

GUIDE POSOLOGIQUE



**LE POUVOIR D'AGIR EST ENTRE
VOS MAINS¹**

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 ².

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Cela permettra d'identifier rapidement toute nouvelle information relative à la sécurité. Les professionnels de santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté. Veuillez consulter la section des effets indésirables des mentions légales de TECVAYLI[®] pour obtenir des indications sur les modalités de signalement des effets indésirables.

Comment TECVAYLI[®] est administré ?

Schéma posologique de TECVAYLI[®]

TECVAYLI[®] est administré par injection sous-cutanée dans la région de l'estomac (abdomen) ou de la cuisse.*¹

Les patients recevront TECVAYLI[®] selon un schéma d'escalade de dose variable d'un patient à l'autre. Cela signifie que vos patients recevront des injections dont la dose augmente progressivement jusqu'à atteindre **la dose d'entretien** appropriée. Les doses sont calculées en fonction du poids corporel.¹

Ce schéma d'escalade de dose, associé à une prémédication, permet de minimiser le risque et la gravité d'un effet indésirable appelé **syndrome de libération de cytokines (SLC)**.¹ Il s'agit d'un effet indésirable grave associé aux médicaments (y compris TECVAYLI[®]) qui stimulent la réponse immunitaire des lymphocytes T.^{1,9}

Une fois le schéma d'escalade de dose terminé, TECVAYLI[®] est administré une fois par semaine. Si le patient obtient une réponse complète ou mieux pendant au moins 6 mois, le médecin peut envisager de réduire votre dose d'entretien à une dose toutes les 2 semaines.¹

Prémédication

Entre 1 et 3 heures avant chaque augmentation de la dose, vous recevrez:¹

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

La prémédication sera administrée durant le schéma d'escalade de dose afin de réduire le risque de syndrome de libération de cytokines.¹



Les prémédications doivent être administrées 1 à 3 heures avant chaque dose durant le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI[®].¹

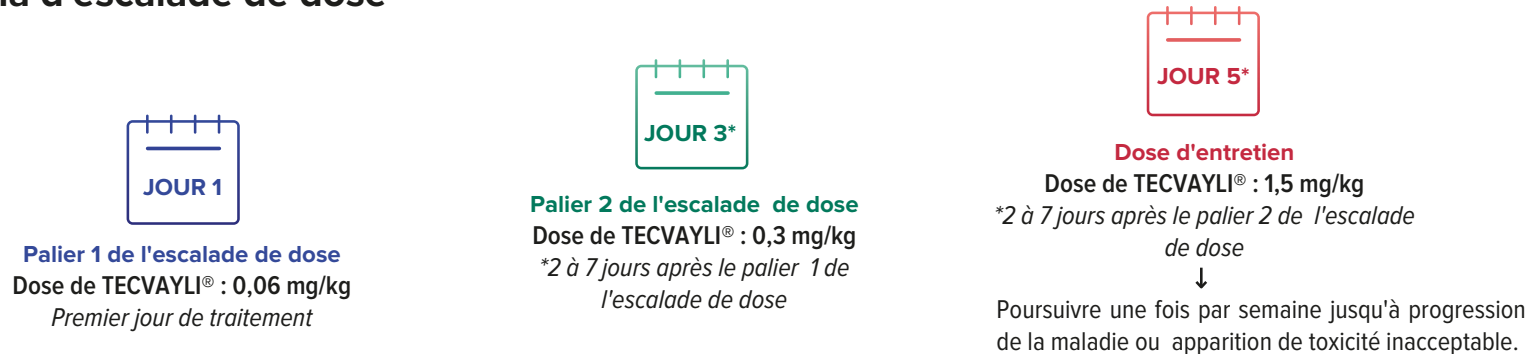
* Les réactions au niveau du site d'injection peuvent se manifester par des ecchymoses, un inconfort, une inflammation, etc. Il est conseillé de changer de site.¹

