sur eux ne sont pas connus.

Autres médicaments et TECVAYLI

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela comprend les médicaments que vous pouvez obtenir sans ordonnance et les préparations à base de plantes.

Grossesse et allaitement

Les effets de TECVAYLI sur les enfants à naître et le passage dans le lait maternel ne sont pas connus.

Grossesse — informations pour les femmes

Informez votre médecin ou infirmier/ère avant que l'on vous administre TECVAYLI si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

Si vous débutez une grossesse au cours de votre traitement par ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Grossesse — informations pour les hommes

Si votre partenaire débute une grossesse pendant que vous prenez ce médicament, prévenez immédiatement votre médecin.

Contraception — informations pour les femmes en âge de procréer

Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 5 mois après avoir arrêté le traitement par TECVAYLI.

Contraception — informations pour les hommes

Si votre partenaire peut devenir enceinte, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement par TECVAYLI.

Allaitement

Vous déciderez avec votre médecin si les bénéfices de l'allaitement maternel l'emportent sur les risques encourus par votre enfant. Si vous et votre médecin décidez d'arrêter de prendre ce médicament, vous ne devez pas allaiter pendant 5 mois après l'arrêt du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines personnes peuvent se sentir fatiguées, étourdies ou confuses pendant le traitement par TECVAYLI. Ne conduisez pas, n'utilisez pas d'outils, ne faites pas fonctionner de machines lourdes, ou ne faites pas de choses qui pourraient représenter un danger pour vous au moins 48 heures après avoir reçu votre troisième dose de TECVAYLI ou selon les instructions de votre médecin.

TECVAYLI contient du sodium

TECVAYLI contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment TECVAYLI est-il administré

Quelle dose vous est administrée

Votre médecin déterminera votre dose de TECVAYLI. La dose de TECVAYLI dépendra de votre poids corporel. Les deux premières doses seront plus basses.

TECVAYLI est administré comme suit :

- Vous recevrez 0,06 mg pour chaque kilogramme de poids corporel pour votre première dose.
- Vous recevrez 0,3 mg pour chaque kilogramme de poids corporel pour votre deuxième dose, 2 à 7 jours plus tard.
- Vous recevrez ensuite une « dose d'entretien » de 1,5 mg pour chaque kilogramme de poids corporel, 2 à 7 jours après la deuxième dose.
- Vous continuerez ensuite à recevoir une « dose d'entretien » une fois par semaine tant que vous tirerez un bénéfice de TECVAYLI.

Si vous continuez à tirer un bénéfice de TECVAYLI après 6 mois, votre médecin pourrait décider que vous receviez une "dose d'entretien" toutes les deux semaines.

Votre médecin surveillera l'apparition d'effets indésirables après chacune de vos trois premières doses, et ce pendant 2 jours après chaque dose.

Vous devrez rester à proximité d'un établissement de santé après les trois premières doses au cas où vous auriez des effets indésirables.

Comment le médicament est-il administré

TECVAYLI vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère sous forme d'une injection sous la peau (injection « sous-cutanée »). Il est administré dans la région de l'estomac (abdomen) ou de la cuisse.

Autres médicaments administrés pendant le traitement par TECVAYLI

Vous recevrez des médicaments 1 à 3 heures avant chacune des trois premières doses de TECVAYLI qui aident à réduire le risque d'effets indésirables tels que le syndrome de relargage des cytokines.

Ceux-ci peuvent inclure :

- des médicaments pour réduire le risque de réactions allergiques (antihistaminiques)
- des médicaments pour réduire le risque d'inflammation (corticoïdes)
- des médicaments pour réduire le risque de fièvre (comme le paracétamol)

Ces médicaments pourraient également vous être administrés pour des doses ultérieures de TECVAYLI en fonction des symptômes que vous présentez.

Vous pourriez également recevoir d'autres médicaments en fonction des symptômes que vous pourriez présenter ou de vos antécédents médicaux.

Si vous avez utilisé plus de TECVAYLI que vous n'auriez dû

Ce médicament vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère, et il est donc peu probable que vous receviez une dose de médicament trop importante. Dans le cas où on vous en administrerait trop (surdosage), votre médecin surveillera l'apparition d'effets indésirables.

Si vous oubliez votre rendez-vous pour recevoir TECVAYLI

Il est très important d'aller à tous vos rendez-vous. Si vous manquez un rendez-vous, convenez d'un autre dès que possible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants, qui peuvent être sévères et potentiellement mortels.

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- réaction immunitaire grave (« syndrome de relargage des cytokines ») pouvant entraîner de la fièvre, des frissons, des nausées, des maux de tête, une accélération du rythme cardiaque, des vertiges et des difficultés respiratoires
- faible taux d'anticorps appelés « immunoglobulines » dans le sang (hypogammaglobulinémie), ce qui peut favoriser les infections
- faible taux d'un type de globules blancs (neutropénie)
- infection, pouvant se manifester par de la fièvre, des frissons, des tremblements, une toux, un essoufflement, une respiration rapide et une accélération du pouls

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Effets sur votre système nerveux. Ces effets peuvent être les signes d'une réaction immunitaire grave appelée « syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires » (ICANS). Certains de ces symptômes sont les suivants :
 - sensation de confusion
 - sensation de baisse de la vigilance
 - difficultés à écrire
 - difficultés à parler
 - somnolence
 - perte de la capacité à effectuer des mouvements et des gestes techniques (malgré la capacité physique et le désir de les effectuer)

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessus.

