

Caso clínico 1- Julia

Paciente con MMRR TRIPLE EXPUESTO

Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz



¿Cómo era la paciente en el diagnóstico?



Características clínicas de la paciente

- Mujer
- 77 años
- ECOG 0
- IABVD



Diagnóstico (Julio 2020)

- MM IgA kappa ISS-II R-ISS-II (citogenética: t[4;14] y amp 1q)
- CRAB: Anemia
- AMO: infiltración >60%



Comorbilidades

- HTA
- DL



Tratamientos concomitantes

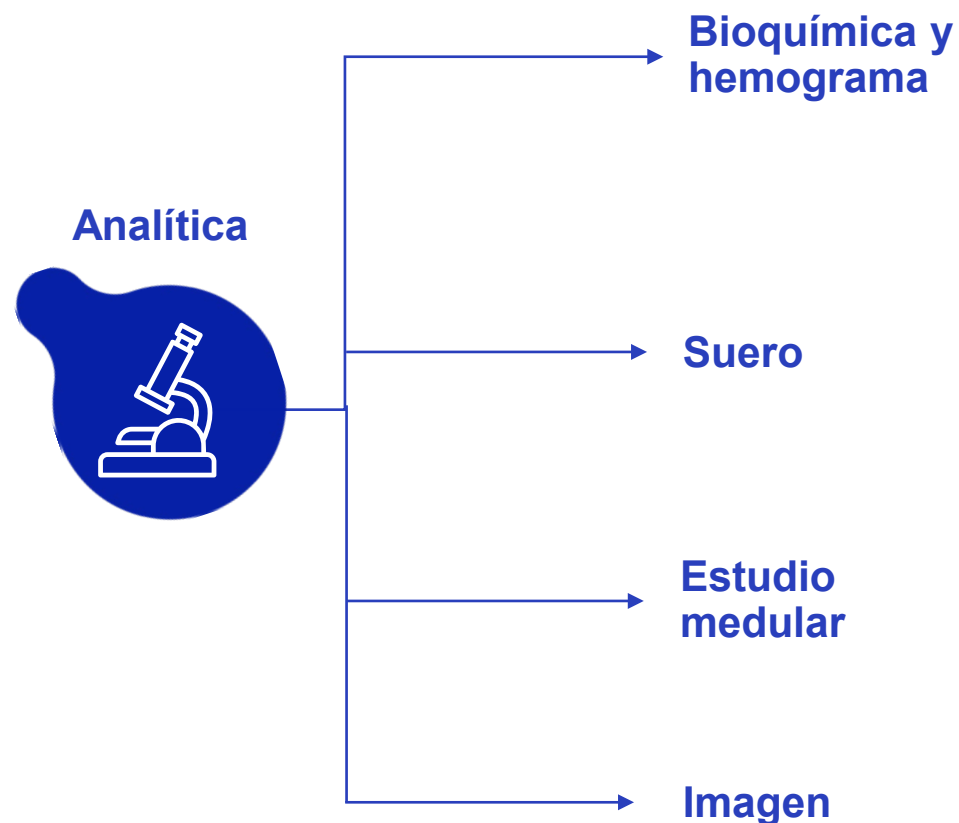
- Enalapril*
- Atorvastatina*

*Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

AMO: aspirado de médula ósea; amp 1q: amplificación del brazo largo del cromosoma 1; CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas; DL: dislipemia; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HTA: hipertensión arterial; IABVD: índice independiente para las actividades básicas de la vida diaria; ISS-II: estadio II del International Staging System; IgA: inmunoglobulina A; MM: mieloma múltiple; MRI: imagen por resonancia magnética; R-ISS-II: estadio II del Revised International Staging System.

Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

Datos analíticos en el diagnóstico



- **Hb 9.3 g/dL**
- Cr 0.83 m/dL
- FG 68 ml/min
- Alb 3.79 g/dL
- **B2M 4.3 mg/L**
- LDH 173 UI/L
- Ca 9.3 mg/dL

- **CM 3.87 g/dL IgA kappa**
- IgG 264 mg/dL
- IgA 3050 mg/dL
- IgM 7 mg/dL
(Inmunoparesia)

- **Citología:** 65% CP de morfología atípica
- **CMF:** 99% patológicas
- **CG:** t(4;14) + amp1q

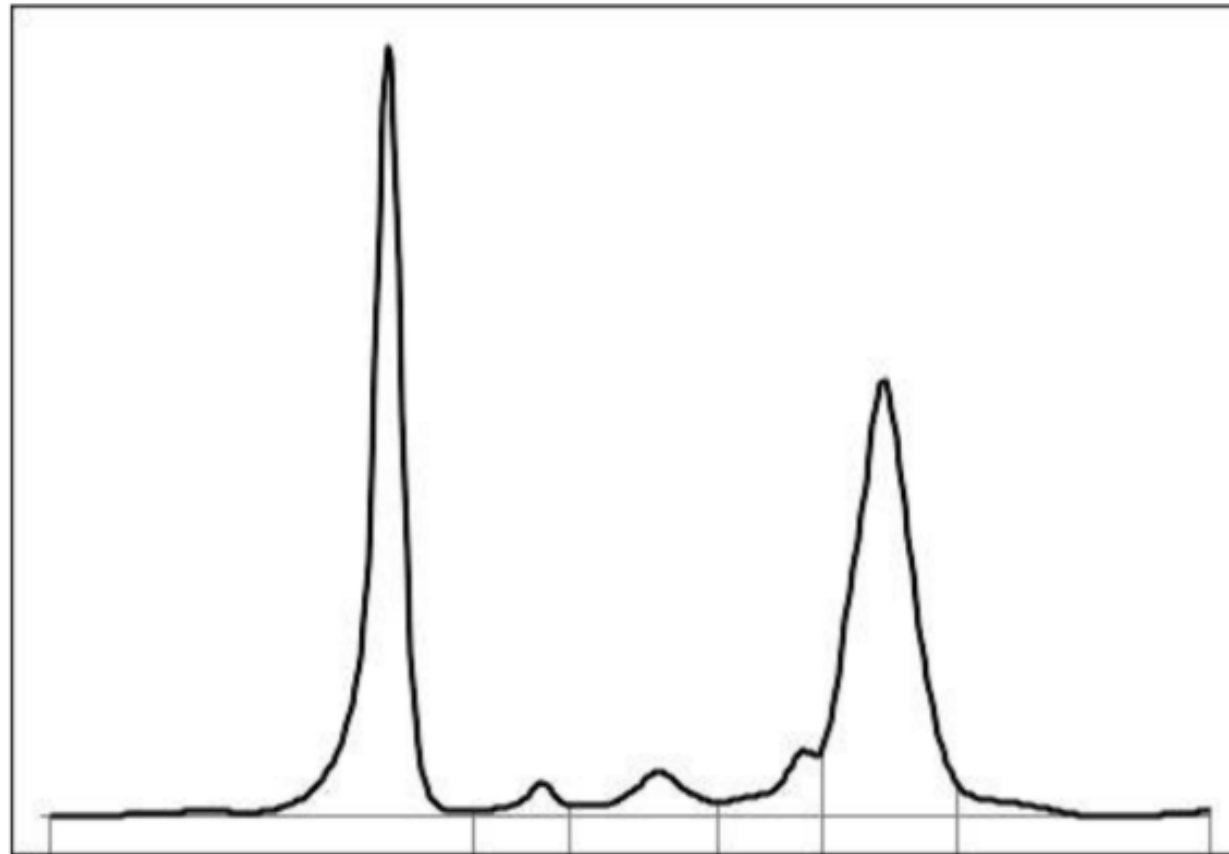
- No alteraciones en PET-TC

Analítica al diagnóstico

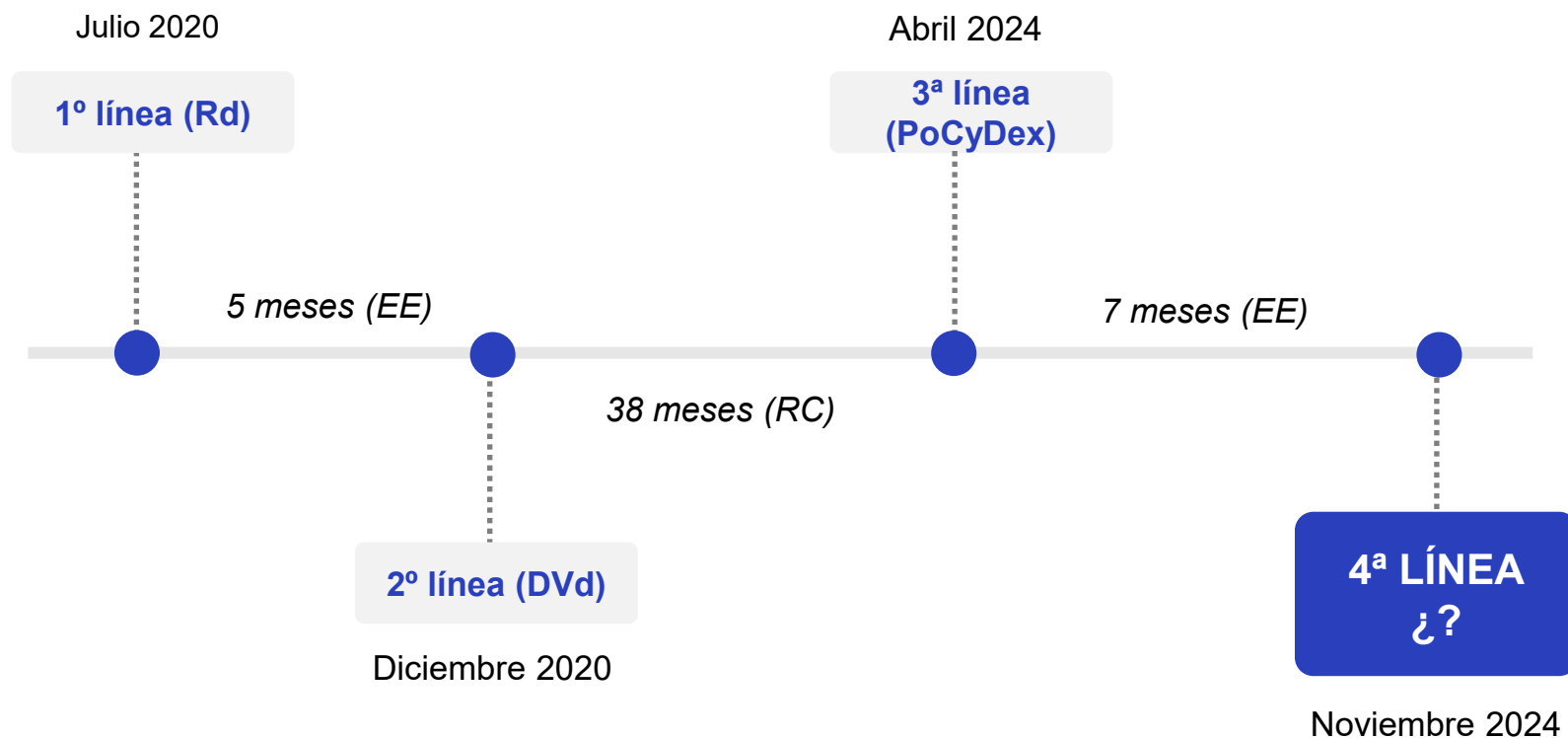
BANDA MONOCLONAL 1: 44,0 %

3,87 g/dL

- **Comentario:** Banda monoclonal en beta



¿Cuál ha sido el camino terapéutico de la paciente?



*Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

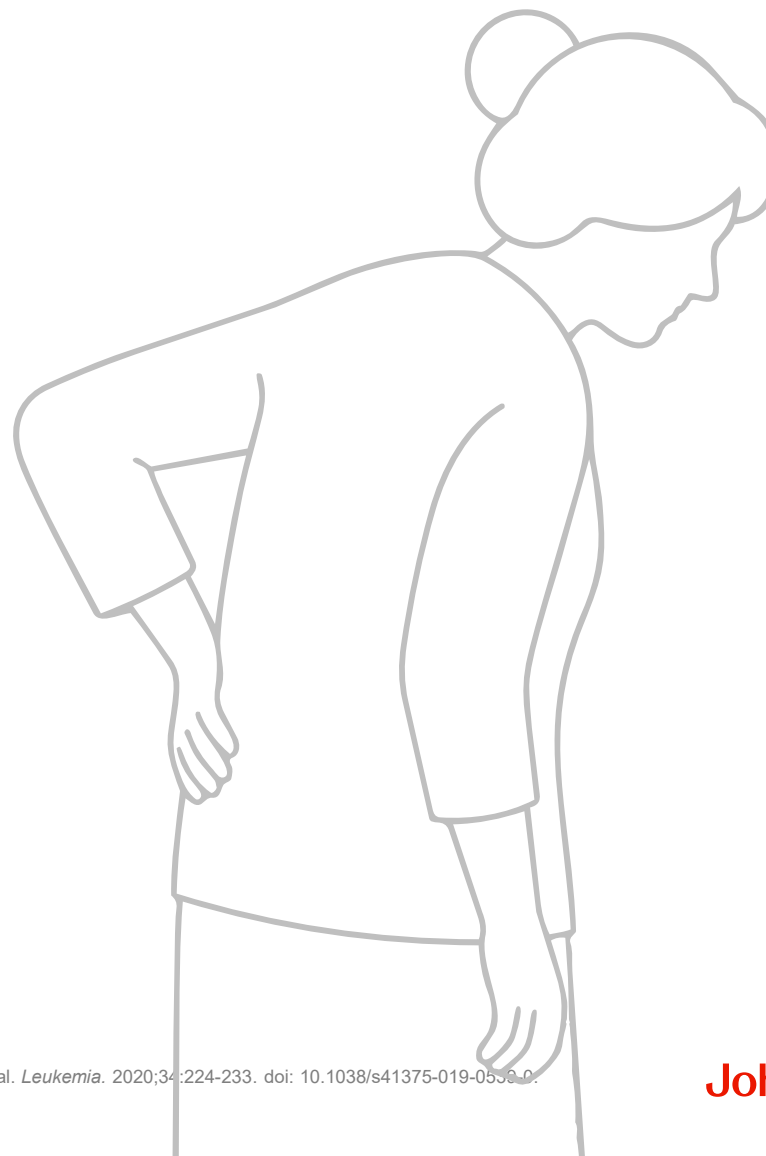
CIMA: Centro de Información de Medicamentos; **DVd:** daratumumab*, bortezomib* y dexametasona*; **EE:** enfermedad estable; **MM:** mieloma múltiple; **PoCyDex:** pomalidomida*, ciclofosfamida* y dexametasona*; **RC:** respuesta completa; **Rd:** lenalidomida* y dexametasona*.

Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

¿Cómo estaba la paciente en el momento de la recaída?

- **Agosto 2024** (4 meses desde el inicio de la 3L): progresión bioquímica lenta, sin criterios clínicos de tratamiento
- **Noviembre de 2024:** se objetiva progresión bioquímica significativa
- **Edad de la paciente a la recaída: 83 años**
- **ECOG 0**, buen estado general
- **Paciente frágil** (IMWG Frailty Score simplificada =2¹)
- **Buen apoyo familiar**
- **Buena calidad de vida**, realizando tareas cotidianas y reuniones familiares

La paciente ha aumentado su fragilidad desde el diagnóstico, principalmente por su mayor edad



¿Cómo estaba la paciente en el momento de la recaída?

IMWG Frailty Score simplificada¹

Variable	Criterio de puntuación	Valor en la paciente	Puntos
Edad	0 = ≤75 1 = 76-80 2 = >80	>80 años (83 años)	2
Índice de Charlson (CCI)	0 = ≤1 1 = >1	DM	0*
ECOG PS	0 = ECOG 0 1 = ECOG 1 2 = ECOG ≥2	ECOG 0	0

Resultado: 2 puntos → paciente **FRÁGIL**[#]

Tabla 1 modificada de Facon T, et al. Leukemia 2020.¹ Puede [comprobar la tabla completa](#) en el anexo de esta presentación

*La puntuación del CCI es de 1 por la presencia de DM;² la IMWG Frailty Score simplificada asigna un valor 0 a un CCI ≤1. #La IMWG Frailty Score simplificada considera frágil un paciente con puntuación ≥2.¹
ADL: actividades básicas de la vida diaria; **CCI:** índice de comorbilidad de Charlson; **DM:** diabetes mellitus; **ECOG PS:** estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; **ERC:** enfermedad renal crónica; **FA:** fibrilación auricular; **G3a:** estadio 3a; **IADL:** actividades instrumentales de la vida diaria; **IMWG:** *International Myeloma Working Group*.
1. Facon T, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST trial. *Leukemia*. 2020;34:224-233. doi: 10.1038/s41375-019-0539-0. 2. Charlson ME, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

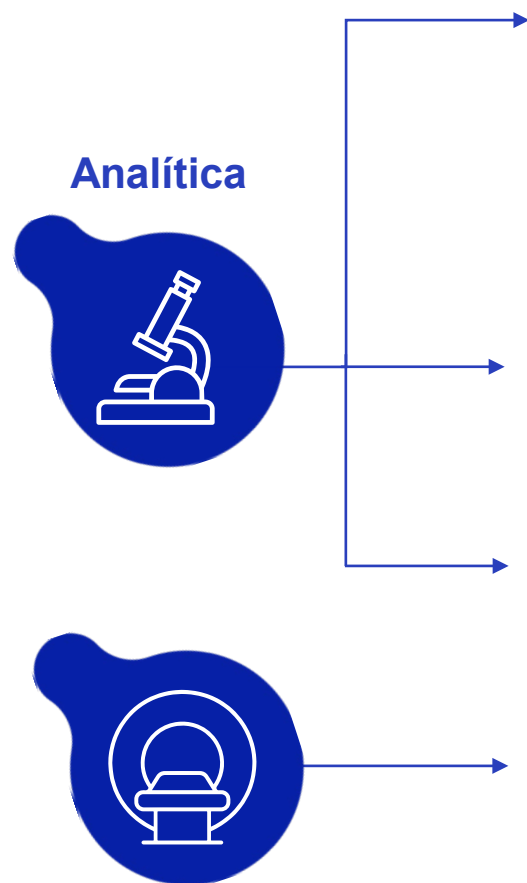
Table 1 ECOG proxy of IMWG algorithm of frailty

Category	Score
Age	
≤75 years	0
76–80 years	1
>80 years	2
Charlson Comorbidity Index	
≤1	0
>1	1
ECOG performance status	
0	0
1	1
≥2	2
Sum of scores	
Nonfrail	0–1
Frail	≥2

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, *IMWG* International Myeloma Working Group

1. Facon T, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST trial. *Leukemia*. 2020;34:224-233. doi: 10.1038/s41375-019-0539-0.

Datos de la paciente en la tercera recaída



- **Hb 11.5 g/dL**
- Cr 0.71 m/dL
- FG 79 ml/min
- Alb 3.9 g/dL
- B2M 2.5 mg/L
- LDH 188 UI/L
- Ca 8.6 mg/dL

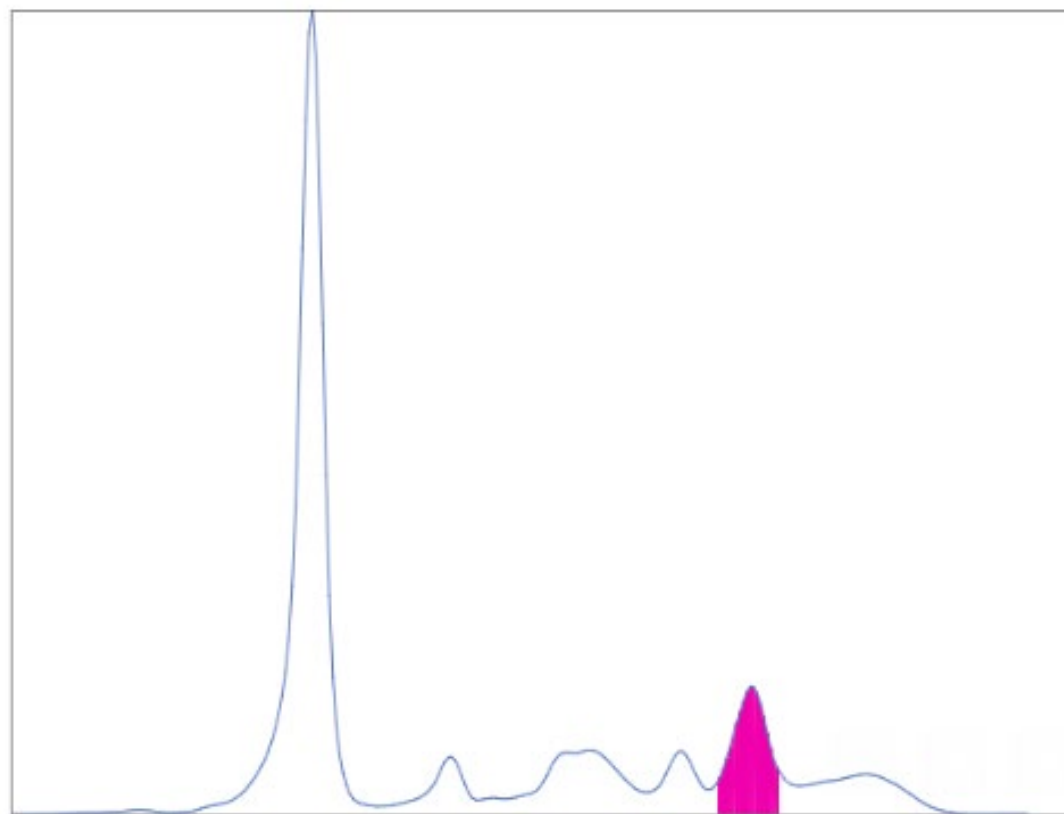
- **CM 0.7 g/dL IgA kappa**
- **IgG 204 mg/dL**
- IgA 618 mg/dL
- IgM 43 mg/dL (Inmunoparesia)

- **No se realiza AMO en esta recaída por la edad**

- No alteraciones en PET-TC

Analítica de la paciente en la tercera recaída

CM: 0.7 g/dL IgA kappa



¿Qué quieres conseguir con esta paciente?