** Une prémédication vous sera administrée avant les doses suivantes en cas de retard de d'administration de dose.¹

1. Tecvayli[®] (Teclistamab), mentions légales en vigueur sur base EU version 11/07/2024.

Immunothérapie standard, d'administration hebdomadaire, en sous-cutanée succédant à une phase initiale d'escalade de dose¹

Schéma d'escalade de dose¹



Chez les patients qui ont une réponse complète ou mieux pendant au moins 6 mois, une réduction de la fréquence d'administration à 1,5 mg/kg en sous-cutanée, toutes les deux semaines peut être envisagée¹

Le schéma d'escalade de dose impliquant les prémédications doit prendre fin avant de commencer le traitement par voie sous-cutanée hebdomadaire**¹ ; il pourrait s'avérer nécessaire de répéter tout ou une partie du schéma d'escalade de dose après un retard d'administration du médicament.¹

Dans l'étude MajesTEC-1, l'utilisation d'une posologie personnalisée, ajustée en fonction du poids, TECVAYLI® a permis aux patients d'obtenir des réponses rapides, profondes et durables avec un bon profil de sécurité^{1,2}

*Les doses de médicaments administrés en prémédication concernent les corticostéroïdes (dexaméthasone 16 mg par voie orale ou intraveineuse), les antihistaminiques (diphénhydramine 50 mg par voie orale ou intraveineuse ou équivalent) et les antipyrétiques (acétaminophène 650 mg à 1 000 mg par voie orale ou intraveineuse ou équivalent)¹

1. Tecvayli® (Teclistamab), mentions légales en vigueur sur base EU version 11/07/2024.

Commencer le traitement par TECVAYLI®

La dose recommandée de TECVAYLI® est de 1,5 mg/kg par voie sous-cutanée, précédée par une escalade de dose de 0,06 mg/kg et 0,3 mg/kg. La première dose de 1,5 mg/kg est également considérée comme une dose de la phase d'escalade.¹

Avant chaque dose du schéma d'escalade, des prémédications seront administrées afin de réduire le risque de syndrome de libération de cytokines.¹



Veuillez noter que le calendrier est donné à titre indicatif.
Le délai entre l'administration du palier 2 du schéma d'escalade (jour 3) et la première dose d'entretien (jour 5) peut varier de 2 et 7 jours.¹



Phase d'escalade de dose



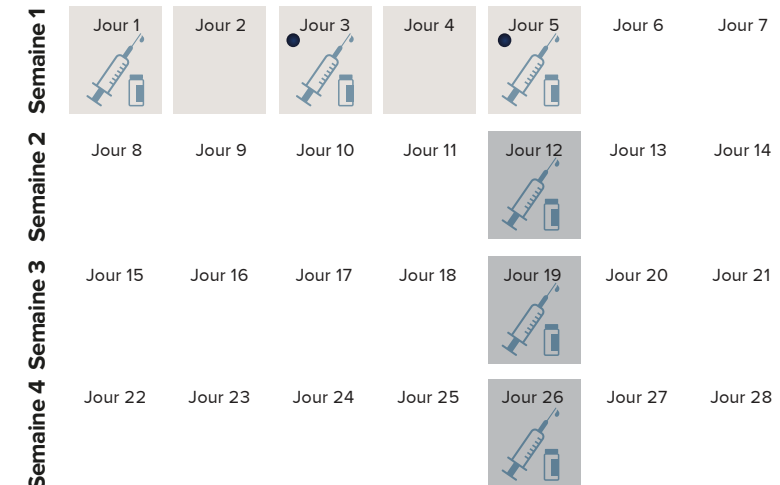
Le palier 2 de l'escalade de dose peut commencer entre 2 et 7 jours après le palier 1 de l'escalade de dose.



Phase d'entretien



La première dose d'entretien peut être administrée entre 2 et 7 jours après le palier 2 de l'escalade de dose.