Autres effets indésirables

Les autres effets indésirables sont énumérés ci-dessous. Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces effets indésirables.

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10):

- infection pulmonaire (pneumonie)
- infection COVID-19 provoquée par un virus appelé coronavirus (SARS-CoV-2)
- nez, sinus ou gorge infectés (infection des voies aériennes supérieures)
- faible taux de globules rouges (anémie)
- faible taux de plaquettes sanguines (cellules qui aident le sang à coaguler ; thrombopénie)
- faible nombre de globules blancs (leucopénie)
- faible taux d'un type de globules blancs (lymphopénie)
- faible taux de « phosphate », de « magnésium » ou de « potassium » dans le sang (hypophosphatémie, hypomagnésémie ou hypokaliémie)
- augmentation du taux de « calcium » (hypercalcémie)
- augmentation de la « phosphatase alcaline » dans le sang
- diminution de l'appétit
- envie de vomir (nausées), diarrhée, constipation, vomissements
- céphalées
- lésions nerveuses pouvant entraîner des picotements, des engourdissements, des douleurs ou une perte de la sensation de douleur
- tension artérielle élevée (hypertension)
- saignement, potentiellement grave (hémorragie)
- toux
- essoufflement (dyspnée)
- fièvre
- fatigue intense
- douleurs musculaires ou courbatures
- mains, chevilles ou pieds gonflés (œdème)
- réactions cutanées au niveau ou à proximité du site d'injection, y compris rougeur de la peau, démangeaison, gonflement, douleur, contusion, éruption cutanée, saignement

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10):

- infection grave dans tout le corps (sepsis)
- infection de la peau entraînant une rougeur (cellulite)
- faible nombre d'un type de globules blancs accompagné de fièvre (neutropénie fébrile)
- faible taux de « fibrinogène », un type de protéine dans le sang, qui rend difficile la formation de caillots
- modification des fonctions cérébrales (encéphalopathie)
- faible taux de « calcium » ou de « sodium » dans le sang (hypocalcémie ou hyponatrémie)
- taux élevé de « potassium » dans le sang (hyperkaliémie)
- faible taux d'albumine dans le sang (hypoalbuminémie)
- faible taux d'oxygène dans le sang (hypoxie)
- augmentation du taux de « gamma-glutamyltransférase » dans le sang
- augmentation du taux d'enzymes hépatiques « transaminases » dans le sang
- augmentation du taux de créatinine dans le sang
- augmentation du taux d'amylase dans le sang (hyperamylasémie)
- augmentation du taux de lipase dans le sang (hyperlipasémie)
- les tests sanguins peuvent montrer que le sang met plus de temps à coaguler (augmentation de l'INR et allongement du TCA)

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver TECVAYLI

TECVAYLI sera conservé à l'hôpital ou à la clinique par votre médecin.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Votre professionnel de santé éliminera les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient TECVAYLI

- La substance active est le teclistamab. TECVAYLI existe en deux concentrations différentes :
 - 10 mg/mL - un flacon de 3 mL contient 30 mg de teclistamab
 - 90 mg/mL - un flacon de 1,7 mL contient 153 mg de teclistamab
- Les autres composants sont : EDTA sel disodique dihydraté, acide acétique glacial, polysorbate 20, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables (voir « TECVAYLI contient du sodium » de la rubrique 2).

Comment se présente TECVAYLI et contenu de l'emballage extérieur

TECVAYLI est une solution injectable (injection). Il s'agit d'un liquide incolore à jaune clair. TECVAYLI se présente sous la forme d'une boîte en carton contenant 1 flacon en verre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel.: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées.

L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

Il est très important de suivre scrupuleusement les instructions de préparation et d'administration fournies dans cette rubrique afin de minimiser les erreurs d'administration avec les flacons de TECVAYLI 10 mg/mL et TECVAYLI 90 mg/mL.

TECVAYLI doit être administré par injection sous-cutanée uniquement. Ne pas administrer TECVAYLI par voie intraveineuse.

TECVAYLI doit être administré par un professionnel de santé disposant du personnel médical formé de manière adéquate et du matériel médical approprié pour gérer les réactions sévères, y compris le syndrome de relargage des cytokines.

Les flacons de TECVAYLI 10 mg/mL et TECVAYLI 90 mg/mL sont réservés à un usage unique.

Les flacons de TECVAYLI de concentrations différentes ne doivent pas être combinés pour obtenir la dose d'entretien.