- Mujer de 82 años
- **MM** IgA kappa **TRIPLE EXPUESTO** con citogenética adversa
- Frágil, pero con buen estado funcional
- Soporte familiar y buena calidad de vida

¿Por qué teclistamab?

- Mujer de 82 años
- **MM** IgA kappa **TRIPLE EXPUESTO** con citogenética adversa
- Frágil, pero con buen estado funcional
- Soporte familiar y buena calidad de vida

Antes de iniciar el tratamiento^{1,2}

¿Infección activa?: NO

- ✓ Reposición con Igs IV 0,4 g/kg si IgG <400 mg/dL
- ✓ G-CSF semanal (a valorar, según severidad de neutropenia o presencia de neutropenia febril)

Profilaxis infecciones[#]

- ✓ Profilaxis antiherpética con aciclovir*
- ✓ Profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim-sulfametoxazol*
- ✗ Profilaxis antifúngica (no factores de riesgo)

Vacunación

- ✓ Gripe estacional
- ✓ Refuerzo COVID-19
- ✓ Anti-varicela zóster
- ✓ Vacuna antineumocócica
- ✓ Calendario vacunal general actualizado

[#]Los pacientes se deben monitorizar por signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con TECVAYLI® y deben recibir el tratamiento adecuado. Para más información, consulte la sección 4.4 de la Ficha Técnica de TECVAYLI®, donde se describe el tratamiento profiláctico para las infecciones. Los antimicrobianos, incluida la profilaxis con antibióticos o antivirales, se deben administrar conforme a las guías locales del centro. *Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

G-CSF: factor de estimulación de colonias de granulocitos. **Igs:** Inmunoglobulinas

1. Rodríguez-Otero P, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. Lancet Oncol 2024; 25: e205–16; Supplement. 2. Rodríguez-Otero P, et al. European Expert Recommendations on Teclistamab Management for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.2026;26(3):e408–e420.

Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

Inicio de tratamiento: noviembre 2024



TECLISTAMAB

Dosis objetivo inicial tras escalada: 1,5 mg/kg SC semanal*

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

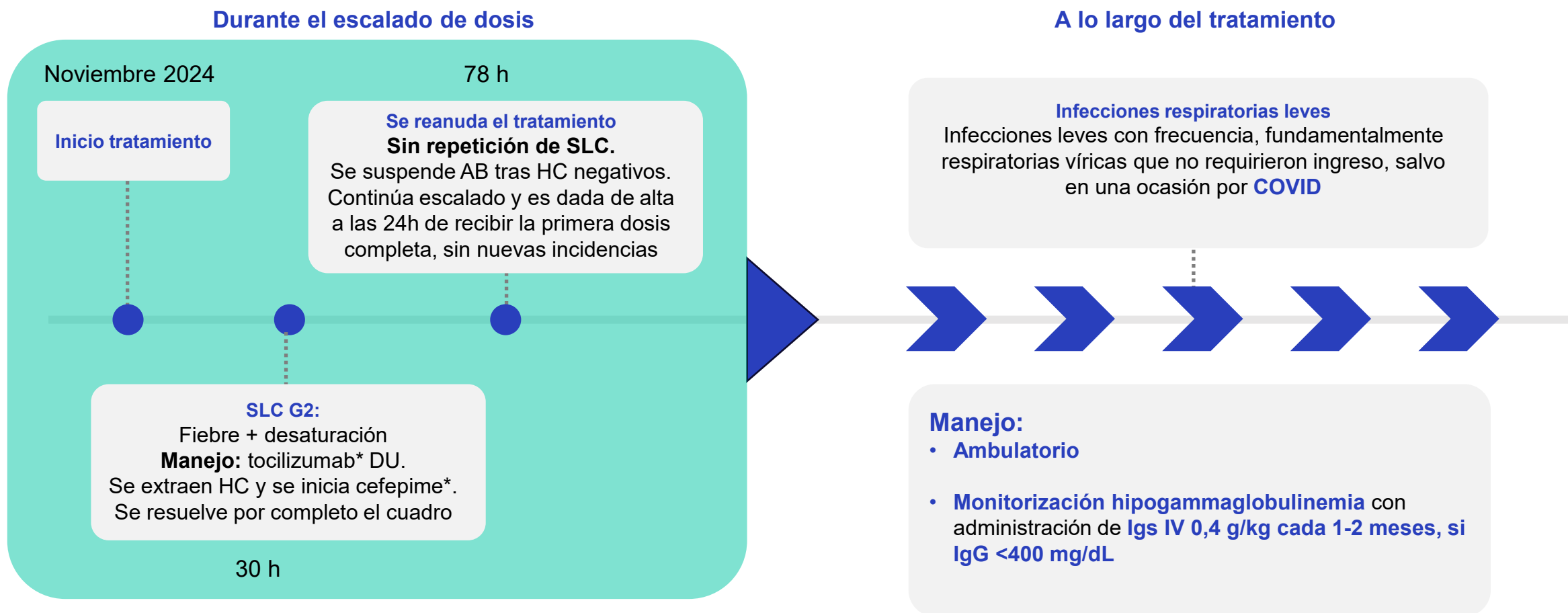
*Para mayor información acerca de la pauta posológica de teclistamab consultar sección 4.2 de la Ficha Técnica.

SC: subcutáneo.

Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

Johnson&Johnson

¿Qué efectos adversos ocurrieron durante el tratamiento con teclistamab[^]?



*Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. [^]Consulte las acciones recomendadas si se producen reacciones adversas tras la administración de TECVAYLI[®] que se indican en la sección 4.2 de su Ficha Técnica. Para mayor información acerca del perfil de seguridad de TECVAYLI[®] consultar sección 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica.
AB: antibioterapia; DU: dosis única; HC: hemocultivos; SLC: síndrome de liberación de citoquinas.
Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz

Evolución clínica

01

Mantiene **RC serológica[#]**, desde febrero de 2025 (**3 meses tras inicio del tratamiento**)

02

En **mayo de 2025** pasa a **administración quincenal*** con buena tolerabilidad y calidad de vida

03

Ha **completado** (a fecha junio de 2026) **20 meses de tratamiento**, manteniendo la **RC serológica[#]**

04

Recibe **Igs profilácticas[†]** cada 2-3 meses (**si IgG<400**)

[#]No se realizó AMO debido a la edad de la paciente. [†]Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA. *Para mayor información acerca de la pauta posológica de teclistamab consultar sección 4.2 de la Ficha Técnica.

AMO: aspirado de médula ósea; CCEE: consultas externas; CIMA: Centro de Información de Medicamentos; Igs: inmunoglobulinas; RC: respuesta completa.
Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

¿Cómo se encuentra ahora la paciente?



Mantiene la RC serológica[#]



Mantiene un buen estado general



A pesar de su edad, no ha requerido ingresos, solo infecciones leves valoradas en CCEE o en urgencias*



Durante este tiempo (casi 2 años) ha podido continuar con su vida familiar y social

[#]No se realizó AMO debido a la edad de la paciente. ^{*}Para mayor información acerca de la pauta posológica de teclistamab consultar sección 4.2 de la Ficha Técnica.

CCEE: consultas externas; RC: respuesta completa.

Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

¿Cómo se encuentra ahora la paciente?

- **Buena tolerancia** al tratamiento.
- Infecciones respiratorias leves, **sin nuevos ingresos por infección**, manejadas de forma ambulatoria.
- Permanece **libre de síntomas atribuibles al MM**.
- Mantiene plena **autonomía y una vida activa**, incluyendo paseos frecuentes y tareas domésticas
- **Buena calidad de vida** y **buen estado emocional**.
- **Mantiene la eficacia** tras el **espaciado de dosis**.



**¡Muchas
gracias!**

Ficha técnica

Disponible en:

<https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0220.pdf>

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TECVAYLI 10 mg/ml solución inyectable
TECVAYLI 90 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TECVAYLI 10 mg/ml solución inyectable

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

TECVAYLI 90 mg/ml solución inyectable

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

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

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de 3 ml contiene 1,2 mg (0,4 mg/ml) de polisorbato 20.

Cada vial de 1,7 ml contiene 0,68 mg (0,4 mg/ml) de polisorbato 20.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TECVAYLI está indicado

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Posología

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

La pauta de escalada de dosis de TECVAYLI no se debe administrar a pacientes con infección activa (ver Tabla 4 y sección 4.4).

El tratamiento con TECVAYLI se debe iniciar conforme a la pauta de escalada de dosis que figura en las Tablas 1 y 2 para reducir la incidencia y la gravedad del síndrome de liberación de citocinas. Debido al riesgo de síndrome de liberación de citocinas, se debe indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario y se deben monitorizar diariamente los signos y síntomas durante las 48 horas posteriores a la administración de todas las dosis de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI (ver sección 4.4).

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

Pauta posológica recomendada para el tratamiento combinado con daratumumab

La pauta posológica de TECVAYLI de la Tabla 1 es para el tratamiento combinado con daratumumab.

Tabla 1: Pauta posológica de TECVAYLI para el tratamiento combinado con daratumumab

Pauta posológica ^a	Semana/día	Dosis ^b	
Pauta de escalada de dosis ^c	Día 1	Administración de daratumumab solamente	
	Día 2 ^d	Escalada de dosis 1	0,06 mg/kg
	Día 4 ^e	Escalada de dosis 2	0,3 mg/kg
	Día 8 ^f	Primera dosis de tratamiento	1,5 mg/kg
Pauta posológica semanal ^g	Semanas 3 a 8 ^h	Siguientes dosis de tratamiento	1,5 mg/kg
Pauta posológica C2S (cada dos semanas) ^c	Semanas 9 a 24 ^a	Siguientes dosis de tratamiento	3 mg/kg
Pauta posológica C4S (cada cuatro semanas) ^c	Semana 25 en adelante ^b	Siguientes dosis de tratamiento	3 mg/kg

^a TECVAYLI se debe administrar como mínimo 3 horas después de daratumumab para la primera dosis de tratamiento; posteriormente, TECVAYLI se debe administrar al menos 15 minutos después de daratumumab.

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

^c Consulte en la Tabla 3 las recomendaciones para el reinicio del tratamiento con TECVAYLI después de retrasos en la administración.

^d La escalada de dosis 1 se debe administrar 20 horas o más después de daratumumab.