1. Tecvayli® (Teclistamab), mentions légales en vigueur sur base EU version 11/07/2024.

TECVAYLI® teclistamab offre la possibilité d'une administration toute les deux semaines

pour les patients atteints de MM R/R ayant obtenu $\geq$ RC pendant 6 mois consécutifs après une administration hebdomadaire SC initiale¹

Johnson & Johnson
Innovative Medicine

TECVAYLI®
(teclistamab)
10 mg/mL et 90 mg/mL

Après le schéma d'escalade de dose, les patients commencent par une administration hebdomadaire, avec la possibilité de passer à une administration toutes les deux semaines : ¹



Programme posologique hebdomadaire¹

Poursuivre avec 1,5 mg/kg en SC, une semaine après la première dose d'entretien, puis chaque semaine jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable¹



Escalade de doses

JOUR 1

Palier 1 de l'escalade de dose
0,06 mg/kg
dose unique en SC

JOUR 2

Surveillance étroite
pendant 48 heures

JOUR 3*

Escalade de dose 2
0,3 mg/kg
Dose unique en SC

JOUR 4

Surveillance étroite
pendant 48 heures

Jour 5*

Première dose d'entretien
1,5 mg/kg
Dose unique en SC

JOUR 6

JOUR 7

Surveillance étroite
pendant 48 heures

En raison du risque de CRS, il convient de demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé et de faire l'objet d'une surveillance quotidienne pendant 48 heures après l'administration de chaque dose du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI®¹

*Chaque dose peut être administrée 2 à 7 jours après la dose précédente¹

Veuillez vous assurer que chaque patient/soignant reçoit une carte patient TECVAYLI®. Cette carte permet d'informer et d'expliquer les risques liés au CRS et aux toxicités neurologiques, y compris l'ICANS, et sert également d'avertissement aux autres professionnels de santé susceptibles de voir votre patient.¹



Conservez des réponses profondes et durables avec une dose toutes les deux semaines – 68,7 % des patients sous TECVAYLI® ont conservé leur réponse pendant $\geq$ 2 ans après leur passage à une fréquence d'administration réduite $\geq$ 6 mois de CR soutenue.*²



Aider à réduire le risque d'infection – chez les patients qui sont passés à une dose de TECVAYLI® toutes les deux semaines (N = 63), le taux d'apparition d'infections de grade $\geq$ 3 d'apparition récente était réduit de moitié par rapport aux patients qui ont continué à recevoir une dose hebdomadaire (15,6 % contre 33,3 %)**^{2,3}



Dans l'essai MajesTEC-1, le dosage personnalisé en fonction du poids TECVAYLI® a permis d'obtenir un taux $\geq$ CR de 45,5%, avec des réponses rapides et durables, un contrôle de la maladie et un bon profil de sécurité.^{1,4,5}

Adapté de TECVAYLI® mentions légales sur base EU version 11/07/2024 ¹

CD, cluster de différenciation ; CR, réponse complète ; CRS, syndrome de libération de cytokines ; ICANS, syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires ; MM, myélome multiple ; PR, réponse partielle ; QW, une dose par semaine ; R/R, récidivant et réfractaire ; SC, sous-cutané ; VGPR, très bonne réponse partielle.

*Les patients avaient la possibilité de passer à une fréquence d'administration réduite s'ils atteignaient $\geq$ PR après $\geq$ 4 cycles (phase 1) ou $\geq$ CR pendant $\geq$ 6 mois (phase 2) ; au moment du passage à une fréquence réduite, 54 (85,7 %) patients avaient $\geq$ CR, 8 (12,7 %) étaient en VGPR et 1 (1,6 %) était en PR.

**Les données proviennent uniquement des répondants qui sont passés à une fréquence d'administration réduite²

1. TECVAYLI® (Teclistamab), mentions légales en vigueur sur base EU version 11/07/2024. 2. Usmani SZ et al. Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; 2–6 June 2023; Chicago, IL (Presentation no. 8034). 3. Nooka AK et al. Cancer 2023; doi:10.1002/cncr.35107. 4. van de Donk NWCJ et al. Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; 2–6 June 2023; Chicago, IL (Poster no. 8011). 5. Moreau P et al. N Engl J Med 2022; 387(6):495–505.