Une technique aseptique doit être utilisée pour préparer et administrer TECVAYLI.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation de TECVAYLI

- Vérifiez la dose prescrite pour chaque injection de TECVAYLI. Pour minimiser les erreurs, utilisez les tableaux suivants pour préparer l'injection de TECVAYLI.
 - Utilisez le Tableau 1 pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel du patient pour le palier 1 de l'escalade de dose en utilisant le flacon de TECVAYLI 10 mg/mL.

Tableau 1 : Volumes d'injection de TECVAYLI (10 mg/mL) pour le palier 1 de l'escalade de dose (0,06 mg/kg)

Palier 1 de l'escalade de dose (0,06 mg/kg)	Poids corporel (kg)	Dose totale (mg)	Volume d'injection (mL)	Nombre de flacons (1 flacon = 3 mL)
	35-39	2,2	0,22	1
	40-44	2,5	0,25	1
	45-49	2,8	0,28	1
	50-59	3,3	0,33	1
	60-69	3,9	0,39	1
	70-79	4,5	0,45	1
	80-89	5,1	0,51	1
	90-99	5,7	0,57	1
	100-109	6,3	0,63	1
	110-119	6,9	0,69	1
	120-129	7,5	0,75	1
	130-139	8,1	0,81	1
	140-149	8,7	0,87	1
150-160	9,3	0,93	1	

- Utilisez le Tableau 2 pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel du patient pour le palier 2 de l'escalade de dose en utilisant le flacon de TECVAYLI 10 mg/mL.

Tableau 2 : Volumes d'injection de TECVAYLI (10 mg/mL) pour le palier 2 de l'escalade de dose (0,3 mg/kg)

Palier 2 de l'escalade de dose (0,3 mg/kg)	Poids corporel (kg)	Dose totale (mg)	Volume d'injection (mL)	Nombre de flacons (1 flacon = 3 mL)
	35-39	11	1,1	1
	40-44	13	1,3	1
	45-49	14	1,4	1
	50-59	16	1,6	1
	60-69	19	1,9	1
	70-79	22	2,2	1
	80-89	25	2,5	1
	90-99	28	2,8	1
	100-109	31	3,1	2
	110-119	34	3,4	2
	120-129	37	3,7	2
	130-139	40	4,0	2
	140-149	43	4,3	2
150-160	47	4,7	2	

- Utilisez le Tableau 3 pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel du patient pour la dose d'entretien en utilisant le flacon de TECVAYLI 90 mg/mL.

Tableau 3 : Volumes d'injection de TECVAYLI (90 mg/mL) pour la dose d'entretien (1,5 mg/kg)

	Poids corporel (kg)	Dose totale (mg)	Volume d'injection (mL)	Nombre de flacons (1 flacon = 1,7 mL)
Dose d'entretien (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

- Sortir le flacon de TECVAYLI au dosage adéquat du réfrigérateur (2 °C-8 °C) et le laisser s'équilibrer à température ambiante (15 °C-30 °C) si nécessaire pendant au moins 15 minutes. Ne pas réchauffer TECVAYLI d'une autre manière.
- Une fois équilibré, agiter doucement le flacon pendant environ 10 secondes pour le mélanger. Ne pas secouer.
- Prélever le volume d'injection requis de TECVAYLI du ou des flacon(s) dans une seringue de taille appropriée à l'aide d'une aiguille de transfert.
 - Chaque volume d'injection ne doit pas dépasser 2,0 mL. Répartir les doses nécessitant plus de 2,0 mL de manière égale dans plusieurs seringues.
- TECVAYLI est compatible avec les aiguilles en acier inoxydable, les seringues en polypropylène et en polycarbonate.
- Remplacer l'aiguille de transfert par une aiguille de taille appropriée pour l'injection.
- Inspecter visuellement TECVAYLI pour détecter la présence de particules et d'un changement de couleur avant l'administration. Ne pas utiliser si la solution a changé de couleur, est trouble ou en présence de particules étrangères.
 - TECVAYLI solution injectable est incolore à jaune clair.

Administration de TECVAYLI

- Injecter le volume requis de TECVAYLI dans le tissu sous-cutané de l'abdomen (site d'injection privilégié). TECVAYLI peut également être injecté dans le tissu sous-cutané de la cuisse. Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections de TECVAYLI doivent être espacées d'au moins 2 cm.
- Ne pas injecter dans les tatouages, les cicatrices ou les zones où la peau est rouge, meurtrie, sensible, dure ou non intacte.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le(s) PSUR concernant teclistamab, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes:

Compte tenu des données disponibles sur le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) provenant des essais cliniques et de notifications spontanées incluant de nouveaux symptômes d'ICANS et dans 6 cas d'ICANS de Grade 3 et plus avec une relation étroite dans le temps, et compte tenu du fait que l'ICANS est un effet indésirable déjà connu du teclistamab, le rapporteur du PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre le teclistamab et de nouveaux symptômes d'ICANS et d'ICANS de grade 3 et plus, est au moins une possibilité. Le rapporteur du PRAC conclut que les informations relatives aux produits contenant du teclistamab doivent être modifiées en conséquence.

Après avoir examiné la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales et les motifs de la recommandation du PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au teclistamab, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant teclistamab demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) sur le marché soient modifiés.