^e La escalada de dosis 2 se puede administrar entre 2 y 7 días después de la escalada de dosis 1.

^f La primera dosis de tratamiento se puede administrar entre 2 y 7 días después de la escalada de dosis 2. Esta es la primera dosis de tratamiento completa (1,5 mg/kg).

^g Dejar transcurrir un mínimo de 5 días entre las dosis de tratamiento de 1,5 mg/kg.

^h Dejar transcurrir un mínimo de 12 días entre las dosis de tratamiento de 3 mg/kg.

Para consultar las instrucciones de posología y administración de daratumumab, ver la sección 5.1 y por favor consulte la ficha técnica de daratumumab solución inyectable subcutánea para la

administración en monoterapia, exceptuando que la premedicación con dexametasona (o equivalente) no se debe administrar después de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI.

Pauta posológica recomendada para la monoterapia

La pauta posológica recomendada de TECVAYLI se indica en la Tabla 2. Las dosis recomendadas de TECVAYLI son de 1,5 mg/kg semanales administradas mediante inyección subcutánea (SC), precedidas de escalada de dosis de 0,06 mg/kg y 0,3 mg/kg. En pacientes que presentan una respuesta completa o mejor durante un mínimo de 6 meses, se puede considerar una reducción en la frecuencia de dosis a 1,5 mg/kg SC cada dos semanas (ver sección 5.1).

Tabla 2: Pauta posológica de TECVAYLI para la monoterapia

Pauta posológica	Día	Dosis ^a	
Todos los pacientes			
Pauta de escalada de dosis ^b	Día 1	Escalada de dosis 1	Dosis única de 0,06 mg/kg SC
	Día 3 ^c	Escalada de dosis 2	Dosis única de 0,3 mg/kg SC
	Día 5 ^d	Primera dosis de tratamiento	Dosis única de 1,5 mg/kg SC
Pauta posológica semanal ^b	Una semana después de la primera dosis de tratamiento y semanalmente en lo sucesivo ^e	Siguientes dosis de tratamiento	1,5 mg/kg SC una vez a la semana
Pacientes que tienen una respuesta completa o mejor durante un mínimo de 6 meses			
Pauta posológica C2S (cada dos semanas) ^b	Considerar reducir la frecuencia de dosis a 1,5 mg/kg SC cada dos semanas		

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

^b Consulte en la Tabla 3 las recomendaciones para el reinicio del tratamiento con TECVAYLI después de retrasos en la administración.

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

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

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

Consulte las Tablas 11, 12, 13 y 14 para determinar la dosis en función de los intervalos de peso predeterminados (ver sección 6.6).

Duración del tratamiento

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

Medicamentos previos al tratamiento

Los siguientes medicamentos previos al tratamiento se deben administrar de 1 a 3 horas antes de cada dosis de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI (ver Tablas 1 y 2) para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citocinas (ver secciones 4.4 y 4.8).

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

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

- Pacientes que repiten dosis dentro de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI debido a retrasos en la administración (Tabla 3), o
- Pacientes que experimentaron SLC después de recibir la dosis anterior (Tabla 4).

Tratamiento profiláctico

El tratamiento profiláctico para las infecciones se describe en la sección 4.4.

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

En caso de retraso en la administración de una dosis de TECVAYLI, se debe reiniciar el tratamiento según las recomendaciones listadas en la Tabla 3 y reanudar TECVAYLI de acuerdo a la pauta posológica (ver Tablas 1 y 2). Los medicamentos previos al tratamiento se deben administrar tal y como se indica en la Tabla 3.

Tabla 3: Recomendaciones para el reinicio del tratamiento con TECVAYLI después de un retraso en la administración de dosis

Última dosis administrada	Duración del retraso desde la última dosis administrada	Acción
Escalada de dosis 1	Más de 1 semana (> 7 días)	Reiniciar la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI en la escalada de dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Escalada de dosis 2	Más de 1 semana a menos o igual a 4 semanas (8 días a ≤ 28 días)	Repetir la escalada de dosis 2 (0,3 mg/kg) ^a y continuar con la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI.
	Más de 4 semanas (> 28 días)	Reiniciar la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI en la escalada de dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Cualquier dosis de tratamiento	Más de 1 semana a menos o igual a 9 semanas (8 días a ≤ 63 días)	Continuar con TECVAYLI a la última dosis de tratamiento y pauta posológica.
	Más de 9 semanas a menos o igual a 16 semanas (64 días a ≤ 112 días)	Reiniciar la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI en la escalada de dosis 2 (0,3 mg/kg) ^a .
	Más de 16 semanas (> 112 días)	Reiniciar la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI en la escalada de dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .

^a Los medicamentos previos al tratamiento se deben administrar antes de la dosis de TECVAYLI.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento con TECVAYLI se debe iniciar con la pauta de escalada de dosis de la Tablas 1 y 2.

Monoterapia: no se recomienda reducir las dosis de TECVAYLI.

Tratamiento combinado: no se recomienda reducir las dosis de TECVAYLI durante las escaladas de dosis y la primera dosis de tratamiento de 1,5 mg/kg. Las recomendaciones para manejar las toxicidades con las dosis de tratamiento posteriores se describen en la sección 4.4.

Consulte la ficha técnica de daratumumab solución inyectable subcutánea para obtener información sobre las modificaciones de las dosis de daratumumab.

Puede que sea necesario retrasar la dosis para manejar las toxicidades relacionadas con TECVAYLI (ver sección 4.4). Las recomendaciones sobre el reinicio del tratamiento con TECVAYLI después de un retraso en la administración figuran en la Tabla 3.

Las acciones recomendadas si se producen reacciones adversas tras la administración de TECVAYLI se indican en la Tabla 4.

Tabla 4: Acciones recomendadas si se producen reacciones adversas tras la administración de TECVAYLI

Reacciones adversas	Grado	Acciones
Síndrome de liberación de citocinas ^a (ver sección 4.4)	Grado 1 • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$	• Suspender la administración de TECVAYLI hasta la resolución de la reacción adversa. • Ver Tabla 5 para el manejo del síndrome de liberación de citocinas.

	Grado 2 • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ con: • Hipotensión que responde a los líquidos y no requiere vasopresores, o • Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de bajo flujo^c o soplado Grado 3 (duración: menos de 48 horas) • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ con: • Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, o • Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo^c, mascarilla, mascarilla con reservorio o mascarilla de Venturi	• Suspender la administración de TECVAYLI hasta la resolución de la reacción adversa. • Ver Tabla 5 para el manejo del síndrome de liberación de citocinas. • Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TECVAYLI. • Monitorizar diariamente al paciente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de TECVAYLI. Indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario durante la monitorización diaria.
	Grado 3 (recurrente o duración: superior a 48 horas) • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ con: • Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, o • Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo^c, mascarilla, mascarilla con reservorio o mascarilla de Venturi Grado 4 • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ con: • Hipotensión que requiere múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina), o • Necesidad de oxígeno de presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], bipresión positiva en las vías respiratorias [BiPAP], intubación y ventilación mecánica)	• Interrumpir definitivamente el tratamiento con TECVAYLI. • Ver Tabla 5 para el manejo del síndrome de liberación de citocinas.
	Grado 1	• Suspender la administración de TECVAYLI hasta la resolución de la reacción adversa. • Ver Tabla 6 para el manejo del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras.

	Grado 2 Grado 3 (primera aparición)	- Suspender la administración de TECVAYLI hasta la resolución de la reacción adversa. - Ver Tabla 6 para el manejo del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras. - Monitorizar diariamente al paciente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de TECVAYLI. Indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario durante la monitorización diaria.
	Grado 3 (recurrente) Grado 4	- Interrumpir definitivamente el tratamiento con TECVAYLI. - Ver Tabla 6 para el manejo del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras.

Infecciones (ver sección 4.4)	Todos los grados	No administrar la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI en pacientes con infección activa. La pauta de escalada de dosis de TECVAYLI se puede reanudar una vez resuelta la infección activa.
	Grado 3 Grado 4	Suspender las dosis de tratamiento siguientes con TECVAYLI (es decir, las dosis administradas después de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI) hasta que no haya evidencia de infección activa.
Toxicidades hematológicas (ver secciones 4.4 y 4.8)	Cifra absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$	Suspender la administración de TECVAYLI hasta que la cifra absoluta de neutrófilos sea de $0,5 \times 10^9/l$ o superior.
	Neutropenia febril	Suspender la administración de TECVAYLI hasta que la cifra absoluta de neutrófilos sea de $1,0 \times 10^9/l$ o superior y la fiebre se haya resuelto.
	Hemoglobina inferior a 8 g/dl	Suspender la administración de TECVAYLI hasta que el valor de hemoglobina sea de 8 g/dl o superior.
	Monoterapia: cifra de trombocitos inferior a 25 000/ μl Cifra de trombocitos entre 25 000/ μl y 50 000/ μl con hemorragia Tratamiento combinado: cifra de trombocitos inferior a 50 000/ μl	Monoterapia Suspender la administración de TECVAYLI hasta que la cifra de trombocitos sea de 25 000/μl o superior y no haya evidencia de hemorragia. Tratamiento combinado Suspender la administración de TECVAYLI hasta que la cifra de trombocitos sea de 50 000/μl o superior y no haya evidencia de hemorragia.
	Otras reacciones adversas (ver sección 4.8)*	Suspender la administración de TECVAYLI hasta que la reacción adversa mejore a grado 2 o inferior.

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

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

c La cámara nasal de bajo flujo es $\leq 6 l/min$ y la cámara nasal de alto flujo es $> 6 l/min$.

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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

TECVAYLI es solo para inyección subcutánea.

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

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

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

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

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

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

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

Se debe aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica si se presentan signos o síntomas de aparición de SLC. Ante el primer signo de SLC, los pacientes deben ser inmediatamente evaluados por si necesitaran hospitalización. Se debe establecer tratamiento de soporte, tocilizumab y/o corticosteroides, en función de la gravedad como se indica en la Tabla 5 a continuación. El uso de factores de crecimiento mielóide, en particular el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) tiene el potencial de empeorar los síntomas de SLC y se deben evitar en presencia de SLC. El tratamiento con TECVAYLI se debe suspender hasta que el SLC se resuelva como se indica en la Tabla 4 (ver sección 4.2).

Manejo del síndrome de liberación de citocinas

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

Si se sospecha de la presencia de SLC, el tratamiento con TECVAYLI se debe suspender hasta que la reacción adversa se resuelva (ver Tabla 4). El SLC se debe manejar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 5. Se debe administrar tratamiento de soporte para el SLC (incluyendo, entre otros, agentes antipiréticos, soporte con líquidos por vía intravenosa, vasopresores, oxigenoterapia, etc.) según corresponda. Se deben considerar pruebas analíticas para monitorizar la coagulación intravascular diseminada (CID), los parámetros hematológicos, así como la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática.