Calculer le dosage de TECVAYLI® : sélectionner la phase de dosage et la concentration du flacon

Palier 1 de la
dose d'escalade

Palier 2 de la
dose d'escalade

Dose
d'entretien

Palier 1 de la dose d'escalade
(concentration du flacon 10 mg/mL, dose 0,06 mg/kg)¹

Palier 1 Dose d'escalade (0.06 mg/kg)	Poids (kg)	Dose totale (mg)	Volume de l'injection (mL)	Nombre de flacons (1 flacon = 3mL)	Concentration du flacon 10mg/mL, dose 0,06 mg/kg
	35–39	2.2	0.22	1	
	40–44	2.5	0.25	1	
	45–49	2.8	0.28	1	
	50–59	3.3	0.33	1	
	60–69	3.9	0.39	1	
	70–79	4.5	0.45	1	
	80–89	5.1	0.51	1	
	90–99	5.7	0.57	1	
	100–109	6.3	0.63	1	
	110–119	6.9	0.69	1	
	120–129	7.5	0.75	1	
	130–139	8.1	0.81	1	
	140–149	8.7	0.87	1	
	150–160	9.3	0.93	1	



Assurez-vous d'utiliser la concentration de flacon correcte à l'initiation du traitement et pour toutes les dose suivantes du schéma d'escalade de dose vs la dose d'entretien.

1. Tecvayli® (Teclistamab), mentions légales en vigueur sur base EU version 11/07/2024.

Calculer le dosage de TECVAYLI® : sélectionner la phase de dosage et la concentration du flacon

Palier 1 de la
dose d'escalade

**Palier 2 de la
dose d'escalade**

Dose
d'entretien

**Palier 2 de la dose d'escalade
(concentration du flacon 10 mg/mL, dose 0,3 mg/kg)¹**

Palier 2 Dose d'escalade (0.3 mg/kg)	Poids (kg)	Dose totale (mg)	Volume de l'injection (mL)	Nombre de flacons (1 flacon = 3mL)	Concentration du flacon 10mg/mL, dose 0,3 mg/kg
	35–39	11	1.1	1	
	40–44	13	1.3	1	
	45–49	14	1.4	1	
	50–59	16	1.6	1	
	60–69	19	1.9	1	
	70–79	22	2.2	1	
	80–89	25	2.5	1	
	90–99	28	2.8	1	
	100–109	31	3.1	2	
	110–119	34	3.4	2	
	120–129	37	3.7	2	
	130–139	40	4.0	2	
	140–149	43	4.3	2	
	150–160	47	4.7	2	



Assurez-vous d'utiliser la concentration de flacon correcte à l'initiation du traitement et pour toutes les dose suivantes du schéma d'escalade de dose vs la dose d'entretien.

1. Tecvayli® (Teclistamab), mentions légales en vigueur sur base EU version 11/07/2024.

Calculer le dosage de TECVAYLI[®] : sélectionner la phase de dosage et la concentration du flacon

Palier 1 de la
dose d'escaladePalier 2 de la
dose d'escalade**Dose
d'entretien****Palier 2 de la dose d'escalade
(concentration du flacon 10 mg/mL, dose 0,3 mg/kg)¹**

Dose d'entretien (1.5 mg/kg)	Poids (kg)	Dose totale (mg)	Volume de l'injection (mL)	Nombre de flacons (1 flacon = 1.7 mL)	Concentration du flacon 90 mg/mL, dose 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	



Assurez-vous d'utiliser la concentration de flacon correcte à l'initiation du traitement et pour toutes les dose suivantes du schéma d'escalade de dose vs la dose d'entretien.

1. Tecvayli[®] (Teclistamab), mentions légales en vigueur sur base EU version 11/07/2024.

TECVAYLI 10 mg/mL solution injectable - TECVAYLI 90 mg/mL solution injectable. 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. **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-PA) 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. Excipients : EDTA sel disodique dihydraté, Acide acétique glacial, Polysorbate 20 (E432), Acétate de sodium trihydraté, Saccharose, Eau pour préparation injectable. **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). **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. **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). **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. 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 liés 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
	Jour 3 ^c	Palier 2 de l'escalade de dose
	Jour 5 ^d	Première dose d'entretien
Schéma posologique hebdomadaire ^e	Une semaine après la première dose d'entretien et une fois par semaine par la suite ^f	Doses d'entretien ultérieures
Patients qui présentent une réponse complète ou mieux pendant au moins 6 mois		
Schéma posologique toutes les deux semaines ^h	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. ^e C'est la première dose complète de traitement (1,5 mg/kg) * Maintenir un minimum de cinq jours entre les doses d'entretien hebdomadaires. Se référer aux Tableaux 9, 10 et 11 pour déterminer la dose en fonction de l'intervalle de poids corporel (voir rubrique 6.6). 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. 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. **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 62 jours	Poursuivre TECVAYLI à la dernière dose d'entretien selon le dernier schéma posologique (1,5 mg/kg une fois par semaine ou 1,5 mg/kg toutes les deux semaines).
	63 à 111 jours	Réinitier le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI au palier 2 de l'escalade de dose (0,3 mg/kg) ^a .
	Plus de 111 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 survenus après l'administration de TECVAYLI**

Effets indésirables	Grade	Actions
Syndrome de relargage des cytokines ^a (voir rubrique 4.4)	Grade 1 • Température ≥ 38 °C ^b	- Suspendre 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 • 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.	- Suspendre 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) • 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.	- Arrêter définitivement le traitement par TECVAYLI. - Consulter le Tableau 4 pour la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines.
Syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS : Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) ^d (voir rubrique 4.4)	Grade 3 (Récurrent ou durée : plus de 48 heures) • 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.	
	Grade 4 • Température ≥ 38 °C ^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).	
Syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS : Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) ^d (voir rubrique 4.4)	Grade 1	- Suspendre 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.
	Grade 2 Grade 3 (Première apparition)	- Suspendre 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 (Récurrent) Grade 4	- 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	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	Suspendre 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 0,5x10 ⁹ /L	Suspendre l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit de 0,5x10⁹/L ou plus.
	Neutropénie fébrile	Suspendre l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit de 1,0x10⁹/L ou plus et que la fièvre disparaisse.
	Hémoglobine inférieure à 8 g/dL	Suspendre 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	Suspendre 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)*	Grade 3 Grade 4	Suspendre l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que l'effet indésirable s'améliore jusqu'au grade 2 ou inférieur.

* 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).^a 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).^b Le débit de la canule nasale à faible débit est ≤ 6 L/min ; celui de la canule nasale à haut débit est >6 L/min.^c D'après la classification de l'ASTCT pour l'ICANS.^d 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* : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. *Insuffisance rénale* : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. *Insuffisance hépatique* : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. *Mode d'administration* : TECVAYLI est administré par injection sous-cutanée uniquement. Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique : Précautions particulières d'élimination et manipulation. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** **Tracabilité** : Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés. **Syndrôme 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. 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. *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 ^a	Symptômes initiaux	Tocilizumab ^b	Corticoïdes ^b
Grade 1	Température ≥ 38 °C ^c	Peut être envisagé	Sans objet
Grade 2	Température ≥ 38 °C ^c avec soit : - 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	Administrer le tocilizumab ^b 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). 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. Ne pas dépasser un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; total maximum de 4 doses.	Si aucune amélioration n'est constatée dans les 24 heures suivant l'initiation du tocilizumab, administrer 1 mg/kg de méthyprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour ou 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Poursuivre le corticoïde jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement sur 3 jours.
Grade 3	Température ≥ 38 °C ^c avec soit : - Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine, ou - Besoin en oxygène par canule nasale à haut débit, masque facial simple, masque sans réinhalation ou masque Venturi.	Administrer le tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). 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. Ne pas dépasser un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; total maximum de 4 doses.	En l'absence d'amélioration, administrer 1 mg/kg de méthyprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour ou de la dexaméthasone 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Poursuivre le corticoïde jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement sur 3 jours.
Grade 4	Température ≥ 38 °C ^c 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).	Administrer le tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). 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. Ne pas dépasser un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; total maximum de 4 doses.	Comme ci-dessus ou administrer 1 000 mg de méthyprednisolone par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours à la discrétion du médecin. En l'absence d'amélioration ou si l'état s'aggrave, envisager d'autres immunosuppresseurs ^d .