Tabla 5: Recomendaciones para el manejo del síndrome de liberación de citocinas con tocilizumab y corticosteroides

Grado ^a	Síntomas presentes	Tocilizumab ^a	Corticosteroides ^b
Grado 1	Temperatura ≥ 38 °C ^c	Se puede considerar	Se puede considerar
Grado 2	Temperatura ≥ 38 °C ^c con: • Hipotensión que responde a los líquidos y no requiere vasopresores, o • Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de bajo flujo^d o soplado	Administrar tocilizumab ^b 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg). Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa o al aumento de la oxigenoterapia. Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Si no se observa mejoría durante las 24 horas tras comenzar tocilizumab, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día, o 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente durante 3 días.

Grado 3	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ con: - Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, o - Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo^d, mascarilla, mascarilla con reservorio o mascarilla de Venturi	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg). Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa o al aumento de la oxigenoterapia. Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Si no se observa mejoría, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día, o 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente durante 3 días.
Grado 4	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ con: - Hipotensión que requiere múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina), o - Necesidad de oxígeno de presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], bipresión positiva en las vías respiratorias [BiPAP], intubación y ventilación mecánica)	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg). Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa o al aumento de la oxigenoterapia. Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Según lo indicado anteriormente, o administrar 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 3 días, según el criterio del médico. Si el paciente no mejora o empeora, considerar la posibilidad de administrar inmunosupresores alternativos^b.

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

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

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

^d La cánula nasal de bajo flujo es $\leq 6\text{ l/min}$ y la cánula nasal de alto flujo es $> 6\text{ l/min}$.

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

Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés)

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

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

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

permanezcan próximos a un centro sanitario y se deben monitorizar diariamente signos y síntomas durante 48 horas.

En el caso de ICANS, el tratamiento con TECVAYLI se debe interrumpir como se indica en la Tabla 4 (ver sección 4.2).

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

Manejo del ICANS

Al primer signo de ICANS, se debe considerar la evaluación neurológica. Se deben descartar otras causas de los síntomas neurológicos. El tratamiento con TECVAYLI se debe suspender hasta que la reacción adversa se resuelva (ver Tabla 4). Se deben proporcionar cuidados intensivos y tratamiento de soporte en caso de ICANS grave o potencialmente mortal. El manejo general del ICANS con o sin SLC concomitante se resume en la Tabla 6.

Tabla 6: Guías para el manejo del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS)

Grado	Síntomas presentes ^a	SLC concomitante	Sin SLC concomitante
Grado 1	Puntuación ICE 7-9 ^b O, nivel de consciencia deprimido ^c : despierta espontáneamente.	Manejo del SLC según la Tabla 5.	Supervisar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, a criterio del médico.
		Supervisar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, a criterio del médico.	
Grado 2	Puntuación ICE 3-6 ^b O, nivel de consciencia deprimido ^c : despierta al sonido de la voz.	Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.	
		Administrar tocilizumab según la Tabla 5 para el manejo del SLC. Si el paciente no mejora después de iniciar el tratamiento con tocilizumab, administrar 10 mg de dexametasona ^d por vía intravenosa cada 6 horas, si no está recibiendo ya otros corticosteroides. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.	Administrar 10 mg de dexametasona ^d por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.
		Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para evaluación más a fondo si es necesario.	

Grado 3	Puntuación ICE 0-2^b O, nivel de consciencia deprimido^c: despierta solo al estímulo táctil, o convulsiones^c, sean: • cualquier convulsión clínica, focal o generalizada que se resuelva rápidamente, o • episodios no convulsivos en el electroencefalograma (EEG) que se resuelven con intervención, o elevación de la presión intracraneal: edema focal/local en la neuroimagen^c.	Administrar tocilizumab según la Tabla 5 para el manejo del SLC. Además, administrar 10 mg de dexametasona^d por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la dosis cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para una evaluación más a fondo si es necesario.	Administrar 10 mg de dexametasona^d por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.
---------	---	--	--

Grado 4	Puntuación ICE 0^b O, nivel de consciencia deprimido^c: • que el paciente no se puede despertar o necesita estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertar, o • estupor o coma, o convulsiones^c, sean: • convulsión prolongada potencialmente mortal (> 5 minutos), o • convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin retorno entremedias al valor inicial, o manifestaciones motoras^c: • debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia, o elevación de la presión intracraneal/edema cerebral^c con signos/síntomas tales como: • edema cerebral difuso en la neuroimagen, o • postura de descerebración o decorticación, o • parálisis del nervio craneal VI, o • papiledema, o • triada de Cushing.	Administrar tocilizumab según la Tabla 5 para el manejo del SLC. Según lo indicado anteriormente, o considerar la administración de 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día con la primera dosis de tocilizumab, y continuar con 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 2 o más días. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para una evaluación más a fondo si es necesario. En caso de elevación de la presión intracraneal/edema cerebral, consultar las directrices de la institución para manejo.	Según lo indicado anteriormente, o considerar la administración de 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 3 días; si el paciente mejora, manejar según lo indicado anteriormente.
---------	---	--	--

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

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

^c No atribuible a ninguna otra causa.

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

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con TECVAYLI (ver sección 4.8). Durante el tratamiento con TECVAYLI se produjeron infecciones víricas nuevas o reactivadas.

Los pacientes se deben monitorizar por signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con TECVAYLI y deben recibir el tratamiento adecuado. Se deben adoptar precauciones contra infecciones (incluidas vacunas), y los antimicrobianos (p. ej., prevención de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*), incluida la profilaxis con antibióticos o antivirales (p. ej., prevención de la reactivación del herpes zóster), se deben administrar conforme a las guías locales del centro. La tasa de infecciones es más elevada durante los primeros meses del tratamiento y va disminuyendo con el tiempo de tratamiento con TECVAYLI.

La pauta de escalada de dosis de TECVAYLI no se debe administrar a pacientes con infección activa. Para las dosis posteriores, se debe interrumpir el uso de TECVAYLI como se indica en la Tabla 4 (ver sección 4.2).

También se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), la cual puede ser mortal, en pacientes tratados con TECVAYLI. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar cualquier nueva aparición o cambio en signos o síntomas neurológicos preexistentes. Si se sospecha una LMP, se debe suspender el tratamiento con TECVAYLI e iniciar las pruebas de diagnóstico adecuadas. Si se confirma la LMP, se debe interrumpir TECVAYLI.

Reactivación del virus de la hepatitis B

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

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

En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB mientras reciben tratamiento con TECVAYLI, se debe interrumpir el tratamiento con TECVAYLI como se indica en la Tabla 4 y manejar conforme a las guías locales del centro (ver sección 4.2).

Hipogammaglobulinemia

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

Es necesario monitorizar los niveles de inmunoglobulina durante el tratamiento con TECVAYLI. Se debe administrar tratamiento con inmunoglobulina por vía intravenosa o subcutánea para mantener las concentraciones séricas de IgG ≥ 400 mg/dl. Se deben adoptar precauciones contra infecciones y los antimicrobianos, incluida la profilaxis con antibióticos o antivirales, se deben administrar conforme a las guías locales del centro.

Vacunas

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

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

Neutropenia

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

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

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

El tratamiento con TECVAYLI se debe interrumpir según se indica en la Tabla 4 (ver sección 4.2).

Pseudoprogresión tumoral

Se ha notificado pseudoprogresión tumoral en pacientes tratados con TECVAYLI (ver sección 4.8). Las manifestaciones incluyeron dolor localizado y síntomas de compresión nerviosa y medular debidos a un aumento transitorio del tamaño tumoral. La pseudoprogresión tumoral no implica fracaso del tratamiento ni progresión tumoral. Se recomienda la monitorización y evaluación de la pseudoprogresión tumoral en los pacientes tratados con TECVAYLI, y debe manejarse según esté clínicamente indicado.

Excipientes

Sodio

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

Polisorbato

Este medicamento contiene 0,4 mg de polisorbato 20 por ml, lo que equivale a 1,2 mg por vial de 3 ml y 0,68 mg por vial de 1,7 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones de hipersensibilidad.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con TECVAYLI.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en varones y mujeres

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

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

Embarazo

No hay datos relativos al uso de teclistamab en mujeres embarazadas ni datos de estudios realizados en animales para evaluar el riesgo de teclistamab en el embarazo. Se sabe que la IgG humana atraviesa la placenta después del primer trimestre de embarazo. Por lo tanto, teclistamab, un anticuerpo humanizado basado en IgG4, tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. No

se recomienda utilizar TECVAYLI en mujeres embarazadas. TECVAYLI está asociado a hipogammaglobulinemia, por lo que se debe considerar la posibilidad de evaluar los niveles de inmunoglobulina en los recién nacidos de madres tratadas con TECVAYLI.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Debido a la posibilidad de ICANS, los pacientes tratados con TECVAYLI corren el riesgo de sufrir una depresión del nivel de consciencia (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser instruidos en evitar conducir y utilizar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante la administración de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI y durante las 48 horas posteriores a completar la pauta de escalada de dosis, así como en caso de aparición de síntomas neurológicos nuevos (Tablas 1 y 2) (ver sección 4.2 y sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas de cualquier grado más frecuentes en los pacientes fueron hipogammaglobulinemia, neutropenia, síndrome de liberación de citocinas, infección de las vías respiratorias altas, dolor musculoesquelético, diarrea, anemia, tos, fatiga, reacción en la zona de inyección, trombocitopenia, neumonía, COVID-19, linfopenia, fiebre, dolor, náuseas, cefalea e hipopotasemia.

Se notificaron reacciones adversas graves en el 65 % de los pacientes tratados con TECVAYLI, incluyendo neumonía (22 %), COVID-19 (14 %), síndrome de liberación de citocinas (11 %), infección de las vías respiratorias altas (7 %), sepsis (6 %), fiebre (3,5 %), neutropenia febril (3,1 %), diarrea (2,3 %) y dolor musculoesquelético (2,3 %).

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en las frecuencias de acontecimientos adversos por cualquier causa en pacientes con mieloma múltiple expuestos a teclistamab, cuando tras una evaluación exhaustiva, existe como mínimo una posibilidad razonable de una relación causal entre el medicamento y el acontecimiento adverso.

Los datos de seguridad de TECVAYLI se evaluaron en 739 pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario, entre ellos 165 pacientes del ensayo MajesTEC-1 y 291 pacientes del ensayo MajesTEC-9, que recibieron TECVAYLI por vía subcutánea (SC) en monoterapia, con una mediana de duración del tratamiento de 9 (rango: 0,20 a 41) meses y 13 (rango: 0,10 a 28) meses, respectivamente, y 283 pacientes del ensayo MajesTEC-3, que recibieron TECVAYLI SC en combinación con daratumumab SC con una mediana de duración del tratamiento de 32 (rango: 0,03 a 43) meses.

La Tabla 7 resume las reacciones adversas notificadas en los pacientes de los ensayos MajesTEC-1, MajesTEC-9 y MajesTEC-3 y tras comercialización.