^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. 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. 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 Score ICE 7-9 ^b	SRC concomitant	Pas de SRC concomitant
Grade 1	Ou niveau de conscience diminué ^c : se réveille spontanément.	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.
Grade 2	Score ICE 3-6 ^b Ou niveau de conscience diminué ^c : se réveille à la voix.	Administrer la 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.
Grade 3	Score ICE 0-2 ^b Ou niveau de conscience diminué ^c : ne se réveille qu'au stimulus tactile, ou crises convulsives ^e , soit : • toute crise clinique, focale ou généralisée, qui se résout rapidement, ou • crises non convulsives à l'électroencéphalogramme (EEG) qui disparaissent avec une intervention, ou pression intracrânienne élevée : œdème focal/local sur la neuro-imagerie ^f .	Administrer la tocilizumab conformément au Tableau 4 pour la prise en charge du SRC. 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.	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.
Grade 4	Score ICE 0 ^b Ou niveau de conscience diminué ^c , soit : • le patient ne peut pas être réveillé ou a besoin de stimuli tactiles vigoureux ou répétés pour s'éveiller, ou • stupeur ou coma, ou crises convulsives ^e , soit : • 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, ou troubles moteurs ^g : • faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie, ou pression intracrânienne élevée/œdème cérébral ^f , avec des signes/symptômes tels que : • 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.	Administrer la tocilizumab conformément au Tableau 4 pour la prise en charge du SRC. Comme ci-dessus ou envisager l'administration de méthyprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et continuer la méthyprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours ou plus. Envisager des médicaments antiepileptiques 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.	Comme ci-dessus ou envisager l'administration de méthyprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours, en cas d'amélioration, traiter comme ci-dessus.