En la Tabla 7 se muestran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 7: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con TECVAYLI en ensayos clínicos y tras comercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia (todos los grados)	N = 739	
			Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas ¹	Muy frecuente	60	9
	Neumonía ²	Muy frecuente	34	24
	COVID-19 ³	Muy frecuente	31	13
	Infección del tracto urinario ⁴	Muy frecuente	15	4,1
	Sepsis ⁵	Frecuente	9	6
	Celulitis	Frecuente	2	1,1
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Poco frecuente	0,1	0,1
	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Frecuencia no conocida		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Muy frecuente	71	65
	Anemia ⁶	Muy frecuente	44	23
	Trombocitopenia	Muy frecuente	34	17
	Linfopenia	Muy frecuente	26	24
	Leucopenia	Muy frecuente	19	10
	Neutropenia febril	Frecuente	4,9	4,6
	Trastornos del sistema inmunológico			
	Hipogammaglobulinemia ⁷	Muy frecuente	76	3,8
	Síndrome de liberación de citocinas	Muy frecuente	65	0,4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	Muy frecuente	20	7
	Apetito disminuido	Muy frecuente	14	0,7
	Hipofosfatemia	Frecuente	9	2,4
	Hiponatremia	Frecuente	7	2
	Hiperpotasemia	Frecuente	3,5	0,8
	Hiperamilasemia	Frecuente	3,2	0,9
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente	21	0,9
	Neuropatía periférica ⁸	Muy frecuente	15	0,4

Trastornos vasculares	Encefalopatía ⁹	Frecuente	6	0,5
	Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras	Frecuente	2,7	0,3
	Hemorragia ¹⁰	Muy frecuente	10	1,8
	Hipertensión ¹¹	Muy frecuente	10	4,9
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipotensión	Frecuente	7	1,1
	Tos ¹²	Muy frecuente	40	0,5
	Disnea ¹³	Muy frecuente	11	2,4
	Hipoxia	Frecuente	3,9	1,8
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ¹⁴	Muy frecuente	45	4,2
	Náuseas	Muy frecuente	22	0,4
	Estreñimiento	Muy frecuente	16	0,1
	Vómitos	Muy frecuente	16	0,5
	Dolor abdominal ¹⁵	Muy frecuente	12	0,5
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ¹⁶	Muy frecuente	45	3,4
	Espasmos musculares	Frecuente	6	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en la zona de inyección ¹⁷	Muy frecuente	37	0,1
	Fatiga ¹⁸	Muy frecuente	37	3,2
	Fiebre	Muy frecuente	25	0,7
	Dolor ¹⁹	Muy frecuente	24	0,9
	Edema ²⁰	Muy frecuente	12	0,3
Exploraciones complementarias	Elevación de las transaminasas ²¹	Muy frecuente	16	2,8
	Peso disminuido	Muy frecuente	13	2
	Elevación de la gamma-glutamyl transferasa	Frecuente	10	2,3
	Elevación de la lipasa	Frecuente	8	1,1

Nota: Los acontecimientos adversos se clasifican de acuerdo con la versión 5.0 de los NCI-CTCAE, a excepción del ICANS y el SLC, que se clasificaron utilizando el sistema de clasificación de consenso de la ASTCT (Lee et al 2019).

- Infección de las vías respiratorias altas incluye sinusitis aguda, infección de las vías respiratorias altas adenovírica, rinitis bacteriana, bronquiolitis, bronquitis bacteriana, bronquitis crónica, bronquitis por *Haemophilus*, bronquitis vírica, sinusitis crónica, bronquitis por herpes simple, nasofaringitis, faringitis, faringitis estreptocócica, infección por virus sincitial respiratorio, infección de las vías respiratorias, infección bacteriana de las vías respiratorias, infección fúngica de las vías respiratorias, infección vírica de las vías respiratorias, rinitis, infección por rinovirus, sinobronquitis, sinusitis, sinusitis bacteriana, traqueitis, traqueobronquitis, infección fúngica de las vías respiratorias altas, infección de las vías respiratorias altas, infección bacteriana de las vías respiratorias altas, rinitis vírica, sinusitis vírica e infección vírica de las vías respiratorias altas.
- Neumonía incluye neumonía atípica, neumonía por *Candida*, neumonía por coronavirus, neumonía por enterobacterias, infección de las vías respiratorias bajas, infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, infección vírica de las vías respiratorias bajas, neumonía por metanemovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía adenovírica, neumonía bacteriana, neumonía por clamidias, neumonía criptocócica, neumonía por citomegalovirus, neumonía por *Escherichia*, neumonía por hongos, neumonía por *Haemophilus*, neumonía grupal, neumonía por *Klebsiella*, neumonía por *Legionella*, neumonía por *Moraxella*, neumonía por micoplasmas, neumonía por virus parainfluenza, neumonía neumocócica, neumonía por *Pseudomonas*, neumonía por virus sincitial respiratorio, neumonía estafilocócica, neumonía estreptocócica, neumonía vírica y neumonía por *Stenotrophomonas maltophilia*.
- COVID-19 incluye COVID-19 y neumonía por COVID-19.
- La infección del tracto urinario incluye cistitis, cistitis por *Escherichia*, cistitis hemorrágica, cistitis por *Klebsiella*, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, infección del tracto urinario por *Klebsiella*, pielonefritis, pielonefritis aguda, piuria, candidiasis del tracto urinario, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección enterocócica del tracto urinario, infección fúngica del tracto urinario e infección del tracto urinario por estafilococos.
- Sepsis incluye sepsis abdominal, bacteriemia por *Acinetobacter*, bacteriemia por bacilos, bacteriemia, sepsis bacteriana, bacteriemia por *Campylobacter*, sepsis por *Campylobacter*, bacteriemia por *Citrobacter*, bacteriemia por *Corynebacterium*, bacteriemia relacionada con dispositivo, bacteriemia enterocócica, sepsis enterocócica, bacteriemia por *Escherichia*, sepsis por *Escherichia*, sepsis por *Haemophilus*, sepsis por *Klebsiella*, sepsis meningocócica, sepsis neutropénica, bacteriemia por *Pseudomonas*, sepsis por *Pseudomonas*, sepsis pulmonar, sepsis, shock séptico, bacteriemia por estafilococos, sepsis por estafilococos, sepsis estreptocócica y urosepsis.
- Anemia incluye anemia, anemia ferropénica, anemia leucoeritroblástica y anemia microcítica.
- Hipogammaglobulinemia incluye a los pacientes con acontecimientos adversos de hipogammaglobulinemia, hiperglobulinemia, disminución de las inmunoglobulinas y/o pacientes con niveles analíticos de IgG por debajo de 400 mg/dl tras el tratamiento con TECVAYLI.
- Neuropatía periférica incluye disestesia, hipoestesia, hipoestesia oral, neuralgia, neuropatía periférica, parestesia, parestesia oral, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica y ciática.
- Encefalopatía incluye amnesia, niebla cerebral, trastorno cognitivo, estado confusional, disminución del nivel de consciencia, letargia, alteración de la memoria y somnolencia.
- Hemorragia incluye hemorragia anal, hemorragia conjuntival, epistaxis, hemorragia ocular, sangrado del párpado, hematoma del párpado, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, hematoquecia, hematoma, hematuria, hemoperitoneo, hemoptisis, hemorragia hemorroidal, hemorroides, hemorragia hepática, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, hemorragia bucal, hemorragia posprocedimiento, hemorragia posmenopáusica, hemorragia alveolar pulmonar, hemorragia rectal, hematoma subdural, hemorragia gastrointestinal superior y hemorragia vítrea.
- Hipertensión incluye presión arterial aumentada, hipertensión esencial, hipertensión, crisis hipertensiva, elevación de la tensión arterial media e hipertensión sistólica.
- Tos incluye tos alérgica, tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias altas.
- Disnea incluye fallo respiratorio agudo, disnea, disnea de esfuerzo y fallo respiratorio.
- Diarrea incluye diarrea bacteriana, diarrea y diarrea vírica.
- El dolor abdominal incluye molestias abdominales, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, malestar epigástrico y dolor gastrointestinal.
- Dolor musculoesquelético incluye artalgia, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor en el sacro.
- Reacción en la zona de inyección incluye prurito en la zona de administración, reacción en la zona de administración, eritema en la zona de aplicación, cardenales en la zona de inyección, celulitis en la zona de inyección, cambio de color en la zona de inyección, molestias en la zona de inyección, eczema en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, hematoma en la zona de inyección, hiperestesia en la zona de inyección, induración de la zona de inyección, inflamación en la zona de inyección, irritación en la zona de inyección, edema en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, parestesia de la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, vesículas en la zona de inyección y calor en el lugar de inyección.
- Fatiga incluye astenia, fatiga y malestar general.
- Dolor incluye dolor axilar, dolor pectoral, dolor canceroso, dolor torácico, dolor de oído, dolor ocular, dolor facial, dolor en el costado, dolor gingival, dolor en la ingle, dolor laríngeo, dolor torácico no cardíaco, dolor esofágico, dolor oral, dolor orofaríngeo, dolor, dolor de mandíbula, dolor en la piel, dolor pélvico, dolor perineal, dolor periorbitario, dolor simal, dolor espinal, dolor testicular, dolor de dientes y dolor tumoral.

²⁰ Edema incluye edema palpebral, edema facial, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbitario, hinchazón periférica, edema cutáneo, hinchazón, hinchazón de cara e hinchazón testicular.

²¹ Elevación de las transaminasas incluye elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa, hipertransaminasemia y transaminasa elevada.

* Basado en la experiencia tras la comercialización.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Síndrome de liberación de citocinas

En los ensayos clínicos (monoterapia y tratamiento combinado; N = 739), se notificó SLC en el 65 % de los pacientes tras el tratamiento con TECVAYLI. El 27 % de los pacientes experimentaron más de un acontecimiento de SLC. La mayoría de los pacientes experimentaron SLC durante la pauta de escalada de dosis inicial (la escalada de dosis 1 (37 %), la escalada de dosis 2 (33 %) o la dosis inicial de tratamiento (21 %)). Los acontecimientos de SLC fueron de grado 1 (47 %), de grado 2 (17 %) o de grado 3 (0,4 %). La mediana de tiempo hasta la aparición del SLC fue de 2 (rango: 1 a 9) días después de la dosis más reciente, y la mediana de duración del SLC fue de 2 (rango: 1 a 22) días.

Los signos y síntomas más frecuentes asociados al SLC fueron fiebre (65 %), hipotensión (13 %), hipoxia (8 %), escalofríos (6 %) y cefalea (4 %).

En los ensayos clínicos, se utilizaron tocilizumab, corticosteroides y tocilizumab en combinación con corticosteroides para tratar el SLC en el 33 %, el 6 % y el 3 % de los casos de SLC, respectivamente.