^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. Des infections virales nouvelles ou réactivées sont survenues 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. La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), qui peut être fatale, a également été signalée chez des patients recevant TECVAYLI. Les patients doivent être surveillés pour toute apparition nouvelle ou tout changement dans les signes ou symptômes neurologiques préexistants. Si une LEMP est suspectée, le traitement par TECVAYLI doit être suspendu et des tests diagnostiques appropriés doivent être initiés. Si une LEMP est confirmée, TECVAYLI doit être interrompu. 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. Hypogammaglobulinémie : Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par TECVAYLI. 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. 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. Exciptions : Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». 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. 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. 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). Effets indésirables : Les effets indésirables les plus fréquents de tous grades confondus observés chez les patients comprennent : 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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/1 000 à < 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 %)
	Infection des voies urinaires ^{5, 23}	Très fréquent	23 (14%)	10 (6,1%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucoencéphalopathie multifocale progressive ²¹	Peu fréquent	1 (0.6%)	1 (0.6%)
	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 ⁶	Très fréquent	90 (55 %)	61 (37 %)
Affections du système immunitaire	Leucopénie	Très fréquent	29 (18 %)	12 (7,3 %)
	Hypofibrinogénémie	Fréquent	16 (9,7 %)	2 (1,2 %)
	Syndrome de relargage des cytokines	Très fréquent	119 (72 %)	1 (0,6 %)
	Hypogammaglobulinémie ⁷	Très fréquent	123 (75 %)	3 (1,8 %)
	Hyperamylasémie	Fréquent	6 (3,6 %)	4 (2,4 %)
	Hyperkaliémie	Fréquent	8 (4,8 %)	2 (1,2 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercalcémie	Très fréquent	19 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hyponatémie	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 %)
Affections du système nerveux	Hypomagnésémie	Très fréquent	22 (13 %)	0
	Appétit diminué	Très fréquent	20 (12 %)	1 (0,6 %)
	Hypoglycémie ²¹	Fréquent	4 (2,4 %)	0
	Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices de l'immunité	Fréquent	5 (3,0 %)	0
	Encéphalopathie ⁸	Fréquent	16 (9,7 %)	0
	Neuropathie périphérique ⁹	Très fréquent	26 (16 %)	1 (0,6 %)
Affections vasculaires	Céphalée	Très fréquent	39 (24 %)	1 (0,6 %)
	Hémorragie ¹⁰	Très fréquent	20 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hypertension ¹¹	Très fréquent	21 (13 %)	9 (5,5 %)
	Hypotension ²¹	Très fréquent	18 (11 %)	4 (2,4 %)
	Hypoxie	Fréquent	16 (9,7 %)	6 (3,6 %)
	Dyspnée ¹²	Très fréquent	22 (13 %)	3 (1,8 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux ¹³	Très fréquent	39 (24 %)	0
	Diarrhée	Très fréquent	47 (28 %)	6 (3,6 %)
	Douleur abdominale ^{14, 21}	Très fréquent	20 (12 %)	2 (1,2 %)
	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 ¹⁵	Très fréquent	85 (52 %)	14 (8,5 %)
	Contracture musculaire ²¹	Très fréquent	17 (10 %)	0
	Fièvre	Très fréquent	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Réaction au site d'injection ¹⁶	Très fréquent	62 (38 %)	1 (0,6 %)
	Douleur ¹⁷	Très fréquent	34 (21 %)	3 (1,8 %)
	Cedème ¹⁸	Très fréquent	23 (14 %)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ¹⁹	Très fréquent	67 (41 %)	5 (3,0 %)
	Créatinine sanguine augmentée	Fréquent	9 (5,5 %)	0
	Élévation des transaminases ²⁰	Fréquent	16 (9,7 %)	4 (2,4 %)
	Uipase 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 %)
Investigations	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 métopneumovirus, 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'infection des voies urinaires comprend la cystite, la cystite à Escherichia, la cystite à Klebsiella, l'infection urinaire par colibacille, l'infection des voies urinaires et l'infection bactérienne des voies urinaires. ⁶ L'anémie comprend l'anémie, la déficience en fer et l'anémie par déficience en fer. ⁷ 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. ⁸ L'encéphalopathie comprend un état confusionnel, une diminution du niveau de conscience, une léthargie, une atteinte de la mémoire et une somnolence. ⁹ La neuropathie périphérique comprend la dyesthésie, l'hypoesthésie, l'hypoesthésie buccale, la névralgie, la parasthésie, la parasthésie orale, la neuropathie périphérique sensitive et la sciatique. ¹⁰ L'hémorragie comprend l'hémorragie conjonctivale, l'épistaxis, l'hématome, l'hématome, l'hémopéritoine, l'hémorragie hémorroïdale, l'hémorragie gastro-intestinale basse, le mélna, l'hémorragie buccale et l'hématome sous-dural. ¹¹ L'hypertension comprend l'hypertension artérielle essentielle et l'hypertension. ¹² La dyspnée comprend l'insuffisance respiratoire aiguë, la dyspnée et la dyspnée d'effort. ¹³ La toux comprend la toux d'origine allergique, la toux, la toux productive et le syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures. ¹⁴ La douleur abdominale comprend la gêne abdominale, la douleur abdominale et la douleur abdominale haute. ¹⁵ Les douleurs musculosquelettiques comprennent l'arthralgie, les dorsalgies, les douleurs osseuses, les douleurs musculosquelettiques du thorax, les douleurs musculosquelettiques, les myalgies, les cervicales et les extrémités douloureuses. ¹⁶ 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. ¹⁷ 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. ¹⁸ L'œdème comprend l'œdème de la face, la surcharge liquidienne, les œdèmes périphériques et le gonflement périphérique. ¹⁹ La fatigue comprend l'asthénie, la fatigue et le malaise. ²⁰ L'élévation des transaminases comprend l'alanine aminotransférase augmentée et l'aspartate aminotransférase augmentée. ²¹ Nouveaux termes d'effets indésirables identifiés grâce au suivi à long terme de MajesTEC-1. 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 élevées (aspartate aminotransférase augmentée et alanine aminotransférase augmentée) (3,6 % chacune). Dans l'étude MajesTEC-1, le tocilizumab, les corticostéroïdes et l'association de tocilizumab et de corticostéroïdes 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. Signalez tout effet indésirable au service de pharmacovigilance Maphar : Tél. : +212 522 34 79 14 Fax : +212 522 34 79 84 E-mail : pharmacovigilance.maphar@maphar.ma ou à l'Agence marocaine du médicament et des produits de santé : Tél. : +212 537 682 289 / +212 537 770 645 Fax : +212 537 681 931. **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. **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 réponders 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(14;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**

Taux de réponse globale (TRG : RCs, RC, TBRP, RP) n(%)	Tous les patients traités (N = 165)
IC à 95 % (%)	104 (63,0 %)
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'à décès/progression/traitement ultérieur (exclusif) sont prises en compte. Les résultats d'une analyse d'efficacité mise à jour après un suivi médian de 30,6 mois parmi les répondeurs (n=104) ont montré une proportion plus élevée de patients en RC (7,3%) et en RCs (38,8%) par rapport à l'analyse initiale. Les taux de MRD négative ont également augmenté chez tous les patients traités (29,1%) et chez les patients en RC ou RCs (51,3%). La médiane de la DR était de 24,0 mois (17,0 ; NE). 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. **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 13ème 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'ASCTau. La C_{max}, la C_{min} et l'ASCTau du teclistamab sont présentées dans le Tableau 8. **Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques du teclistamab pour la 13ème 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%)
ASCTau (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; ASCTau = 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 13ème 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%). **Élimination** : La clairance du teclistamab diminue dans le temps, avec une réduction maximale moyenne (CV) de 40,8 % (56 %) entre la dose initiale et la 13ème dose d'entretien hebdomadaire. La moyenne géométrique de la clairance (CV) est de 0,472 L/jour (64 %) à la 13ème dose d'entretien hebdomadaire. Les patients qui arrêtent le teclistamab après la 13ème dose d'entretien hebdomadaire doivent présenter une réduction de 50 % de la concentration de teclistamab depuis la C_{max} à un délai médian (5ème au 95ème 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 mL/min/1,73 m² < débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 90 mL/min/1,73 m²) ou modérée (30 mL/min/1,73 m² ≤ DFGe < 60 mL/min/1,73 m²) 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 ≤ 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. **Données de sécurité préclinique** : Carcinogénicité et mutagénicité : Aucune étude animale n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérogène 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. **Incompatibilités** : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **Durée de conservation** : Flacon non ouvert : 2 ans - 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. **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. **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. **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. 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 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)**

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

o 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)**

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

o 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)**

	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 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. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Maphar sous licence** Janssen-Cilag International NV- Belgique. Sur la base du RCP Belge du 11 Juillet 2024. Signalez tout effet indésirable au service de pharmacovigilance Maphar : Tél. : +212 522 34 79 14 Fax : +212 522 34 79 84 E-mail : pharmacovigilance.maphar@maphar.ma ou à l'Agence marocaine du médicament et des produits de santé : Tél. : +212 537 682 289 / +212 537 770 645 Fax : +212 537 681 931

Johnson & Johnson
Innovative Medicine

 **TECVAYLI**[®]
(teclistamab)
10 mg/mL et 90 mg/mL





TITULAIRE DE L'AMM : Laboratoire MAPHAR sous licence JANSSEN, Boulevard Alkimia n°6-Quartier Industriel - Sidi Bernoussi - Casablanca-MAROC.

Signalez tout éventuel effet indésirable au service de pharmacovigilance Maphar : Tél : **+212 522 34 79 14**
fax : **+212 522 34 79 84** e-mail : pharmacovigilance.maphar@maphar.ma ou à l'Agence marocaine du médicament et des produits de santé Tél. : **+212 537 682 289 / +212 537 770 645** Fax : **+ 212 537 681 931**

Déclaration des effets indésirables : Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de : **Janssen Pharmacovigilance**
pharmacovigilancefrance@its.jnj.com.

Information médicale : Pour toute question ou information médicale concernant ce produit, vous pouvez contacter l'information médicale Janssen au **ra-medinfoemmarkets@its.jnj.com**