ICANS

En los ensayos clínicos (monoterapia y tratamiento combinado; N = 739), el ICANS se notificó en el 2,7 % de los pacientes que recibieron TECVAYLI en la dosis recomendada. Se observó ICANS de grado 3 o de grado 4 en el 0,2 % de los pacientes. Las manifestaciones clínicas de ICANS más frecuentes fueron estado de confusión (1,2 %) y disgrafía (0,8 %). El ICANS puede debutar con el SLC, tras la resolución del SLC o en ausencia del SLC. El tiempo observado hasta la aparición de ICANS oscila entre 1 y 11 días después de la dosis más reciente.

Infecciones

En los ensayos clínicos (monoterapia y tratamiento combinado; N = 739), en pacientes que recibieron TECVAYLI en la dosis recomendada, se observaron infecciones graves en el 46 % de los pacientes, infecciones de grado 3 o grado 4 en el 49 % de los pacientes e infecciones mortales en el 7 %.

Personas de edad avanzada

En los ensayos clínicos de la monoterapia (MajesTEC-1 y MajesTEC-9), 186 pacientes tenían menos de 65 años, 165 pacientes tenían entre 65 y menos de 75 años, y 105 pacientes tenían 75 años o más. Se observaron acontecimientos adversos graves en el 65 % de los pacientes menores de 65 años, en comparación con el 63 % de los pacientes de entre 65 y menos de 75 años, y el 52 % de los pacientes de 75 años o más.

En el ensayo clínico del tratamiento combinado (MajesTEC-3), 141 pacientes tenían menos de 65 años, 112 pacientes tenían entre 65 y menos de 75 años, y 30 pacientes tenían 75 años o más. Se observaron acontecimientos adversos graves en el 63 % de los pacientes menores de 65 años, en comparación con el 77 % de los pacientes de entre 65 y menos de 75 años, y el 83 % de los pacientes de 75 años o más.

En los ensayos clínicos de la monoterapia y el tratamiento combinado (MajesTEC-1, MajesTEC-9 y MajesTEC-3), se observaron infecciones (grado 3 o 4) en el 42 % de los pacientes menores de 65 años, en comparación con el 47 % de los pacientes de entre 65 y menos de 75 años, y el 38 % de los pacientes de los pacientes de 75 años o más. Se observaron infecciones mortales en el 7 % de los

pacientes menores de 65 años, en comparación con el 6 % de los pacientes de entre 65 y menos de 75 años, y el 8 % de los pacientes de 75 años o más.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

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

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

Inmunogenicidad

Los anticuerpos anti-fármaco (ADA, por sus siglas en inglés) se detectaron muy raramente. No se observó evidencia de impacto de ADA sobre la farmacocinética, la eficacia ni la seguridad.

Eficacia clínica

Tratamiento combinado con daratumumab - MajesTEC-3 La eficacia de TECVAYLI en combinación con daratumumab (Tec-Dara) frente al grupo de control de daratumumab, pomalidomida y dexametasona (DPd) o daratumumab, bortezomib y dexametasona (DvD) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario se evaluó en un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado (MajesTEC-3). El estudio incluyó a pacientes que habían recibido previamente entre uno y tres tratamientos, entre ellos un inhibidor del proteasoma (IP) y lenalidomida. Los pacientes que habían recibido solo un tratamiento anterior debían haber sido refractarios a lenalidomida. El estudio excluyó a pacientes que tenían enfermedad refractaria al tratamiento previo con un anticuerpo monoclonal anti-CD38, o que habían recibido cualquier tratamiento previo dirigido al BCMA y pacientes con afectación del sistema nervioso central/meningea por el mieloma múltiple u otras afecciones neurológicas graves. También se excluyó a los pacientes con una fracción de eyección cardíaca baja o los pacientes con formas más raras de neoplasias de células plasmáticas, como leucemia de células plasmáticas, amiloidosis de cadenas ligeras sistémica primaria, macroglobulinemia de Waldenström o síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, trastorno monoclonal de células plasmáticas, cambios en la piel).

Los pacientes recibieron TECVAYLI administrado por vía subcutánea que consistió en escaladas de dosis iniciales de 0,06 mg/kg y 0,3 mg/kg, seguidas de una pauta de dosis de tratamiento de 1,5 mg/kg semanales hasta la semana 8, después 3 mg/kg una vez cada dos semanas hasta la semana 24, y después 3 mg/kg una vez cada cuatro semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Daratumumab se administró por vía subcutánea en una dosis de 1 800 mg a la semana de la semana 1 a la semana 8, después 1 800 mg una vez cada dos semanas hasta la semana 24, y después una vez cada cuatro semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver la sección 4.2).

Se aleatorizó un total de 587 pacientes: 291 al grupo de Tec-Dara y 296 al grupo de control (269 a DPd y 27 a DVd). La aleatorización se estratificó según la elección de DPd o DVd realizada por el investigador, el estadio de la enfermedad al inicio conforme al Sistema Internacional de Estadificación (ISS) (I frente a II frente a III), la exposición previa a anticuerpos monoclonales anti-CD38 (sí frente a no), y el número de líneas de tratamiento anteriores (1 frente a 2 o 3). Las características iniciales de la enfermedad eran similares en el grupo de Tec-Dara y el grupo de control. La mediana de edad era de 64 (rango: 25 a 88) años, con un 10 % $\geq$ 75 años; el 55 % eran varones, el 65 % eran blancos, el 6 % eran negros o afroamericanos y el 22 % eran asiáticos. Conforme al ISS, 62,5 % de los pacientes se encontraban en estadio I, el 29,5 % en estadio II y el 8,0 % en estadio III. El 35,9 % de los pacientes presentaban citogenética de alto riesgo (presencia de del(17p), t(4;14) o t(14;16)). Además, el 14 % de los pacientes presentaban plasmocitomas de partes blandas.

La mediana del número de líneas de tratamiento anteriores era de 2 (rango: 1 a 3), y el 37,8 % de los pacientes habían recibido una línea de tratamiento anterior. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con lenalidomida y el 99,8 % había recibido previamente un inhibidor del proteasoma; el 83,6 % eran refractarios a lenalidomida. Además, el 5,3 % de los pacientes habían recibido previamente un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

En MajesTEC-3 se demostró una mejoría estadísticamente significativa en el grupo de Tec-Dara en comparación con el grupo de control en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en la supervivencia global (SG). Los resultados de eficacia fueron determinados por la evaluación del Comité de Revisión Independiente utilizando los criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG) de 2016 (ver Tabla 8 y figuras 1 y 2).

Tabla 8: Resultados de eficacia del MajesTEC-3

	Grupo de Tec-Dara (N = 291)	Grupo de control (N = 296)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^a		
Número de acontecimientos, n (%)	44 (15,1)	187 (63,2)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NA (NE, NE)	18,10 (14,6, 22,8)
Hazard ratio (IC del 95 %) ^b ; valor de p^c	0,17 (0,12, 0,23); < 0,0001	
Tasa de SLP a los 24 meses, % (IC del 95 %)	85,2 (80,4, 88,9)	42,2 (36,3, 48,0)
Tasa de SLP a los 36 meses, % (IC del 95 %)	83,4 (78,2, 87,4)	29,7 (23,6, 36,0)
Respuesta completa o mejor (RCe+RC)^a, n (%)	238 (81,8)	95 (32,1)
IC del 95 % (%)	(76,9, 86,0)	(26,8, 37,7)
Razón de posibilidades (IC del 95 %) ^d ; valor de p^e	9,56 (6,47, 14,14); < 0,0001	
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP)^a, n (%)	259 (89,0)	223 (75,3)
IC del 95 % (%)	(84,8, 92,4)	(70,0, 80,1)
Razón de posibilidades (IC del 95 %) ^d ; valor de p^e	2,65 (1,68, 4,18); < 0,0001	
Negatividad de la EMR^{f,g}, n/N (%)	153/262 (58,4)	46/269 (17,1)
IC del 95 % (%)	(52,2, 64,4)	(12,8, 22,1)
Razón de posibilidades (IC del 95 %) ^d ; valor de p^h	6,78 (4,53, 10,15); < 0,0001	
Supervivencia global (SG)^a		
Número de acontecimientos, n (%)	46 (15,8)	98 (33,1)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NA (NE, NE)	NA (41,40, NE)
Hazard ratio (IC del 95 %) ^b ; valor de p^c	0,46 (0,32, 0,65); < 0,0001	
Tasa de supervivencia a los 24 meses, % (IC del 95 %)	86,5 (81,9, 90,0)	76,4 (71,1, 80,9)
Tasa de supervivencia a los 36 meses, % (IC del 95 %)	83,3 (78,3, 87,2)	65,0 (58,8, 70,5)

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; NA = no alcanzado; EMR = enfermedad mínima residual; grupo de control = DPd o DVd

mediana de duración del seguimiento = 34,5 meses

^a Basado en el grupo de análisis por intención de tratar.

^b Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. Para todos los análisis estratificados, la estratificación se basó en el estadio según el ISS (I frente a II o III) y el número de líneas de tratamiento anteriores (1 frente a 2 o 3), según la aleatorización.

^c Prueba del orden logarítmico estratificada.

^d Se utiliza la estimación de Mantel-Haenszel de la razón de posibilidades común para las tablas estratificadas.

^e Prueba de la χ^2 de Cochran Mantel-Haenszel.

^f Basado en el grupo de análisis principal por secuenciación de siguiente generación (NGS) de la EMR, definido como todos los pacientes aleatorizados en el estudio excepto los reclutados en China.

^g Basado en un umbral de 10^{-5} utilizando una prueba de secuenciación de siguiente generación (clonoSEQ).

^h Prueba exacta de Fisher.

En MajesTEC-3, en pacientes que habían recibido tratamiento previo con un anticuerpo monoclonal anti-CD38 (n=15), la TRG fue del 93,3 % (IC del 95 %: 68,1, 99,8).

En los pacientes respondedores, la mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,2 meses (rango: 0,9 a 25,0 meses) en el grupo de Tec-Dara y de 1,2 meses (rango: 0,7 a 6,3 meses) en el grupo de control.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de SLP en MajesTEC-3

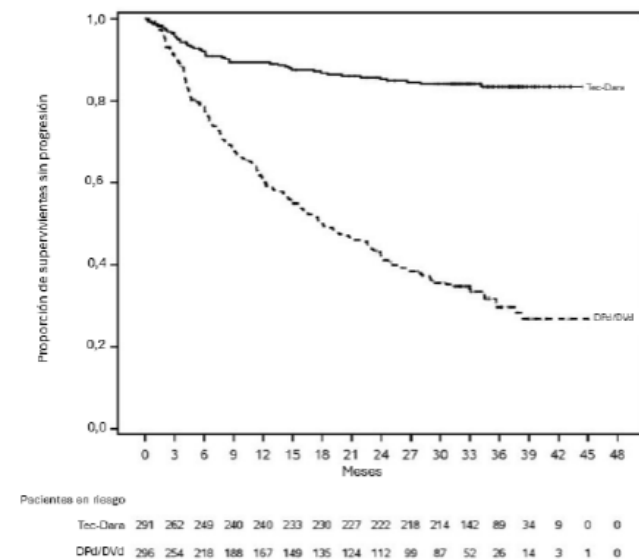
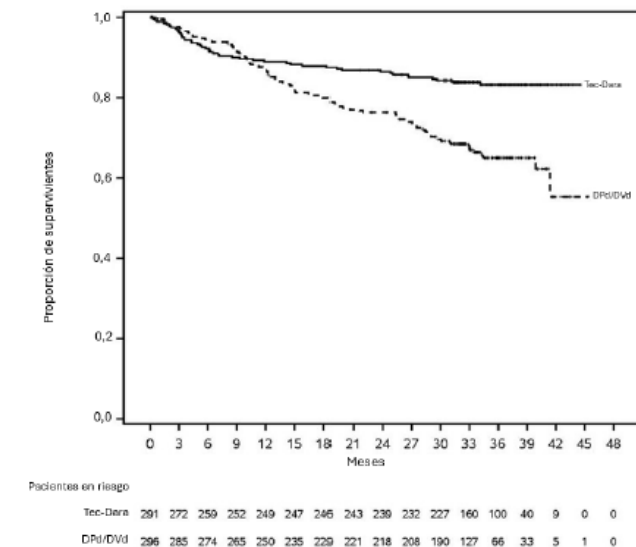


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de SG en MajesTEC-3



Monoterapia - MajesTEC-1

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

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

La población de eficacia constaba de 165 pacientes. La mediana de la edad era de 64 (rango: 33-84) años con un 15 % de sujetos de ≥ 75 años de edad; el 58 % eran varones; el 81 % eran blancos, el 13 % eran negros, el 2 % eran asiáticos. A la inclusión en el estudio, el 52 % de los pacientes presentaban estadio I, el 35 % estadio II y el 12 % estadio III, conforme al Sistema Internacional de Estadificación (ISS). El 26 % de los pacientes presentaban citogenética de alto riesgo (presencia de del(17p), t(4;14) o t(14;16)). El 17 % de los pacientes presentaban plasmocitomas extramedulares.

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

Los resultados de la eficacia se basaron en la tasa de respuesta global, según lo determinado por la evaluación del Comité de Revisión Independiente utilizando los criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG) de 2016 (ver Tabla 9).

Tabla 9: Resultados de eficacia del MajesTEC-1

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

¹ NE = No estimable

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

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

Los resultados de un análisis de eficacia actualizado tras una mediana de seguimiento de 30,6 meses entre los pacientes respondedores (n=104) mostraron una mayor proporción de pacientes con RC (7,3 %) y RCe (38,8 %) en comparación con el análisis primario. Las tasas de negatividad de la EMR también aumentaron en todos los pacientes tratados (29,1 %) y en los pacientes que alcanzaron la RC o la RCe (51,3 %). La mediana de DR fue de 24,0 (17,0; NE) meses.

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Teclistamab mostró una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis tras la administración subcutánea en un rango de dosis de 0,08 mg/kg a 3 mg/kg en monoterapia. Después de la dosis recomendada de teclistamab en monoterapia, el 90 % de la exposición en el estado estacionario se logró después de 12 dosis semanales de tratamiento. El índice de acumulación medio entre la primera y la 13ª dosis semanal de tratamiento de teclistamab de 1,5 mg/kg fue de 4,2 veces para la C_{max} , 4,1 veces para la C_{valle} y 5,3 veces para C_{media} .

Las características farmacocinéticas de teclistamab fueron coherentes tanto cuando se administró en monoterapia como en combinación con daratumumab.

La C_{max} , C_{valle} y C_{media} de teclistamab se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos de teclistamab para la dosis recomendada en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario

	C_{max} (µg/ml)	C_{valle} (µg/ml)	C_{media} (µg/ml)
Teclistamab en monoterapia			
Estado estacionario con la pauta semanal de 1,5 mg/kg ^a	23,8 (55 %)	21,1 (63 %)	22,8 (57 %)
Teclistamab en combinación con daratumumab			
Primera dosis de 1,5 mg/kg	6,36 (54 %)	5,79 (59 %)	4,96 (55 %)
Fin de la pauta semanal de 1,5 mg/kg ^b	19,6 (54 %)	17,3 (62 %)	18,6 (56 %)
Fin de la pauta C2S de 3,0 mg/kg ^c	29,9 (55 %)	19,8 (85 %)	26,2 (62 %)
Estado estacionario con la pauta de 3,0 mg/kg C4S ^d	20,2 (52 %)	5,82 (152 %)	13,7 (67 %)

C_{media} = concentración sérica media de teclistamab durante un intervalo de administración; C_{max} = concentración sérica máxima de teclistamab; C_{valle} = concentración sérica de teclistamab antes de la siguiente dosis; C2S=cada 2 semanas; C4S = cada 4 semanas

^a Exposición en estado estacionario para la decimotercera dosis semanal.

^b Exposición para la séptima dosis semanal.

^c Exposición para la octava dosis C2S.

^d Exposición en estado estacionario para la quinta dosis C4S.

Nota: Los datos se presentan como media geométrica (CV %).

Absorción

La biodisponibilidad media de teclistamab fue del 72 % cuando se administró por vía subcutánea. La mediana (rango) de T_{max} de teclistamab después de la primera y 13ª dosis de tratamiento semanal en monoterapia fue de 139 (19 a 168) horas y 72 (24 a 168) horas, respectivamente.

Distribución

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

Excreción

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

El análisis de la farmacocinética poblacional demostró que el BCMA soluble no afectaba a las concentraciones séricas de teclistamab.

Poblaciones especiales

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

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

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad y mutagenicidad

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

Toxicología reproductiva y fertilidad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años

Tras apertura

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso tras la apertura del vial, incluyendo la conservación en jeringas preparadas, durante 8 días entre 2°C y 8°C , y durante 24 horas a temperatura ambiente ($15^\circ\text{C} - 30^\circ\text{C}$).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas entre 2°C y 8°C , a menos que la preparación se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Envase de 1 vial.

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

Envase de 1 vial.

Presentaciones y precios:

TECVAYLI 10 mg/ml solución inyectable, vial de 3 ml: Precio industrial notificado: PVL: 905,00 €;

PVP: 960,91 €; PVP IVA: 999,35 €.

TECVAYLI 90 mg/ml solución inyectable, vial de 1,7 ml: Precio industrial notificado: PVL: 4.615,40

€; PVP: 4.671,31 €; PVP IVA: 4.858,16 €.

Condiciones de prescripción y dispensación: Con receta médica. Uso hospitalario.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

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

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

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

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

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

Preparación de TECVAYLI

- Verifique la dosis prescrita de cada inyección de TECVAYLI. Para reducir al mínimo los errores, utilice las siguientes tablas para preparar la inyección de TECVAYLI.
 - Utilice la Tabla 11 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la escalada de dosis 1 utilizando el vial de TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabla 11: Volúmenes de inyección de TECVAYLI (10 mg/ml) para la escalada de dosis 1 (0,06 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de viales (1 vial = 3 ml)
Escalada de dosis 1 (0,06 mg/kg)	35-39,9	2,2	0,22	1
	40-44,9	2,5	0,25	1
	45-49,9	2,8	0,28	1
	50-59,9	3,3	0,33	1
	60-69,9	3,9	0,39	1
	70-79,9	4,5	0,45	1
	80-89,9	5,1	0,51	1
	90-99,9	5,7	0,57	1
	100-109,9	6,3	0,63	1
	110-119,9	6,9	0,69	1
	120-129,9	7,5	0,75	1
	130-139,9	8,1	0,81	1
	140-149,9	8,7	0,87	1
	150-160	9,3	0,93	1

- Utilice la Tabla 12 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la escalada de dosis 2 utilizando el vial de TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabla 12: Volúmenes de inyección de TECVAYLI (10 mg/ml) para la escalada de dosis 2 (0,3 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de viales (1 vial = 3 ml)
Escalada de dosis 2 (0,3 mg/kg)	35-39,9	11	1,1	1
	40-44,9	13	1,3	1
	45-49,9	14	1,4	1
	50-59,9	16	1,6	1
	60-69,9	19	1,9	1
	70-79,9	22	2,2	1
	80-89,9	25	2,5	1
	90-99,9	28	2,8	1
	100-109,9	31	3,1	2
	110-119,9	34	3,4	2
	120-129,9	37	3,7	2
	130-139,9	40	4,0	2
	140-149,9	43	4,3	2
	150-160	47	4,7	2

- Utilice la Tabla 13 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la dosis de tratamiento de 1,5 mg/kg utilizando el vial de TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabla 13: Volúmenes de inyección de TECVAYLI (90 mg/ml) para la dosis de tratamiento (1,5 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de viales (1 vial = 1,7 ml)
Dosis de tratamiento (1,5 mg/kg)	35-39,9	56	0,62	1
	40-44,9	64	0,71	1
	45-49,9	71	0,79	1
	50-59,9	83	0,92	1
	60-69,9	99	1,1	1
	70-79,9	108	1,2	1
	80-89,9	126	1,4	1
	90-99,9	144	1,6	1
	100-109,9	153	1,7	1
	110-119,9	171	1,9	2
	120-129,9	189	2,1	2
	130-139,9	198	2,2	2
	140-149,9	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

- Utilice la Tabla 14 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la dosis de tratamiento de 3 mg/kg utilizando el vial de TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabla 14: Volúmenes de inyección de TECVAYLI (90 mg/ml) para la dosis de tratamiento (3 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de viales (1 vial = 1,7 ml)
Dosis de tratamiento (3 mg/kg)	35-39,9	108	1,2	1
	40-44,9	126	1,4	1

45-49,9	144	1,6	1
50-59,9	162	1,8	2
60-69,9	198	2,2	2
70-79,9	225	2,5	2
80-89,9	252	2,8	2
90-99,9	288	3,2	2
100-109,9	315	3,5	3
110-119,9	342	3,8	3
120-129,9	378	4,2	3
130-139,9	405	4,5	3
140-149,9	432	4,8	3
150-160	468	5,2	4

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

Administración de TECVAYLI

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 23/agosto/2022
Fecha de la última renovación: 12/junio/2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2026

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

*Financiación aprobada por el SNS para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres líneas de tratamiento previas, incluidos un IMiD, un IP y un Ac anti-CD38, y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento, que deberán cumplir los siguientes requisitos: Diagnóstico documentado de mieloma múltiple según los criterios diagnósticos del IMWG, edad ≥ 18 años, haber recibido como parte de los tratamientos previos un IP, un IMiD y un anticuerpo anti-CD38, haber presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento, tener buen estado funcional ECOG 0-1 y no haber recibido tratamiento previo con terapia CAR-T dirigida frente a BCMA. La indicación en combinación con daratumumab para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido al menos un tratamiento previo, está pendiente de financiación.